

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490394 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/33* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.04

(54) АНТАГОНИСТЫ LPAR1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/229,858

(32) 2021.08.05

(33) US

(86) PCT/US2022/039466

(87) WO 2023/014908 2023.02.09

(71) Заявитель:
КОНТИНЬЮМ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Ропп Джеффри Роджер (US), Чэнь
Остин Чих-Юй (CA), Сюн Ифэн,
Шрадер Томас, Вальдес Лино (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе описаны, inter alia, антагонисты LPAR1 и их применение.

A1

202490394

202490394

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580547RU/055

АНТАГОНИСТЫ LPAR1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

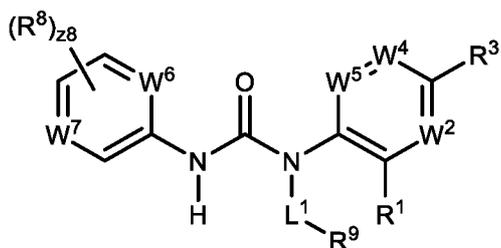
[0001] Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 63/229,858, поданной 5 августа 2021 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Лизофосфатидная кислота или LPA представляет собой семейство биоактивных фосфолипидов, которые ассоциированы с множеством клеточных функций. Хотя представители семейства различаются длиной и степенью насыщения их соответствующей основы длинноцепочечных жирных кислот (Fujiwara *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280, 35038-35050), все они закрыты глицерин-фосфатной группой посредством сложноэфирной связи. LPA вырабатываются биологическим путем из мембранных фосфолипидов посредством многоступенчатого каскада, опосредованного ферментами, включающими лизофосфолипазу D (lysoPLD), аутоксин (ATX), фосфолипазу A1 (PLA1), фосфолипазу A2 (PLA2) и ацилглицеролкиназу (AGK) (Mutoh *et al.*, *British J. Pharmacol.*, **2012**, 165, 829-844). После образования LPA могут регулировать многочисленные клеточные сигнальные пути путем связывания с классом рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), с 7-мембранным доменом, известных как LPA-рецепторы (LPAR), шесть из которых уже охарактеризованы: LPAR1, LPAR2, LPAR3, LPAR4, LPAR5 и LPAR6 (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, 50, 157-186). Биологические реакции, вызываемые связыванием LPA с LPAR, характеризуются широким диапазоном и зависят от контекста (Yung *et al.*, *J. Lipid Res.* **2014**, 55, 1192-1214; Yung *et al.*, *Neuron* **2015**, 85, 669-682). Они могут включать индукцию клеточной пролиферации, стимуляцию клеточной миграции и сокращения, стимулирование ретракции нейритов, подавление апоптоза, иницирование хемотаксиса, закрытие межклеточных промежутков и другое (Chun *et al.*, Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley, ISBN: 978-0-470-56905-4). Кроме того, aberrантное повышение регуляции пути LPA было связано с множеством заболеваний, включая рак, воспалительные заболевания, бесплодие, нейропатическую боль, психотические и нейродегенеративные расстройства, атеросклероз, а также фиброз кожи, почек, легких и печени (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, 50, 157-186; Noguchi *et al.*, *Curr. Opin Pharmacol.*, **2009**, 9, 15-23; Yanagida *et al.*, *J. Biochem.*, **2011**, 150, 223-232). Следовательно, направленность на рецепторы LPA была и остается областью повышенного интереса для определения потенциальных способов лечения этих расстройств. В данном документе, *inter alia*, предложены решения этих и других проблем в данной области техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В одном аспекте приведено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



(I).

[0004] L¹ представляет собой связь или замещенный или незамещенный C₁-C₅ алкилен.

[0005] R¹ представляет собой незамещенный C₂-C₅ алкил.

[0006] W² представляет собой N или C(R²).

[0007] R² представляет собой водород, галоген, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -OCX²₃, -OCH₂X², -OCHX²₂, -CN, -SO_{n2}R^{2D}, -SO_{v2}NR^{2AR2B}, —NR^{2C}NR^{2AR2B}, —ONR^{2AR2B}, —NHC(O)NR^{2C}NR^{2AR2B}, -NHC(O)NR^{2AR2B}, -N(O)_{m2}, -NR^{2AR2B}, -C(O)R^{2C}, -C(O)OR^{2C}, -C(O)NR^{2AR2B}, -OR^{2D}, -SR^{2D}, -NR^{2A}SO₂R^{2D}, -NR^{2A}C(O)R^{2C}, -NR^{2A}C(O)OR^{2C}, -NR^{2A}OR^{2C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0008] R³ представляет собой водород, галоген, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -OCX³₃, -OCH₂X³, -OCHX³₂, -CN, -SO_{n3}R^{3D}, -SO_{v3}NR^{3AR3B}, —NR^{3C}NR^{3AR3B}, —ONR^{3AR3B}, —NHC(O)NR^{3C}NR^{3AR3B}, -NHC(O)NR^{3AR3B}, -N(O)_{m3}, -NR^{3AR3B}, -C(O)R^{3C}, -C(O)OR^{3C}, -C(O)NR^{3AR3B}, -OR^{3D}, -SR^{3D}, -NR^{3A}SO₂R^{3D}, -NR^{3A}C(O)R^{3C}, -NR^{3A}C(O)OR^{3C}, -NR^{3A}OR^{3C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0009] W⁴ представляет собой N или C(R⁴).

[0010] R⁴ представляет собой водород, галоген, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -OCX⁴₃, -OCH₂X⁴, -OCHX⁴₂, -CN, -SO_{n4}R^{4D}, -SO_{v4}NR^{4AR4B}, —NR^{4C}NR^{4AR4B}, —ONR^{4AR4B}, —NHC(O)NR^{4C}NR^{4AR4B}, -NHC(O)NR^{4AR4B}, -N(O)_{m4}, -NR^{4AR4B}, -C(O)R^{4C}, -C(O)OR^{4C}, -C(O)NR^{4AR4B}, -OR^{4D}, -SR^{4D}, -NR^{4A}SO₂R^{4D}, -NR^{4A}C(O)R^{4C}, -NR^{4A}C(O)OR^{4C}, -NR^{4A}OR^{4C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0011] W⁵ представляет собой N или C(R⁵).

[0012] R⁵ представляет собой водород, галоген, -CX⁵₃, -CHX⁵₂, -CH₂X⁵, -OCX⁵₃, -OCH₂X⁵, -OCHX⁵₂, -CN, -SO_{n5}R^{5D}, -SO_{v5}NR^{5AR5B}, —NR^{5C}NR^{5AR5B}, —ONR^{5AR5B}, —NHC(O)NR^{5C}NR^{5AR5B}, -NHC(O)NR^{5AR5B}, -N(O)_{m5}, -NR^{5AR5B}, -C(O)R^{5C}, -C(O)OR^{5C}, -C(O)NR^{5AR5B}, -OR^{5D}, -SR^{5D}, -NR^{5A}SO₂R^{5D}, -NR^{5A}C(O)R^{5C}, -NR^{5A}C(O)OR^{5C}, -NR^{5A}OR^{5C}, -SF₅,

-N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0013] заместители R² и R³ могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0014] заместители R³ и R⁴ могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0015] заместители R⁴ и R⁵ могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0016] W⁶ представляет собой N или C(R⁶).

[0017] R⁶ представляет собой водород, галоген, -CX⁶₃, -CHX⁶₂, -CH₂X⁶, -OCX⁶₃, -OCH₂X⁶, -OCHX⁶₂, -CN, -SO_{n6}R^{6D}, -SO_{v6}NR^{6AR}^{6B}, —NR^{6C}NR^{6AR}^{6B}, —ONR^{6AR}^{6B}, —NHC(O)NR^{6C}NR^{6AR}^{6B}, -NHC(O)NR^{6AR}^{6B}, -N(O)_{m6}, -NR^{6AR}^{6B}, -C(O)R^{6C}, -C(O)OR^{6C}, -C(O)NR^{6AR}^{6B}, -OR^{6D}, -SR^{6D}, -NR^{6A}SO₂R^{6D}, -NR^{6A}C(O)R^{6C}, -NR^{6A}C(O)OR^{6C}, -NR^{6A}OR^{6C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0018] W⁷ представляет собой N, N⁺-O⁻ или C(R⁷).

[0019] R⁷ представляет собой водород, галоген, -CX⁷₃, -CHX⁷₂, -CH₂X⁷, -OCX⁷₃, -OCH₂X⁷, -OCHX⁷₂, -CN, -SO_{n7}R^{7D}, -SO_{v7}NR^{7AR}^{7B}, —NR^{7C}NR^{7AR}^{7B}, —ONR^{7AR}^{7B}, —NHC(O)NR^{7C}NR^{7AR}^{7B}, -NHC(O)NR^{7AR}^{7B}, -N(O)_{m7}, -NR^{7AR}^{7B}, -C(O)R^{7C}, -C(O)OR^{7C}, -C(O)NR^{7AR}^{7B}, -OR^{7D}, -SR^{7D}, -NR^{7A}SO₂R^{7D}, -NR^{7A}C(O)R^{7C}, -NR^{7A}C(O)OR^{7C}, -NR^{7A}OR^{7C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0020] R⁸ независимо представляет собой галоген, -CX⁸₃, -CHX⁸₂, -CH₂X⁸, -OCX⁸₃, -OCH₂X⁸, -OCHX⁸₂, -CN, -SO_{n8}R^{8D}, -SO_{v8}NR^{8AR}^{8B}, —NR^{8C}NR^{8AR}^{8B}, —ONR^{8AR}^{8B}, —NHC(O)NR^{8C}NR^{8AR}^{8B}, -NHC(O)NR^{8AR}^{8B}, -N(O)_{m8}, -NR^{8AR}^{8B}, -C(O)R^{8C}, -C(O)OR^{8C}, -C(O)NR^{8AR}^{8B}, -OR^{8D}, -SR^{8D}, -NR^{8A}SO₂R^{8D}, -NR^{8A}C(O)R^{8C}, -NR^{8A}C(O)OR^{8C}, -NR^{8A}OR^{8C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

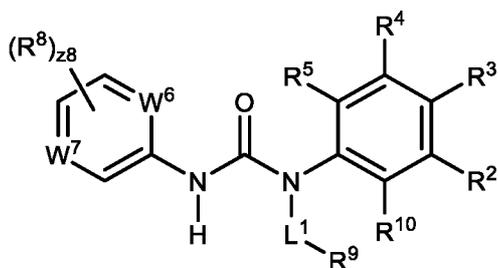
[0021] R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

[0022] $R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}$ и R^{8D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3, -CBr_3, -CF_3, -Cl_3, -CHCl_2, -CHBr_2, -CHF_2, -CHI_2, -CH_2Cl, -CH_2Br, -CH_2F, -CH_2I, -CN, -OH, -NH_2, -COOH, -CONH_2, -OCCl_3, -OCF_3, -OCBr_3, -OCl_3, -OCHCl_2, -OCHBr_2, -OCHI_2, -OCHF_2, -OCH_2Cl, -OCH_2Br, -OCH_2I, -OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0023] $X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7$ и X^8 независимо представляют собой $-F, -Cl, -Br$ или $-I$.

[0024] Символы $n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7$ и n_8 независимо представляют собой целое число от 0 до 4. Символы $m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7$ и v_8 независимо равны 1 или 2. Символ z_8 представляет собой целое число от 0 до 3.

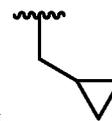
[0025] В одном аспекте приведено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



(II). $L^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W^6, W^7, R^8, z8$ и R^9 таковы,

как описано в данном документе, включая варианты осуществления. По меньшей мере один из W^6 или W^7 представляет собой N. Если W^6 представляет собой $C(R^6)$ или W^7 представляет собой $C(R^7)$, тогда R^{10} не представляет собой водород. Если W^6 и W^7 оба представляют собой N, тогда R^3 не представляет собой $-S(O)_2CH_3$. Если W^6 представляет

собой CH и W^7 представляет собой N, тогда $-L^1-R^9$ не представляет собой



[0026] R^{10} представляет собой водород, галоген, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-OCX^{10}_3$, $-OCH_2X^{10}$, $-OCHX^{10}_2$, $-CN$, $-SO_{n10}R^{10D}$, $-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-ONR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-N(O)_{m10}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10C}$, $-C(O)OR^{10C}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-OR^{10D}$, $-SR^{10D}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10D}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10C}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$, $-NR^{10A}OR^{10C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0027] заместители R^{10} и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0028] R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} и R^{10D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{10A} и R^{10B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0029] X^{10} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

[0030] Символ $n10$ представляет собой целое число от 0 до 4. Символы $m10$ и $v10$ независимо равны 1 или 2.

[0031] В одном из аспектов приведена фармацевтическая композиция, включающая соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль

или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0032] В одном из аспектов приведен способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0033] В одном из аспектов приведен способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0034] В одном из аспектов приведен способ лечения демиелинизирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0035] В одном из аспектов приведен способ лечения фиброзирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0036] В одном из аспектов приведен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0037] В одном из аспектов приведен способ лечения ассоциированного с LPAR1 заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0038] В одном из аспектов приведен способ модуляции активности LPAR1 у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

[0039] Сокращения, используемые в данном документе, соответствуют общепринятым значениям в химической и биологической областях. Химические структуры и формулы, изложенные в настоящем документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

[0040] Если замещающие группы указаны посредством их общепринятых химических формул, написанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые были бы получены при написании структуры справа налево, например, $-\text{CH}_2\text{O}-$ эквивалентно $-\text{OCH}_2-$.

[0041] Термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, прямую (т. е. неразветвленную) или разветвленную углеродную цепь

(или углерод), или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной, и может включать одно-, двух- и многовалентные радикалы. Алкил может включать обозначенное количество атомов углерода (например, C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). В вариантах осуществления алкил является полностью насыщенным. В вариантах осуществления алкил является мононенасыщенным. В вариантах осуществления алкил является полиненасыщенным. Алкил представляет собой нециклизированную цепь. Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают, не ограничиваясь перечисленным, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, метил, гомологи и изомеры, например, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила и т. п. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, не ограничиваясь перечисленным, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, а также высшие гомологи и изомеры. Алкокси представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы через кислородный линкер (-O-). Алкильный фрагмент может представлять собой алкенильный фрагмент. Алкильный фрагмент может представлять собой алкинильный фрагмент. Алкенил включает одну или более двойных связей. Алкинил включает одну или более тройных связей.

[0042] Термин «алкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от алкила, примером чего является, без ограничений -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, при этом группы, содержащие 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно содержащую восемь или менее атомов углерода. Термин «алкенилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от алкена. Термин «алкинилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от алкина. В вариантах осуществления алкилен является полностью насыщенным. В вариантах осуществления алкилен является мононенасыщенным. В вариантах осуществления алкилен является полиненасыщенным. Алкенилен включает одну или более двойных связей. Алкинилен включает одну или более тройных связей.

[0043] Термин «гетероалкил», сам по себе или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильную линейную или разветвленную цепь или их комбинации, включающую по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом (например, O, N, S, Si и S), и при этом атомы азота и серы могут необязательно быть окислены, а гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. Гетероатом(ы) (например, N, S, Si или P) может находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Гетероалкил представляет собой нециклизированную цепь.

Примеры включают в себя, без ограничений: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ и $-\text{CN}$. Вплоть до двух или трех гетероатомов могут быть расположены друг за другом, как, например, в $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Гетероалкильный фрагмент может включать один гетероатом (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать два необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать три необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать четыре необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать пять необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать до 8 необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Термин «гетероалкенил», сам по себе или в сочетании с другим термином, означает, если не указано иное, гетероалкил, включающий по меньшей мере одну двойную связь. Гетероалкенил может необязательно включать более одной двойной связи и/или одну или более тройных связей помимо одной или более двойных связей. Термин «гетероалкинил», сам по себе или в сочетании с другим термином, означает, если не указано иное, гетероалкил, включающий по меньшей мере одну тройную связь. Гетероалкинил может необязательно включать более одной тройной связи и/или одну или более двойных связей помимо одной или более тройных связей. В вариантах осуществления гетероалкил является полностью насыщенным. В вариантах осуществления гетероалкил является мононенасыщенным. В вариантах осуществления гетероалкил является полиненасыщенным.

[0044] Аналогичным образом термин «гетероалкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от гетероалкила, примером чего является, без ограничений $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. В случае гетероалкиленовых групп гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Кроме того, в случае алкиленовых и гетероалкиленовых линкерных групп направление записи формулы линкерной группы не подразумевает какой-либо конкретной ориентации линкерной группы. Например, формула $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ означает как $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$, так и $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$. Как описано выше, гетероалкильные группы в контексте настоящего документа включают такие группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, например, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ и/или $-\text{SO}_2\text{R}'$. При упоминании «гетероалкила» с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как $-\text{NR}'\text{R}''$ и т. п., следует исходить из того, что термины «гетероалкил» и « $-\text{NR}'\text{R}''$ » не являются дублирующими или взаимоисключающими. Напротив, конкретные гетероалкильные группы перечислены для ясности. Таким образом, термин «гетероалкил» в настоящем документе не следует понимать как исключая конкретные гетероалкильные группы, такие как $-\text{NR}'\text{R}''$ и т. п. Термин «гетероалкенилен»,

сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из гетероалкена. Термин «гетероалкинилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из гетероалкина. В вариантах осуществления гетероалкилен является полностью насыщенным. В вариантах осуществления гетероалкилен является мононенасыщенным. В вариантах осуществления гетероалкилен является полиненасыщенным. Гетероалкенилен включает одну или более двойных связей. Гетероалкинилен включает одну или более тройных связей.

[0045] Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил», сами по себе или в комбинации с другими терминами, означают, если не указано иное, циклические варианты «алкила» и «гетероалкила», соответственно. Циклоалкил и гетероциклоалкил не являются ароматическими. Кроме того, в случае гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, не ограничиваясь перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т. п. Примеры гетероциклоалкила включают, не ограничиваясь перечисленным, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п. «Циклоалкилен» и «гетероциклоалкилен», сами по себе или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, производный от циклоалкила и гетероциклоалкила, соответственно. В вариантах осуществления циклоалкил является полностью насыщенным. В вариантах осуществления циклоалкил является мононенасыщенным. В вариантах осуществления циклоалкил является полиненасыщенным. В вариантах осуществления гетероциклоалкил является полностью насыщенным. В вариантах осуществления гетероциклоалкил является мононенасыщенным. В вариантах осуществления гетероциклоалкил является полиненасыщенным.

[0046] В вариантах осуществления термин «циклоалкил» означает моноциклическую, бициклическую или полициклическую систему циклоалкильных колец. В различных вариантах осуществления моноциклические кольцевые системы представляют собой циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, где такие группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, но не ароматическими. В различных вариантах осуществления циклоалкильные группы являются полностью насыщенными. Бициклическая или полициклическая система циклоалкильных колец относится к нескольким кольцам, конденсированным вместе, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой циклоалкильное кольцо, и где несколько колец присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в циклоалкильном кольце нескольких колец.

[0047] В вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклоалкенил. Термин «циклоалкенил» используется в соответствии с его простым обычным значением.

В различных вариантах осуществления циклоалкенил представляет собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую циклоалкенильную кольцевую систему. Бициклическая или полициклическая система циклоалкенильных колец относится к нескольким кольцам, конденсированным вместе, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой циклоалкенильное кольцо, и где несколько колец присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в циклоалкенильном кольце нескольких колец.

[0048] В вариантах осуществления термин «гетероциклоалкил» означает моноциклическую, бициклическую или полициклическую систему гетероциклоалкильных колец. В вариантах осуществления гетероциклоалкильные группы являются полностью насыщенными. Бициклическая или полициклическая система гетероциклоалкильных колец относится к нескольким кольцам, конденсированным вместе, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой гетероциклоалкильное кольцо, и где несколько колец присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой атом, содержащийся в гетероциклоалкильном кольце нескольких колец.

[0049] Термины «гало» или «галоген», сами по себе или в составе другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, подразумевается, что такие термины, как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «галоген(C₁-C₄)алкил» включает, не ограничиваясь перечисленным, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. п.

[0050] Термин «ацил» означает, если не указано иное, -C(O)R, где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0051] Термин «арил» означает, если не указано иное, полиненасыщенный ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или множество колец (предпочтительно от 1 до 3 колец), которые конденсированы между собой (т. е. арил с конденсированной кольцевой системой) или связаны ковалентно. Арил с конденсированной кольцевой системой относится к нескольким кольцам, конденсированным вместе, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой арильное кольцо, и где несколько колец присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в арильном кольце нескольких колец. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом, такой как N, O или S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом (-ы) азота необязательно кватернизован (-ы). Таким образом, термин «гетероарил» включает гетероарильные группы с конденсированной кольцевой системой (т. е. несколько колец, конденсированные вместе, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой гетероароматическое кольцо, и где

несколько колец присоединено к исходному молекулярному фрагменту через любой атом, содержащийся в гетероароматическом кольце нескольких колец). Гетероарилен с 5,6-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 5 членов, а другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Аналогичным образом, гетероарилен с 6,6-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 6 членов, и другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. И гетероарилен с 6,5-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 6 членов, а другое кольцо имеет 5 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, нафтил, пирролил, пиразолил, пиридазинил, триазинил, пиримидинил, имидазолил, пиразинил, пуринил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, тиенил, пиридил, пиримидил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензофуран, изобензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиофенил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. «Арилен» и «гетероарилен», сами по себе или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, производный от арила и гетероарила соответственно. Заместитель гетероарильной группы может быть связан через -О- с кольцевым гетероатомом азота.

[0052] Spiroциклические кольца представляют собой два или более колец, где смежные кольца присоединены через один атом. Отдельные кольца в системе спироциклических колец могут быть одинаковыми или разными. Отдельные кольца в системе спироциклических колец могут быть замещенными или незамещенными и могут иметь заместители, отличные от заместителей других отдельных колец в наборе спироциклических колец. Возможные заместители для отдельных колец в системе спироциклических колец представляют собой возможные заместители для этого же кольца, когда оно не является частью спироциклических колец (например, заместители для циклоалкильных или гетероциклоалкильных колец). Spiroциклические кольца могут представлять собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или

замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, а отдельные кольца в спироциклической кольцевой группе могут представлять собой любые из предыдущего списка, и в том числе они все могут представлять собой кольца одного типа (например, все кольца представляют собой замещенный гетероциклоалкилен, где каждое кольцо может представлять собой один и тот же или разные замещенные гетероциклоалкилены). В случае спироциклической кольцевой системы гетероциклические спироциклические кольца означают спироциклические кольца, где по меньшей мере одно кольцо является гетероциклическим кольцом, и где все кольца могут быть разными. В случае спироциклической кольцевой системы термин «замещенные спироциклические кольца» означает, что по меньшей мере одно кольцо замещено, и все заместители необязательно могут быть разными.

[0053] Кольца с мостиковой связью представляют собой два кольца, которые разделяют три или более атомов, разделяя два атома в голове мостика, содержащего по меньшей мере один атом. Отдельные кольца в системе колец с мостиковыми связями могут быть замещенными или незамещенными и могут иметь заместители, отличные от заместителей других отдельных колец в наборе колец с мостиковыми связями. Возможные заместители для отдельных колец в системе колец с мостиковыми связями представляют собой возможные заместители для этого же кольца, когда оно не является частью колец с мостиковыми связями (например, заместители для циклоалкильных или гетероциклоалкильных колец). Кольца с мостиковыми связями могут представлять собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, а отдельные кольца в кольцевой группе с мостиковыми связями могут представлять собой любые из предыдущего списка, и в том числе они все могут представлять собой кольца одного типа (например, все кольца представляют собой замещенный гетероциклоалкилен, где каждое кольцо может представлять собой один и тот же или разные замещенные гетероциклоалкилены). В случае кольцевой системы с мостиковыми связями гетероциклические кольца с мостиковыми связями означают кольца с мостиковыми связями, где по меньшей мере одно кольцо является гетероциклическим кольцом, и где все кольца могут быть разными. В случае кольцевой системы с мостиковыми связями замещенные кольца с мостиковыми связями означает, что по меньшей мере одно кольцо замещено, и все заместители необязательно могут быть разными.

[0054] Символ «» обозначает точку присоединения химического фрагмента к остальной части молекулы или химической формулы.

[0055] В настоящем документе термин «оксо» означает кислород, связанный двойной связью с атомом углерода.

[0056] Термин «алкиларилен» означает ариленовый фрагмент, ковалентно связанный с алкиленовым фрагментом (также называемым в настоящем документе алкиленовым линкером). В различных вариантах осуществления алкилариленовая группа

имеет формулу:



[0057] Алкилариленовый фрагмент может быть замещен (например, замещающей группой) по алкиленовому фрагменту или ариленовому линкеру (например, при атомах углерода 2, 3, 4 или 6) галогеном, оксо, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-CHO$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, замещенным или незамещенным C_1 - C_5 алкилом или замещенным или незамещенным 2-5-членным гетероалкилом). В различных вариантах осуществления алкиларилена не является замещенным.

[0058] Каждый из приведенных выше терминов (например, «алкил», «гетероалкил», «циклоалкил», «гетероциклоалкил», «арил» и «гетероарил») включает как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Ниже приведены предпочтительные заместители для каждого типа радикалов.

[0059] Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов (включая группы, часто упоминаемые как алкилен, алкенил, гетероалкилен, гетероалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил и гетероциклоалкенил) могут представлять собой одну или более из различных групп, выбранных из без ограничения $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, галогена, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'R''C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NRC(NR'R''R''')=NR''''$, $-NRC(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'R''C(O)NR''NR''''R''''$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'R''C(O)R'$, $-NR'R''C(O)OR''$, $-NR'OR''$, в количестве от нуля до $(2m'+1)$, где m' представляет собой общее число атомов углерода в таком радикале. Каждый из R , R' , R'' , R''' и R'''' предпочтительно независимо относится к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арилу, замещенному 1-3 галогенами), замещенному или незамещенному гетероарилу, замещенному или незамещенному алкилу, алкокси или тиоалкоксигруппам, или арилалкильным группам. Когда соединение, описанное в настоящем документе, включает более одной группы R , например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая из групп R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более одной из этих групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, $-NR'R''$ включает, не ограничиваясь перечисленным, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалисту в данной области техники будет ясно, что подразумевается, что термин «алкил» включает группы, включающие атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, такими как галогеналкил (например, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$) и ацил (например, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ и т. п.).

[0060] Аналогично заместителям, описанным для алкильного радикала, заместители для арильных и гетероарильных групп разнообразны и выбраны из, например: $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, галогена, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR''NR''''R''''''$, $-CN$, $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, фтор(C_1 - C_4)алкокси и фтор(C_1 - C_4)алкила, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'OR''$, в количестве в диапазоне от нуля до общего числа открытых валентностей в системе ароматических колец; и при этом R , R' , R'' и R''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение, описанное в настоящем документе, включает более одной группы R , например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая из групп R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более одной из этих групп.

[0061] Заместители для колец (например, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкилена, гетероциклоалкилена, арилена или гетероарилена) могут быть изображены как заместители на кольце, а не на конкретном атоме кольца (обычно такой заместитель называют плавающим заместителем). В таком случае заместитель может быть присоединен к любому из атомов кольца (соблюдая правила химической валентности), а в случае конденсированных колец или спироциклических колец заместитель, изображенный как связанный с одним членом конденсированных колец или спироциклических колец (плавающий заместитель в одном кольце), может быть заместителем в любом из конденсированных колец или спироциклических колец (плавающий заместитель в нескольких кольцах). Когда заместитель присоединен к кольцу, но не к определенному атому (плавающий заместитель), и нижний индекс заместителя представляет собой целое число, большее единицы, несколько заместителей могут находиться на одном и том же атоме, в и том же одном кольце, на разных атомах, в разных конденсированных кольцах, в разных спироциклических кольцах, и все заместители необязательно могут быть разными. Если точка присоединения кольца к остальной части молекулы не ограничена одним атомом (плавающий заместитель), то точкой присоединения может быть любой атом кольца, а в случае конденсированного кольца или спироциклического кольца - любой атом любого из конденсированных колец или спироциклических колец, при соблюдении правил химической валентности. Если кольцо, конденсированные кольца или спироциклические кольца содержат один или более кольцевых гетероатомов, и кольцо, конденсированные кольца или спироциклические кольца изображают с дополнительными плавающими заместителями (включая, не ограничиваясь перечисленным, точки присоединения к остальной части молекулы), плавающие заместители могут быть связаны с гетероатомами. Если кольцевые гетероатомы показаны связанными с одним или более атомами водорода (например, кольцевой азот с двумя связями с кольцевыми атомами и третьей связью с

водородом) в структуре или формуле с плавающим заместителем, если гетероатом связан с плавающим заместителем, подразумевается, что заместитель замещает водород, при соблюдении правил химической валентности.

[0062] Два или более заместителей могут необязательно быть соединены с образованием арильных, гетероарильных, циклоалкильных или гетероциклоалкильных групп. Такие так называемые образующие кольцо заместители обычно, хотя и не обязательно, бывают присоединены к циклической основной структуре. В одном варианте осуществления образующие кольцо заместители присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к смежным членам циклической основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления образующие кольцо заместители присоединены к одному члену основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В еще одном варианте осуществления образующие кольцо заместители присоединены к несмежным членам основной структуры.

[0063] Два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут образовывать кольцо формулы $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NR-$, $-O-$, $-CRR'$ или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 3. В качестве альтернативы, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CRR'$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 4. Одна из одинарных связей образованного таким образом нового кольца необязательно может быть заменена двойной связью. В качестве альтернативы, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца необязательно могут быть заменены заместителем формулы $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-$, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, а X' представляет собой $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'$. Заместители R, R', R'' и R''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

[0064] Как используется в данном документе, подразумевается, что термины «гетероатом» или «гетероатом в кольце» включают кислород (O), азот (N), серу (S), фосфор (P), селен (Se) и кремний (Si). В вариантах осуществления подразумевается, что термины «гетероатом» или «гетероатом в кольце» включают кислород (O), азот (N), серу (S), фосфор (P) и кремний (Si).

[0065] «Замещающая группа», как используется в данном документе, означает группу, выбранную из следующих фрагментов:

(A) оксо, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$,

-CH₂F, -CH₂I, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, -SF₅, незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₆ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил, C₁₀ арил или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил), и

(B) алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), гетероалкил (например, 2-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₆ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), арил (например, C₆-C₁₀ арил, C₁₀ арил или фенил), гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил), замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(i) оксо, галогена, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, -SF₅, незамещенного алкила (например, C₁-C₈ алкила, C₁-C₆ алкила или C₁-C₄ алкила), незамещенного гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), незамещенного циклоалкила (например, C₃-C₈ циклоалкила, C₃-C₆ циклоалкила или C₅-C₆ циклоалкила), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), незамещенного арила (например, C₆-C₁₀ арила, C₁₀ арила или фенила) или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила), и

(ii) алкила (например, C₁-C₈ алкила, C₁-C₆ алкила или C₁-C₄ алкила), гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), циклоалкила (например, C₃-C₈ циклоалкила, C₃-C₆ циклоалкила или C₅-C₆ циклоалкила), гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), арила (например, C₆-C₁₀ арила, C₁₀ арила или фенила), гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила), замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(а) оксо, галогена, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SF}_5$, незамещенного алкила (например, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_4 алкила), незамещенного гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), незамещенного циклоалкила (например, C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила или C_5 - C_6 циклоалкила), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), незамещенного арила (например, C_6 - C_{10} арила, C_{10} арила или фенила) или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила), и

(б) алкила (например, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_4 алкила), гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), циклоалкила (например, C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила или C_5 - C_6 циклоалкила), гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), арила (например, C_6 - C_{10} арила, C_{10} арила или фенила), гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила), замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из: оксо, галогена, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SF}_5$, незамещенного алкила (например, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_4 алкила), незамещенного гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), незамещенного циклоалкила (например, C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила или C_5 - C_6 циклоалкила), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), незамещенного арила (например, C_6 - C_{10} арила, C_{10} арила или фенила) или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила).

[0066] «Ограниченный по размеру заместитель» или «ограниченная по размеру замещающая группа» в настоящем документе означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «замещающей группы», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, каждый

замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0067] «Группа заместителя» или «группа низшего заместителя», как используется в данном документе, означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «группы заместителя», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный фенил и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0068] В некоторых вариантах осуществления каждая замещенная группа, описанная в соединениях данного документа, замещена по меньшей мере одной группой заместителя. Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления каждый замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен, и/или замещенный гетероарил, описанный в соединениях данного документа, замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В других вариантах реализации по меньшей мере одна или все указанные группы замещены по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В других вариантах осуществления по меньшей мере одна или все указанные группы замещены по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0069] В других вариантах осуществления соединений в данном документе каждый замещенный или незамещенный алкил может представлять собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединений в данном документе каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или

незамещенный C_1 - C_{20} алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арилен и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарилен.

[0070] В некоторых вариантах осуществления каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_8 алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_8 алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арилен и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой химическое вещество, указанное в разделе «Примеры», на графических материалах или в таблицах ниже.

[0071] В вариантах осуществления замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) является незамещенным (например, представляет собой незамещенный алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный

циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил, незамещенный алкилен, незамещенный гетероалкилен, незамещенный циклоалкилен, незамещенный гетероциклоалкилен, незамещенный арилен и/или незамещенный гетероарилен, соответственно). В вариантах осуществления замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) является замещенным (например, представляет собой замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен, соответственно).

[0072] В вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, где если замещенный фрагмент замещен несколькими группами заместителей, то каждая группа заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими замещающими группами, все замещающие группы являются разными.

[0073] В вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, где если замещенный фрагмент замещен несколькими группами заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера необязательно может отличаться. В различных вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими ограниченными по размеру замещающими группами, все ограниченные по размеру замещающие группы являются разными.

[0074] В вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный

арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя, где если замещенный фрагмент замещен несколькими группами низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими низшими замещающими группами, все низшие замещающие группы являются разными.

[0075] В вариантах осуществления замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен, и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный фрагмент замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенный фрагмент замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может отличаться.

[0076] В приведенной в данном документе формуле изобретения или описании химической формулы каждый заместитель R или линкер L, который описывается как «замещенный» без ссылки на идентичность любого химического фрагмента, составляющего «замещенную» группу (также упоминается в данном документе как «открытое замещение» в заместителе R или линкере L или «открыто замещенный» заместитель R или линкер L), указанный заместитель R или линкер L может в вариантах осуществления быть замещен одной или более группами первого заместителя, как определено ниже.

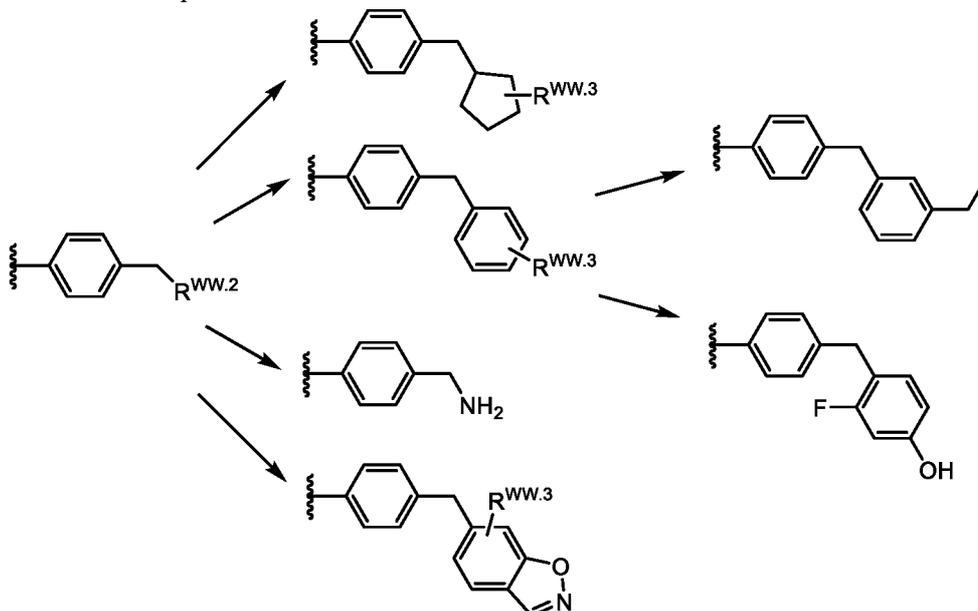
[0077] Первая группа заместителя обозначена соответствующей первой десятичной системой счисления, таким образом, например, R¹ может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{1.1}, R² может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{2.1}, R³ может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{3.1}, R⁴ может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{4.1}, R⁵ может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{5.1}, и т. п. до R¹⁰⁰ или более, который может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{100.1}. В качестве дополнительного примера R^{1A} может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{1A.1}, R^{2A} может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{2A.1}, R^{3A} может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными R^{3A.1}, R^{4A} может быть замещен одной или более первыми группами

заместителей, обозначенными $R^{4A.1}$, R^{5A} может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5A.1}$, и т. п. до R^{100A} или выше, что может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{100A.1}$. В качестве дополнительного примера L^1 может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{L1.1}$, L^2 может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{L2.1}$, L^3 может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{L3.1}$, L^4 может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{L4.1}$, L^5 может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{L5.1}$, и т. п. до L^{100} или выше, что может быть замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{L100.1}$. Таким образом, каждая пронумерованная группа R или группа L (альтернативно упоминаемая в данном документе как R^{WW} или L^{WW} , где «WW» представляет собой указанный надстрочный номер соответствующей группы R или группы L), описанная в данном документе, может быть замещена одной или более первыми группами заместителей, упоминаемыми в данном документе обычно как $R^{WW.1}$ или $R^{LWW.1}$, соответственно. В свою очередь, каждая первая группа заместителей (например, $R^{1.1}$, $R^{2.1}$, $R^{3.1}$, $R^{4.1}$, $R^{5.1}$... $R^{100.1}$; $R^{1A.1}$, $R^{2A.1}$, $R^{3A.1}$, $R^{4A.1}$, $R^{5A.1}$... $R^{100A.1}$; $R^{L1.1}$, $R^{L2.1}$, $R^{L3.1}$, $R^{L4.1}$, $R^{L5.1}$... $R^{L100.1}$) может быть дополнительно замещена одной или более вторыми группами заместителей (например, $R^{1.2}$, $R^{2.2}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.2}$... $R^{100.2}$; $R^{1A.2}$, $R^{2A.2}$, $R^{3A.2}$, $R^{4A.2}$, $R^{5A.2}$... $R^{100A.2}$; $R^{L1.2}$, $R^{L2.2}$, $R^{L3.2}$, $R^{L4.2}$, $R^{L5.2}$... $R^{L100.2}$, соответственно). Таким образом, каждая первая группа заместителей, которая может быть альтернативно представлена в данном документе как $R^{WW.1}$, как описано выше, может быть дополнительно замещена одной или более вторыми группами заместителей, которые могут быть альтернативно представлены в данном документе как $R^{WW.2}$.

[0078] В заключение, каждая вторая группа заместителей (например, $R^{1.2}$, $R^{2.2}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.2}$... $R^{100.2}$; $R^{1A.2}$, $R^{2A.2}$, $R^{3A.2}$, $R^{4A.2}$, $R^{5A.2}$... $R^{100A.2}$; $R^{L1.2}$, $R^{L2.2}$, $R^{L3.2}$, $R^{L4.2}$, $R^{L5.2}$... $R^{L100.2}$) может быть дополнительно замещена одной или более третьими группами заместителей (например, $R^{1.3}$, $R^{2.3}$, $R^{3.3}$, $R^{4.3}$, $R^{5.3}$... $R^{100.3}$; $R^{1A.3}$, $R^{2A.3}$, $R^{3A.3}$, $R^{4A.3}$, $R^{5A.3}$... $R^{100A.3}$; $R^{L1.3}$, $R^{L2.3}$, $R^{L3.3}$, $R^{L4.3}$, $R^{L5.3}$... $R^{L100.3}$; соответственно). Таким образом, каждая вторая группа заместителей, которая может быть альтернативно представлена в данном документе как $R^{WW.2}$, как описано выше, может быть дополнительно замещена одной или более третьими группами заместителей, которые могут быть альтернативно представлены в данном документе как $R^{WW.3}$. Каждая из первых групп заместителей может необязательно отличаться. Каждая из вторых групп заместителей может необязательно отличаться. Каждая из третьих групп заместителей может необязательно отличаться.

[0079] Таким образом, как используется в данном документе, R^{WW} представляет собой заместитель, указанный в формуле изобретения или описании химической формулы в данном документе, который является открыто замещенным. «WW» представляет собой указанный верхний индекс указанной группы R (1, 2, 3, 1A, 2A, 3A, 1B, 2B, 3B и т. п.). Аналогично, L^{WW} представляет собой линкер, указанный в формуле изобретения или

описании химической формулы в данном документе, который является открыто замещенным. Кроме того, «WW» представляет собой указанный верхний индекс указанной группы L (1, 2, 3, 1A, 2A, 3A, 1B, 2B, 3B и т. п.). Как указано выше, в вариантах осуществления каждый R^{WW} может быть незамещенным или независимо замещенным одной или более первыми группами заместителей, обозначаемых в данном документе как $R^{WW.1}$; каждая первая группа заместителя, $R^{WW.1}$, может быть незамещенной или независимо замещенной одной или более вторыми группами заместителя, обозначаемыми в данном документе как $R^{WW.2}$; и каждая вторая группа заместителей может быть незамещенной или независимо замещенной одной или более третьими группами заместителей, обозначаемыми в данном документе как $R^{WW.3}$. Подобным образом, каждый линкер L^{WW} может быть незамещенным или независимо замещенным одной или более первыми замещающими группами, обозначаемыми в данном документе как $R^{LWW.1}$; каждая первая группа заместителя, $R^{LWW.1}$, может быть незамещенной или независимо замещенной одной или более вторыми группами заместителя, обозначаемыми в данном документе как $R^{LWW.2}$; и каждая вторая группа заместителей может быть незамещенной или независимо замещенной одной или более третьими группами заместителей, обозначаемыми в данном документе как $R^{LWW.3}$. Каждая первая группа заместителя может необязательно отличаться. Каждая вторая группа заместителя может необязательно отличаться. Каждая третья группа заместителя может необязательно отличаться. Например, если R^{WW} представляет собой фенил, указанная фенильная группа необязательно замещена одной или более группами $R^{WW.1}$, как определено в данном документе ниже, например, если $R^{WW.1}$ представляет собой $R^{WW.2}$ -замещенный или незамещенный алкил, примеры групп, образованных таким образом, включают без ограничения сами себя, необязательно замещенные 1 или более $R^{WW.2}$, при этом $R^{WW.2}$ необязательно замещен одной или более $R^{WW.3}$. В качестве примера, если группа R^{WW} представляет собой фенил, замещенный $R^{WW.1}$, который представляет собой метил, группа метил может быть дополнительно замещена с образованием групп, включающих без ограничения:



[0080] $R^{WW.1}$ независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{WW.1}_3$, $-CHX^{WW.1}_2$, $-CH_2X^{WW.1}$, $-OCX^{WW.1}_3$, $-OCH_2X^{WW.1}$, $-OCHX^{WW.1}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-N_3$, $R^{WW.2}$ -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), $R^{WW.2}$ -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), $R^{WW.2}$ -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), $R^{WW.2}$ -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), $R^{WW.2}$ -замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или $R^{WW.2}$ -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В вариантах осуществления $R^{WW.1}$ независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{WW.1}_3$, $-CHX^{WW.1}_2$, $-CH_2X^{WW.1}$, $-OCX^{WW.1}_3$, $-OCH_2X^{WW.1}$, $-OCHX^{WW.1}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-N_3$, незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). $X^{WW.1}$ независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

[0081] $R^{WW.2}$ независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{WW.2}_3$, $-CHX^{WW.2}_2$, $-CH_2X^{WW.2}$, $-OCX^{WW.2}_3$, $-OCH_2X^{WW.2}$, $-OCHX^{WW.2}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-N_3$, $R^{WW.3}$ -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), $R^{WW.3}$ -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), $R^{WW.3}$ -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), $R^{WW.3}$ -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), $R^{WW.3}$ -замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} или фенил) или $R^{WW.3}$ -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В вариантах осуществления $R^{WW.2}$ независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{WW.2}_3$, $-CHX^{WW.2}_2$, $-CH_2X^{WW.2}$, $-OCX^{WW.2}_3$, $-OCH_2X^{WW.2}$, $-OCHX^{WW.2}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-N_3$, незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или

C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). X^{WW.2} независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

[0082] R^{WW.3} независимо представляет собой оксо, галоген, -CX^{WW.3}, -CHX^{WW.3}, -CH₂X^{WW.3}, -OCX^{WW.3}, -OCH₂X^{WW.3}, -OCHX^{WW.3}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). X^{WW.3} независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

[0083] Если два различных заместителя R^{WW} соединены вместе с образованием открыто замещенного кольца (например, замещенного циклоалкила, замещенного гетероциклоалкила, замещенного арила или замещенного гетероарила), в вариантах осуществления открыто замещенное кольцо может быть независимо замещено одной или более первыми группами заместителей, обозначаемых в данном документе как R^{WW.1}; каждая первая группа заместителя, R^{WW.1}, может быть незамещенной или независимо замещенной одной или более вторыми группами заместителя, обозначаемыми в данном документе как R^{WW.2}; и каждая вторая группа заместителя, R^{WW.2}, может быть незамещенной или независимо замещенной одной или более третьими группами заместителей, обозначаемыми в данном документе как R^{WW.3}. и каждая третья группа заместителя, R^{WW.3}, является незамещенной. Каждая первая группа заместителя может необязательно отличаться. Каждая вторая группа заместителя может необязательно отличаться. Каждая третья группа заместителя может необязательно отличаться. В контексте двух различных заместителей R^{WW}, соединенных вместе с образованием открыто замещенного кольца, символ «WW» в R^{WW.1}, R^{WW.2} и R^{WW.3} относится к обозначенному числу одного из двух различных заместителей R^{WW}. Например, в вариантах осуществления, если R^{100A} и R^{100B} необязательно соединены вместе с образованием открыто замещенного кольца, R^{WW.1} представляет собой R^{100A.1}, R^{WW.2} представляет собой R^{100A.2} и R^{WW.3} представляет собой R^{100A.3}. Альтернативно, в вариантах осуществления, если R^{100A} и R^{100B} необязательно соединены вместе с образованием открыто замещенного кольца, R^{WW.1} представляет собой R^{100B.1}, R^{WW.2} представляет собой R^{100B.2} и R^{WW.3} представляет собой R^{100B.3}. R^{WW.1}, R^{WW.2} и R^{WW.3} в настоящем абзаце таковы, как определено в предыдущих абзацах.

[0084] R^{LWW.1} независимо представляет собой оксо, галоген, -CX^{LWW.1}, -CHX^{LWW.1}, -CH₂X^{LWW.1}, -OCX^{LWW.1}, -OCH₂X^{LWW.1}, -OCHX^{LWW.1}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -

NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, R^{LWW.2}-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), R^{LWW.2}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), R^{LWW.2}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), R^{LWW.2}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), R^{LWW.2}-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или R^{LWW.2}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В вариантах осуществления R^{LWW.1} независимо представляет собой оксо, галоген, -CX^{LWW.1}₃, -CHX^{LWW.1}₂, -CH₂X^{LWW.1}, -OCX^{LWW.1}₃, -OCH₂X^{LWW.1}, -OCHX^{LWW.1}₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). X^{LWW.1} независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

[0085] R^{LWW.2} независимо представляет собой оксо, галоген, -CX^{LWW.2}₃, -CHX^{LWW.2}₂, -CH₂X^{LWW.2}, -OCX^{LWW.2}₃, -OCH₂X^{LWW.2}, -OCHX^{LWW.2}₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, R^{LWW.3}-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), R^{LWW.3}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), R^{LWW.3}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), R^{LWW.3}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), R^{LWW.3}-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или R^{LWW.3}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). В вариантах осуществления R^{LWW.2} независимо представляет собой оксо, галоген, -CX^{LWW.2}₃, -CHX^{LWW.2}₂, -CH₂X^{LWW.2}, -OCX^{LWW.2}₃, -OCH₂X^{LWW.2}, -OCHX^{LWW.2}₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-

членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). X^{LWW.2} независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

[0086] R^{LWW.3} независимо представляет собой оксо, галоген, -CX^{LWW.3}, -CHX^{LWW.3}, -CH₂X^{LWW.3}, -OCX^{LWW.3}, -OCH₂X^{LWW.3}, -OCHX^{LWW.3}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). X^{LWW.3} независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

[0087] В случае, если какая-либо группа R, указанная в формуле изобретения или описании химической формулы, приведенной в данном документе (заместитель R^{WW}), не определена конкретно в настоящем изобретении, то эта группа R (группа R^{WW}) тем самым определяется независимо как оксо, галоген, -CX^{WW}, -CHX^{WW}, -CH₂X^{WW}, -OCX^{WW}, -OCH₂X^{WW}, -OCHX^{WW}, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, R^{WW.1}-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), R^{WW.1}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), R^{WW.1}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), R^{WW.1}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), R^{WW.1}-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или R^{WW.1}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). X^{WW} независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I. Кроме того, «WW» представляет собой указанный верхний индекс указанной группы R (например, 1, 2, 3, 1A, 2A, 3A, 1B, 2B, 3B и т. п.). R^{WW.1}, R^{WW.2} и R^{WW.3} таковы, как определено выше.

[0088] В случае, если какая-либо линкерная группа L, указанная в формуле изобретения или описании химической формулы, приведенной в данном документе (т. е. заместитель L^{WW}) четко не обозначена, то такая группа L (группа L^{WW}) в данном документе обозначена независимо как связь, -O-, -NH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(NH)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -SO₂-, -SO₂NH-, R^{LWW.1}-замещенный или незамещенный алкилен (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), R^{LWW.1}-замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), R^{LWW.1}-замещенный или незамещенный циклоалкилен

(например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), R^{LWW.1}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), R^{LWW.1}-замещенный или незамещенный арилен (например, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀ или фенил) или R^{LWW.1}-замещенный или незамещенный гетероарилен (например, 5-12-членный, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный). Кроме того, «WW» представляет собой указанный верхний индекс указанной группы L (1, 2, 3, 1A, 2A, 3A, 1B, 2B, 3B и т. п.). R^{LWW.1}, а также R^{LWW.2} и R^{LWW.3} таковы, как определено выше.

[0089] Определенные соединения по настоящему изобретению обладают асимметричными атомами углерода (оптическими или хиральными центрами) или двойными связями; энантимеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- либо как (D)- или (L)- в случае аминокислот, и отдельные изомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению не включают соединения, которые известны в данной области техники как слишком нестабильные для синтеза и/или выделения. Подразумевается, что настоящее изобретение включает соединения в рацемической и оптически чистой формах. Оптически активные (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены общепринятыми методами. Когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, если не указано иное, то подразумевается, что соединения включают как E-, так и Z-геометрические изомеры.

[0090] Как используется в данном документе, термин «изомеры» относится к соединениям, имеющим одинаковое количество и вид атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но отличающимся структурным расположением или конфигурацией атомов.

[0091] Термин «таутомер», как используется в данном документе, относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко переходят из одной изомерной формы в другую.

[0092] Специалисту в данной области будет очевидно, что определенные соединения могут существовать в таутомерных формах; все указанные таутомерные формы соединений входят в объем настоящего изобретения.

[0093] Если не указано иное, подразумевается, что структуры, представленные в данном документе, включают все стереохимические формы данной структуры; т. е. R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси соединений настоящего изобретения входят в объем настоящего изобретения.

[0094] Если не указано иное, для структур, изображенных в настоящем документе, также подразумевается включение соединений, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры по настоящему изобретению, за исключением замены водорода на дейтерий или

третий, либо замены углерода на углерод, обогащенный ^{13}C или ^{14}C , входят в объем настоящего изобретения.

[0095] Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, составляющих указанные соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или не радиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

[0096] Следует отметить, что в тексте заявки альтернативы представлены в группах Маркуша, например, каждое аминокислотное положение, содержащее более одной возможной аминокислоты. В частности, предполагается, что каждый член группы Маркуша должен рассматриваться по отдельности, образуя тем самым отдельный вариант осуществления, и группа Маркуша не должна рассматриваться как единое целое.

[0097] Как используется в данном документе, термины «биоконъюгат» и «биоконъюгатный линкер» относятся к образующейся ассоциации между атомами или молекулами биоконъюгатных реакционноспособных групп или биоконъюгатных реакционноспособных фрагментов. Связь может быть прямой или опосредованной. Например, конъюгат между первой биоконъюгатной реакционноспособной группой (например, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{N}$ -гидроксисукцинимид или -малеимид) и второй биоконъюгатной реакционноспособной группой (например, сульфгидрил, серосодержащая аминокислота, амин, амин, содержащий боковую цепь аминокислоты или карбоксилат), представленной в данном документе, может быть прямым, например, ковалентной связью или линкером (например, первый линкер второго линкера), или непрямым, например, нековалентной связью (например, электростатические взаимодействия (например, ионная связь, водородная связь, галогенная связь), ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями (например, диполь-диполь, диполь-индуцированный диполь, дисперсия Лондона), укладкой кольца (пи-эффект), гидрофобные взаимодействия и т. п.). В вариантах осуществления биоконъюгаты или биоконъюгатные линкеры образуются с помощью биоконъюгатной химии (т. е. ассоциации двух биоконъюгатных реакционноспособных групп), включая без ограничения нуклеофильные замещения (например, реакции аминов и спиртов с ацилгалогенидами, активными сложными эфирами), электрофильные замещения (например, реакции енамина) и присоединения к кратным связям углерод-углерод и углерод-гетероатом (например, реакция Михаэля, присоединение Дильса-Альдера). Эти и другие необходимые реакции обсуждаются, например, в March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985; Hermanson, *BIOCONJUGATE TECHNIQUES*, Academic Press, San Diego, 1996; и Feeney et al., *MODIFICATION OF PROTEINS*; *Advances in Chemistry Series*, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982. В вариантах осуществления первая биоконъюгатная реакционноспособная группа (например, малеимидный фрагмент) ковалентно присоединена ко второй биоконъюгатной реакционноспособной группе (например, сульфгидрилу). В вариантах

осуществления первая биоконъюгатная реакционноспособная группа (например, галоацетильный фрагмент) ковалентно присоединена ко второй биоконъюгатной реакционноспособной группе (например, сульфгидрилу). В вариантах осуществления первая биоконъюгатная реакционноспособная группа (например, пиридинильный фрагмент) ковалентно присоединена ко второй биоконъюгатной реакционноспособной группе (например, сульфгидрилу). В вариантах осуществления первая биоконъюгатная реакционноспособная группа (например, -N-гидроксисукцинимидный фрагмент) ковалентно присоединена ко второй биоконъюгатной реакционноспособной группе (например, амину). В вариантах осуществления первая биоконъюгатная реакционноспособная группа (например, малеимидный фрагмент) ковалентно присоединена ко второй биоконъюгатной реакционноспособной группе (например, сульфгидрилу). В вариантах осуществления первая биоконъюгатная реакционноспособная группа (например, -сульфо-N-гидроксисукцинимидный фрагмент) ковалентно присоединена ко второй биоконъюгатной реакционноспособной группе (например, амину).

[0098] Пригодные биоконъюгатные реакционноспособные фрагменты, используемые для биоконъюгатных химических реакций в данном документе, включают, например: (a) карбоксильные группы и различные их производные, включая без ограничения N-гидроксисукцинимидные сложные эфиры, N-гидроксibenзтриазольные сложные эфиры, галогениды кислот, ацилимидазолы, сложные тиоэфиры, п-нитрофенильные сложные эфиры, алкиловые, алкениловые, алкиниловые и ароматические сложные эфиры; (b) гидроксильные группы, которые могут быть преобразованы в сложные эфиры, эфиры, альдегиды и т. п.; (c) галогеналкильные группы, в которых галогенид может быть впоследствии заменен нуклеофильной группой, такой как, например, амин, карбоксилатный анион, тиольный анион, карбанион или алкоксидный ион, что приводит к ковалентному присоединению новой группы на месте атома галогена; (d) диенофильные группы, способные участвовать в реакциях Дильса-Альдера, такие как, например, малеимидо или малеимидные группы; (e) альдегидные или кетонные группы, такие, что последующая дериватизация возможна через образование карбонильных производных, таких как, например, имины, гидразоны, семикарбазоны или оксимы, или через такие механизмы, как присоединение Гриньяра или присоединение алкиллития; (f) сульфонилгалогенидные группы для последующей реакции с аминами, например, с образованием сульфаниламидов; (g) тиольные группы, которые могут быть преобразованы в дисульфиды, вступать в реакцию с ацилгалогенидами, соединяться с металлами, такими как золото, или вступать в реакцию с малеимидами; (h) аминовые или сульфгидрильные группы (например, присутствующие в цистеине), которые могут быть, например, ацилированы, алкилированы или окислены; (i) алкены, которые могут подвергаться, например, циклоприсоединению, ацилированию, присоединению по Михаэлю и т. п.; (j) эпоксиды, которые могут реагировать, например, с аминами и гидроксильными соединениями; (k) фосфорамидиты и другие стандартные функциональные группы, применяемые в синтезе нуклеиновых кислот; (l) связь металла с оксидом кремния; (m)

связывание металлов с реакционноспособными фосфорными группами (например, фосфинами) с образованием, например, фосфатных сложных диэфирных связей; (п) азиды, соединенные с алкинами с помощью клик-химии циклоприсоединения, катализируемой медью; и (о) конъюгат биотина может вступать в реакцию с авидином или стрептавидином с образованием комплекса авидин-биотин или комплекса стрептавидин-биотин.

[0099] Реакционноспособные группы биоконъюгата могут быть выбраны таким образом, чтобы они не участвовали и не мешали химической стабильности конъюгата, описанного в данном документе. Альтернативно, реакционноспособная функциональная группа может быть защищена от участия в реакции поперечного сшивания присутствием защитной группы. В вариантах осуществления биоконъюгат содержит молекулярное образование, полученное в результате реакции ненасыщенной связи, такой как малеимид, и сульфгидрильной группы.

[0100] «Аналог», «аналогичное соединение» или «производное» используется в соответствии с его простым обычным значением в химии и биологии и относится к химическому соединению, которое структурно аналогично другому соединению (т. е. так называемому «эталонному» соединению), но отличается по составу, например, заменой одного атома на атом другого элемента, или присутствием определенной функциональной группы, или заменой одной функциональной группы на другую функциональную группу, или абсолютной стереохимией одного или более хиральных центров эталонного соединения. Соответственно, аналог представляет собой соединение, аналогичное или сопоставимое с эталонным соединением по функции и физиологическим свойствам, но не по структуре или происхождению.

[0101] Формы единственного числа, как используется в данном документе, означают один или более. Кроме того, фраза «замещенный (чем-либо)», как используется в данном документе, означает, что указанная группа может быть замещена одним или более из всех названных заместителей. Например, если группа, такая как алкильная или гетероарильная группа, «замещена незамещенным C₁-C₂₀ алкилом или незамещенным 2-20-членным гетероалкилом», группа может содержать один или более незамещенных C₁-C₂₀ алкилов и/или один или более незамещенных 2-20-членных гетероалкилов.

[0102] Более того, если функциональная группа замещена заместителем R, группа может называться «R-замещенной». Если функциональная группа является R-замещенной, функциональная группа замещена по меньшей мере одним заместителем R, и каждый заместитель R необязательно отличается. Если в описании химического рода (такого как формула (I)) присутствует определенная группа R, то для обозначения каждого появления этой определенной группы R может быть использован римский буквенный символ. Например, если присутствует несколько заместителей R¹³, каждый заместитель R¹³ можно обозначить как R^{13.A}, R^{13.B}, R^{13.C}, R^{13.D} и т. п., где каждый из R^{13.A}, R^{13.B}, R^{13.C}, R^{13.D} и т. п. определен в рамках определения R¹³ и необязательно иначе.

[0103] Описания соединений по настоящему изобретению ограничены принципами химической связи, известными специалистам в данной области. Соответственно, если

группа может быть замещена одним или более заместителями, такие замещения выбирают так, чтобы они соответствовали принципам образования химических связей и обеспечивали соединения, которые не являются нестабильными по своей природе и/или которые специалист в данной области техники заведомо посчитал бы вероятно нестабильными в условиях окружающей среды, таких как водная среда, нейтральная среда и некоторые известные физиологические условия. Например, гетероциклоалкил или гетероарил присоединяют к остальной части молекулы через кольцевой гетероатом в соответствии с принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области техники, тем самым избегая получения нестабильных по своей природе соединений.

[0104] Термин «защитная группа» используется в соответствии с его обычным значением в органической химии и относится к фрагменту, ковалентно связанному с гетероатомом, гетероциклоалкилом или гетероарилом для предотвращения реакционной способности гетероатома, гетероциклоалкила или гетероарила в ходе одной или более химических реакций, проводимых до удаления защитной группы. Обычно защитная группа связана с гетероатомом (например, O) в процессе части многокомпонентного синтеза, в котором нежелательно, чтобы гетероатом вступал в реакцию (например, химическое восстановление) с реагентом. После защиты защитная группа может быть удалена (например, путем модуляции pH). В вариантах осуществления защитная группа представляет собой спиртовую защитную группу. Неограничивающие примеры спиртовых защитных групп включают ацетил, бензоил, бензил, метоксиметилловый эфир (MOM), тетрагидропиранил (THP) и силиловый эфир (например, триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBS)). В вариантах осуществления защитная группа представляет собой защитную группу амина. Неограничивающие примеры защитных групп амина включают карбобензилокси (Cbz), трет-бутилоксикарбонил (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонил (FMOC), ацетил, бензоил, бензил, карбамат, параметоксибензиловый эфир (PMB) и тозил (Ts).

[0105] Подразумевают, что термин «фармацевтически приемлемые соли» включает соли активных соединений, которые получают с применением относительно нетоксичных кислот или оснований в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе. Если соединения настоящего изобретения содержат относительно кислотные функциональные группы, можно получать соли присоединения основания посредством приведения в контакт нейтральной формы указанных соединений с достаточным количеством требуемого основания, либо чистого, либо в приемлемом инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают в себя соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или аналогичную соль. Если соединения настоящего изобретения содержат относительно основные функциональные группы, можно получать соли присоединения кислоты посредством приведения в контакт нейтральной формы указанных соединений с достаточным количеством требуемой кислоты, либо чистой, либо в приемлемом инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей

присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромоводородная, азотная, угольная, моногидрогенугольная, фосфорная, моногидрогенфосфорная, дигидрогенфосфорная, серная, моногидрогенсерная, йодистоводородная или фосфорная кислоты и т. п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, щавелевая, метансульфоновая и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуноровая кислота и т. п. (см., например, Berge et al., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Определенные конкретные соединения настоящего изобретения содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, что позволяет превращать соединения либо в соль присоединения основания, либо в соль присоединения кислоты.

[0106] Таким образом, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде солей, например, с фармацевтически приемлемыми кислотами. Настоящее изобретение включает такие соли. Неограничивающие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, пропионаты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, в том числе рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота, и соли четвертичного аммония (например, метилйодид, этилйодид и т. п.). Указанные соли можно получить способами, известными специалистам в данной области техники.

[0107] Нейтральные формы соединений предпочтительно восстанавливают путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

[0108] Помимо солевых форм, в настоящем изобретении раскрыты соединения, находящиеся в пролекарственной форме. Пролекарства соединений, описанных в данном документе, представляют собой соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений настоящего изобретения. Пролекарства соединений, описанных в данном документе, могут быть превращены *in vivo* после введения. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения настоящего изобретения химическими или биохимическими способами в условиях среды *ex vivo*, как, например, при контакте с подходящим ферментом или химическим реагентом.

[0109] Определенные соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем случае сольватированные формы эквивалентны

несольватированным формам и включены в объем настоящего изобретения. Определенные соединения настоящего изобретения могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем случае все физические формы эквивалентны для применений, предполагаемых настоящим изобретением, и, как подразумевают, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0110] Полипептид или клетка являются «рекомбинантными», если они искусственные, или сконструированные, или получены из искусственного или сконструированного белка или нуклеиновой кислоты (например, не природного или не дикого типа) или содержат их. Например, полинуклеотид, вставленный в вектор или любое другое гетерологичное место, например, в геном рекомбинантного организма, таким образом, что он не связан с нуклеотидными последовательностями, которые обычно фланкируют полинуклеотид, как он встречается в природе, является рекомбинантным полинуклеотидом. Белок, экспрессированный *in vitro* или *in vivo* из рекомбинантного полинуклеотида, является примером рекомбинантного полипептида. Аналогичным образом, рекомбинантной является полинуклеотидная последовательность, которая не встречается в природе, например, вариант гена, встречающегося в природе.

[0111] «Клетка», как используется в данном документе, относится к клетке, выполняющей метаболическую или другую функцию, достаточную для сохранения или репликации ее геномной ДНК. Клетка может быть идентифицирована с помощью методов, которые хорошо известны в данной области техники, включая, например, наличие неповрежденной мембраны, окрашивание определенным красителем, способность производить потомство или, в случае гаметы, способность объединяться со второй гаметой для производства жизнеспособного потомства. Клетки могут включать в себя прокариотические и эукариотические клетки. Прокариотические клетки включают в себя, но не ограничиваются ими, бактерии. Эукариотические клетки включают без ограничения дрожжевые клетки и клетки, полученные из растений и животных, например, клетки млекопитающих, насекомых (например, *Spodoptera*) и человека. Клетки могут быть применимы, когда они от природы являются неприлипающими, или были обработаны так, чтобы не прилипать к поверхностям, например, путем трипсинизации.

[0112] Термины «осуществление лечения» и «лечение» относятся к любым признакам успеха в лечении или устранении повреждения, заболевания или патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление; ремиссия; облегчение симптомов или улучшение переносимости пациентом травмы, патологии или состояния; замедление развития дегенеративных процессов или ухудшения состояния; снижение степени тяжести конечной точки дегенеративных процессов или улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах; включая результаты медицинского осмотра, нейропсихических обследований и/или психиатрической экспертизы. Например, определенные способы, представленные в данном документе, успешно лечат рак путем снижения заболеваемости раком или вызывая

ремиссию рака. В некоторых вариантах осуществления композиций или способов, описанных в данном документе, лечение рака включает замедление скорости роста или распространения раковых клеток, уменьшение метастаз или уменьшение роста метастатических опухолей. Термин «осуществление лечения» и его словоформы включают профилактику повреждения, патологии, состояния или заболевания. В вариантах осуществления лечение представляет собой профилактику. В вариантах осуществления лечение не включает профилактику. В вариантах осуществления осуществление лечения или лечение не является профилактическим лечением.

[0113] «Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения соединением заявленного предназначения по сравнению с отсутствием соединения (например, для достижения эффекта, для которого его вводят, лечения заболевания, снижения активности фермента, повышения активности фермента, подавления сигнального пути, ослабления одного или более симптомов заболевания или состояния). Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для способствования лечению, профилактике или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также может называться «терапевтически эффективным количеством», если говорить об этом в данном контексте. «Уменьшение» симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этой фразы) означает снижение степени тяжести или частоты симптома (-ов) или устранение симптома (-ов). «Профилактически эффективное количество» лекарственного средства представляет собой количество лекарственного средства, которое при введении субъекту будет оказывать требуемый профилактический эффект, например, путем предотвращения или замедления начала (или повторного появления) повреждения, заболевания, патологии или состояния или снижения вероятности начала (или повторного появления) повреждения, заболевания, патологии или состояния или их симптомов. Полный профилактический эффект не обязательно наступает при введении одной дозы и может появляться только после введения серии доз. Таким образом, профилактически эффективное количество можно вводить путем одного или более введений. «Количество, снижающее активность» в контексте настоящего документа относится к количеству антагониста, необходимому для снижения активности фермента по сравнению с отсутствием антагониста. «Количество, нарушающее функцию» в контексте настоящего документа относится к количеству антагониста, необходимому для нарушения функции фермента или белка по сравнению с отсутствием антагониста. «Количество, повышающее активность», как используется в данном документе, относится к количеству агониста, необходимому для повышения активности фермента по сравнению с отсутствием агониста. «Количество, повышающее функцию», как используется в данном документе, относится к количеству агониста, необходимому для повышения функции фермента или белка по сравнению с отсутствием агониста. Точные количества будут зависеть от цели лечения и будут очевидны специалисту в данной области, использующему известные методики (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage*

Calculations (1999); и *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0114] «Контроль» или «контрольный эксперимент» используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к эксперименту, в котором субъекты или реагенты, участвующие в эксперименте, подвергаются лечению или применяются как в параллельном эксперименте, за исключением пропуска процедуры, реагента или переменной данного эксперимента. В некоторых случаях контроль используют в качестве стандарта сравнения при оценке экспериментальных эффектов. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой измерение активности (например, сигнального пути) белка в отсутствие соединения, как описано в данном документе (включая варианты осуществления, примеры, фигуры или таблицы).

[0115] «Приведение в контакт» используется в соответствии с его простым общепринятым значением и относится к процессу, позволяющему по меньшей мере двум различным объектам (например, химическим соединениям, включая биомолекулы или клетки) приблизиться друг к другу на достаточно близкое расстояние, чтобы они могли реагировать, взаимодействовать или физически соприкоснуться. Следует отметить; тем не менее, полученный продукт реакции может быть получен непосредственно в результате реакции между добавленными реагентами или из промежуточного вещества одного или более добавленных реагентов, которое может быть получено в реакционной смеси.

[0116] Термин «приведение в контакт» может включать предоставление возможности двум видам реагировать, взаимодействовать или физически соприкоснуться, где два вида могут быть соединением, как описано в данном документе, и клеточным компонентом (например, белком, ионом, липидом, нуклеиновой кислотой, нуклеотидом, аминокислотой, белком, частицей, органеллой, клеточным компартментом, микроорганизмом, вирусом, липидной каплей, везикулой, малой молекулой, белковым комплексом, белковым агрегатом или макромолекулой). В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает обеспечение взаимодействия соединения, описанного в данном документе, с клеточным компонентом (например, белком, ионом, липидом, нуклеиновой кислотой, нуклеотидом, аминокислотой, белком, частицей, вирусом, липидной каплей, органеллой, клеточным компартментом, микроорганизмом, везикулой, малой молекулой, белковым комплексом, белковым агрегатом или макромолекулой), который участвует в сигнальном пути.

[0117] Как определено в данном документе, термин «активация», «активировать», «активирующий» и т. п. в отношении белка относится к превращению белка в биологически активное производное из исходного неактивного или деактивированного состояния. Термины ссылаются на активацию, или активирование, сенсбилизацию, или повышение уровня сигнальной трансдукции, или ферментативной активности, или количества белка, сниженного при заболевании

[0118] Термины «агонист», «активатор», «повышающий регуляцию» и т. п. относятся к веществу, способному заметно повышать экспрессию или активность

определенного гена или белка. Агонист может увеличивать экспрессию или активность по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по сравнению с контролем в отсутствие агониста. В определенных случаях экспрессия или активность в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 10 раз или в большее количество раз выше, чем экспрессия или активность в отсутствие агониста.

[0119] Как определено в данном документе, термин «ингибирование», «ингибировать», «проведение ингибирования» и т. п. в отношении взаимодействия клеточного компонента и ингибитора означает отрицательное влияние (например, снижение) на активность или функцию клеточного компонента (например, снижение сигнального пути, стимулируемого клеточным компонентом (например, белком, ионом, липидом, вирусом, липидной каплей, нуклеиновой кислотой, нуклеотидом, аминокислотой, белком, частицей, органеллой, клеточным компартментом, микроорганизмом, везикулой, малой молекулой, белковым комплексом, белковым агрегатом или макромолекулой)), относительно активности или функции клеточного компонента в отсутствие ингибитора. В вариантах осуществления ингибирование означает отрицательное влияние (например, снижение) на концентрацию или уровни клеточного компонента по сравнению с концентрацией или уровнем клеточного компонента в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к ослаблению заболевания или симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности пути сигнальной трансдукции или сигнального пути (например, уменьшение пути, в котором участвует клеточный компонент). Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере частично, частичное или полное блокирование стимуляции, снижение, профилактику или задержку активации или инактивацию, десенсибилизацию или снижение регуляции сигнального пути или ферментативной активности или количества клеточного компонента.

[0120] Термины «ингибитор», «репрессор», «антагонист» или «негативный регулятор» взаимозаменяемо относятся к веществу, способному заметно снижать экспрессию или активность данного гена или белка. Антагонист может снижать экспрессию или активность по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по сравнению с контролем в отсутствие антагониста. В некоторых случаях экспрессия или активность в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 10 раз или в большее количество раз ниже, чем экспрессия или активность в отсутствие антагониста.

[0121] Термин «антагонист рецептора 1 лизофосфатидной кислоты» или «антагонист LPAR1» относится к любому экзогенно вводимому соединению или средству, которое способно частично или полностью ингибировать или отменять действие агониста (например, лизофосфатидной кислоты) на рецептор LPAR1. Указанный термин включает соединения или агенты, характеризующиеся или описанные как антагонисты, частичные антагонисты и отрицательные аллостерические модуляторы.

[0122] Термин «модулятор» относится к композиции, которая повышает или понижает уровень молекулы-мишени, или функцию молекулы-мишени, или физическое

состояние молекулы-мишени (например, мишенью может быть клеточный компонент (например, белок, ион, липид, вирус, липидная капля, нуклеиновая кислота, нуклеотид, аминокислота, белок, частица, органелла, клеточный компартмент, микроорганизм, везикула, малая молекула, белковый комплекс, белковый агрегат или макромолекула)) по сравнению с отсутствием композиции.

[0123] Термин «экспрессия» включает любую стадию, вовлеченную в выработку полипептида, включая без ограничения транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционную модификацию и секрецию. Экспрессию можно обнаружить стандартными технологиями обнаружения белка (например, иммуноферментный твердофазный анализ, вестерн-блоттинг, проточная цитометрия, иммунофлуоресценция, иммуногистохимия и т.д.).

[0124] Термин «модулировать» используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к действию изменения или варьирования одного или более свойств. «Модуляция» относится к процессу изменения или варьирования одного или более свойств. Например, применительно к воздействию модулятора на белок-мишень, модулировать означает изменять путем увеличения или уменьшения свойства или функции молекулы-мишени или количества молекулы-мишени.

[0125] «Пациент» или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему заболеванием или состоянием или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить путем введения фармацевтической композиции, как предложено в настоящем документе. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не относящихся к млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

[0126] «Заболевание» или «состояние» относятся к состоянию существа или состоянию здоровья пациента или субъекта, которое можно лечить с помощью соединений или способов, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, связанное с (например, вызванное) клеточным компонентом (например, белком, ионом, липидом, нуклеиновой кислотой, нуклеотидом, аминокислотой, белком, частицей, органеллой, клеточным компартментом, микроорганизмом, везикулой, малой молекулой, белковым комплексом, белковым агрегатом или макромолекулой). В вариантах осуществления заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание. В вариантах осуществления заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В вариантах осуществления заболевание представляет собой постгеморрагический энцефалит. В вариантах осуществления заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание. В вариантах осуществления заболевание представляет собой рассеянный склероз. В вариантах осуществления заболевание представляет собой фиброзирующее заболевание. В вариантах осуществления заболевание представляет собой фиброз легких. В вариантах осуществления заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких. В

вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому.

[0127] Как используется в данном документе, термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения, фармацевтической композиции или способа, описанных в данном документе, включают болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, телеангиэктазию Атаксии, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губкообразную энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, фронтотемпоральную деменцию, синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированное слабоумие, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярную атаксию типа 3), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, прионные заболевания, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга, обусловленную злокачественной анемией, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стилла-Ричардсона-Ольшевского или сухотку спинного мозга.

[0128] Как используется в данном документе, термин «воспалительное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, характеризующемуся аберрантным воспалением (например, повышенным уровнем воспаления по сравнению с контролем, например, здоровым человеком, не страдающим от заболевания). Примеры воспалительных заболеваний включают аутоиммунные заболевания, артрит, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (SLE), миастению гравис, ювенильный диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, аллергическую астму, вульгарные угри, целиакию, хронический простатит, воспалительные заболевания кишечника, воспалительное заболевание тазовых органов, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз, склеродермию и атопический дерматит.

[0129] Как используется в данном документе, термин «демиелинизирующее заболевание» относится к любому заболеванию или состоянию, характеризующемуся повреждением защитной оболочки (например, миелиновой оболочки), которая окружает

нервные волокна (например, в головном мозге, зрительных нервах или спинном мозге). В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз. В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0130] Как используется в данном документе, термины «фиброзирующее заболевание» и «фиброз» относятся к любому заболеванию или состоянию, характеризующемуся образованием избыточного количества волокнистой соединительной ткани. Образование избыточной волокнистой соединительной ткани может быть ответом на репаративный или реакционноспособный процесс. Фиброзирующие заболевания включают без ограничения фиброз легких (например, идиопатический фиброз легких (IPF)), фиброз печени (например, неалкогольный стеатогепатит (NASH)), миелофиброз, фиброз кожи (например, склеродермию), фиброз глаз, фиброз средостения, фиброз миокарда, фиброз почек, стромальный фиброз, эпидуральный фиброз, эпителиальный фиброз или идиопатический фиброз.

[0131] Как используется в данном документе, термин «сердечно-сосудистое расстройство» или «сердечно-сосудистое заболевание» используется в соответствии с его простым обычным значением. В вариантах осуществления сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить с помощью соединения, фармацевтической композиции или способа, описанных в данном документе, включают без ограничения инсульт, сердечную недостаточность, гипертонию, гипертоническую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, тахикардию, кардиомиопатию, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, аритмию сердца, врожденный порок сердца, порок клапана сердца, кардит, аневризмы аорты, заболевание периферических артерий, тромбоэмболическое заболевание и венозный тромбоз.

[0132] Как используется в данном документе, термин «рак» относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих (например, людей), включая лейкоз, лимфому, карциномы и саркомы. Примеры видов рака, который можно лечить посредством соединения или способа, представленного в данном документе, включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печени, почки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, матки, медуллобластому, колоректальный рак или рак поджелудочной железы. Дополнительные примеры включают болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые заболевания кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, рак пищевода, рак мочеполовых путей,

злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной части поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы.

[0133] Термин «лейкоз» в широком смысле относится к прогрессирующим злокачественным заболеваниям органов кроветворения и, как правило, характеризуется искаженной пролиферацией и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. Лейкоз обычно классифицируется по клиническим признакам: (1) продолжительность и характер заболевания - острый или хронический; (2) тип вовлеченных клеток; миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моноцитарный; и (3) увеличение или отсутствие увеличения количества аномальных клеток в крови - лейкемических или алейкемических (сублейкемических). Примеры видов лейкоза, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают, например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, поражение кожи при лейкозе, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, клеточный лейкоз лимфосаркомы, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидно-гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Нагели, плазмоклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмацитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, клеточный лейкоз Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз или недифференцированный клеточный лейкоз.

[0134] Как используется в данном документе, термин «лимфома» относится к группе видов рака, поражающих кроветворные и лимфоидные ткани. Она начинается в лимфоцитах, клетках крови, которые находятся в основном в лимфатических узлах, селезенке, тимусе и костном мозге. Двумя основными типами лимфом являются неходжкинская лимфома и болезнь Ходжкина. Болезнь Ходжкина представляет приблизительно 15% всех диагностированных лимфом. Это рак, связанный со злокачественными В-лимфоцитами Рида-Штернберга. Неходжкинские лимфомы (NHL) можно классифицировать в зависимости от скорости распространения рака и типа вовлеченных клеток. Существуют агрессивный (высокого класса) и медленно развивающийся (низкого класса) типы NHL. В зависимости от типа вовлеченных клеток

различают В-клеточные и Т-клеточные NHL. Примеры В-клеточных лимфом, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают без ограничения лимфому из малых лимфоцитов, мантийноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны, экстранодальную (MALT) лимфому, узловую (моноцитоподобную В-клеточную) лимфому, селезеночную лимфому, диффузную крупноклеточную В-лимфому, лимфому Беркитта, лимфобластную лимфому, иммунобластную крупноклеточную лимфому или В-лимфобластную лимфому из предшественников. Примеры Т-клеточных лимфом, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают без ограничения кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, фунгоидный микоз и Т-лимфобластную лимфому из предшественников.

[0135] Термин «саркома» обычно относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из тесно расположенных клеток, заключенных в фибриллярное или гомогенное вещество. Саркомы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, саркому жировой ткани, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластическую саркому, ботриоидную саркому, саркому хлормы, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому опухоли Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную пигментную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимомальную саркому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Руса, серознокистозную саркому, синовиальную саркому или телеангиоэктатическую саркому.

[0136] Термин «меланома» означает опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают, например, акральную лентигозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пэсси, ювенильную меланому, меланому типа злокачественного лентиго, злокачественную меланому, узловатую меланому, подногтевую меланому или поверхностную распространяющуюся меланому.

[0137] Термин «карцинома» относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток и склонному проникать в окружающие ткани и давать метастазы. Примеры карцином, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают, например, медуллярную карциному

щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоиднокистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базальноклеточную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, бронхиолоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, церебриформную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хориокарциному, коллоидную карциному, угреводную карциному, карциному тельца, крибриформную карциному, карциному «en cuirasse», карциному кожи, цилиндрическую карциному, цилиндроклеточную карциному, протоковую карциному, твердую карциному, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпиэриомидную карциному, эпителиальную аденокарциному, экзофитную карциному, карциному «ex ulcere», волокнистую карциному, студенистую карциному, слизиобразующую карциному, гигантоклеточную карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, гематоидную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному из клеток Гюртле, гиалиновую карциному, карциному надпочечников, эмбриональную карциному у детей, карциному in situ, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпехера, клеточную карциному Кульчицкого, крупноклеточную карциному, чечевицеобразную карциному, хрусталиковую карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, костномозговую карциному, медуллярную карциному, меланотическую карциному, мозговидную карциному, муцинозную карциному, муцигенную карциному, мукоцеллюлярную карциному, мукоэпидермоидную карциному, карциному слизистой, мукозную карциному, миксоматодную карциному, носоглоточную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, карциному шиловидной клетки, коллоидную карциному, почечно-клеточную карциному почки, карциному резервных клеток, саркомоподобную карциному, шейдерову карциному, скиррозную карциному, карциному мошонки, перстневидноклеточную карциному, недифференцированную карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, карциному сфероидных клеток, веретенклеточную карциному, губчатую карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, нитевидную карциному, телеангиэктатическую карциному, телеангиэктодную карциному, переходноклеточную карциному, клубневую карциному, бугорчатую карциному, веррукозную карциному или ворсинчатую карциному.

[0138] Как используется в данном документе, термины «метастаз», «метастатический» и «метастатический рак» могут использоваться как взаимозаменяемые и относятся к распространению пролиферативного заболевания или расстройства, например, рака, из одного органа или другого, не смежного органа или части тела. «Метастатический рак» также называют «раком IV стадии». Рак возникает в месте

возникновения, например, в молочной железе, которое называют первичной опухолью, например, первичным раком молочной железы. Некоторые раковые клетки в первичной опухоли или в месте ее возникновения приобретают способность проникать в окружающие нормальные ткани и инфильтрировать их в локальной области и/или способность проникать через стенки лимфатической или сосудистой системы, циркулируя по ней в другие участки и ткани организма. Вторая клинически выявляемая опухоль, образовавшаяся из раковых клеток первичной опухоли, называется метастатической или вторичной опухолью. Если раковые клетки метастазируют, предполагается, что метастатическая опухоль и ее клетки похожи на клетки исходной опухоли. Таким образом, если рак легкого метастазирует в молочную железу, вторичная опухоль в месте поражения молочной железы состоит из аномальных клеток легкого, а не аномальных клеток молочной железы. Вторичная опухоль в молочной железе относится к метастатическому раку легкого. Таким образом, выражение «метастатический рак» относится к заболеванию, при котором у субъекта есть или была первичная опухоль и одна или более вторичных опухолей. Выражения «неметастатический рак» или «субъекты с неметастатическим раком» относятся к заболеваниям, при которых у субъектов наблюдается первичная опухоль, но нет одной или более вторичных опухолей. Например, метастатический рак легкого относится к заболеванию у субъекта с наличием или историей первичной опухоли легкого и одной или более вторичных опухолей во втором месте или нескольких местах, например, в молочной железе.

[0139] Термины «накожный метастаз» или «метастаз в кожу» означают вторичные разрастания злокачественных клеток в коже, где злокачественные клетки происходят из первичного очага рака (например, молочной железы). При накожном метастазе раковые клетки из первичного очага рака могут мигрировать в кожу, где они делятся и вызывают поражения. Метастазы в кожу могут быть результатом миграции раковых клеток из опухолей молочной железы в кожу.

[0140] Термин «висцеральный метастаз» относится ко вторичным разрастаниям злокачественных клеток во внутренних органах (например, сердце, легкие, печень, поджелудочная железа, кишечник) или полостях тела (например, плевра, брюшина), где злокачественные клетки происходят из первичного ракового очага (например, головы и шеи, печени, молочной железы). При висцеральном метастазе раковые клетки из первичного очага рака могут мигрировать во внутренние органы, где они делятся и вызывают поражение. Висцеральный метастаз может быть результатом миграции раковых клеток из опухолей печени или опухолей головы и шеи во внутренние органы.

[0141] Как используется в данном документе, термин «ассоциированное с LPAR1 заболевание» относится к любому заболеванию или состоянию, вызванному aberrантной активностью или передачей сигналов LPAR1. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание

представляет собой постгеморрагический энцефалит. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой рассеянный склероз. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой фиброзирующее заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой фиброз легких. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой рак. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой глиобластому.

[0142] Термин «лекарственное средство» используется в соответствии с его общепринятым значением и относится к веществу, которое оказывает физиологическое действие (например, благоприятное действие, полезное для лечения субъекта) при введении в или к субъекту (например, в или на тело субъекта или пациента). Фрагмент лекарственного средства представляет собой радикал лекарственного средства.

[0143] «Обнаруживаемое средство», «обнаруживаемое соединение», «обнаруживаемая метка» или «обнаруживаемый фрагмент» представляет собой вещество (например, элемент), молекулу или композицию, обнаруживаемую спектроскопическим, фотохимическим, биохимическим, иммунохимическим, химическим, магнитно-резонансной визуализацией или другими физическими способами. Например, обнаруживаемые средства включают ^{18}F , ^{32}P , ^{33}P , ^{45}Ti , ^{47}Sc , ^{52}Fe , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{77}As , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{89}Zr , ^{94}Tc , ^{94}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{99}Mo , ^{105}Pd , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{149}Pm , ^{153}Sm , $^{154-1581}\text{Gd}$, ^{161}Tb , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{175}Lu , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{189}Re , ^{194}Ir , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{211}At , ^{211}Pb , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , Cr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, ^{32}P , флуорофор (например, флуоресцентные красители), модифицированные олигонуклеотиды (например, фрагменты, описанные в PCT/US2015/022063, которая включена в данное описание с помощью ссылки), электронноплотные реагенты, ферменты (например, обычно используемые в ИФА), биотин, дигоксигенин, парамагнитные молекулы, парамагнитные наночастицы, сверхмалые суперпарамагнитные наночастицы оксида железа («USPIO»), агрегаты наночастиц USPIO, суперпарамагнитные наночастицы оксида железа («SPIO»), агрегаты наночастиц SPIO, наночастицы монокристаллического оксида железа, монокристаллический оксид железа, наночастицы контрастных средств, липосомы или другие среды-носители для доставки, содержащие молекулы хелата гадолиния («Gd-хелат»), гадолиний, радиоизотопы, радионуклиды (например, углерод-11, азот-13, кислород-15, фтор-18, рубидий-82), фтордеоксиглюкозу (например, помеченная фтором-18), любые радионуклиды, испускающие гамма-лучи, позитронно-излучающий радионуклид, глюкозу с радиоактивной меткой, воду с радиоактивной меткой, аммиак с радиоактивной меткой, биокolloиды, микропузырьки (например, в том числе оболочки микропузырьков, включающие альбумин, галактозу, липид и/или полимеры; газовое ядро

микропузырька, включая воздух, тяжелый газ(ы), перфторуглерод, азот, октафторпропан, перфлексан липидную микросферу, перфлюотрен и т. п.), йодированные контрастные средства (например, йогексол, йодиксанол, йоверсол, йопамидол, йоксилан, йопромид, диатризоат, метризоат, йоксаглат), сульфат бария, диоксид тория, золото, наночастицы золота, агрегаты наночастиц золота, флуорофоры, двухфотонные флуорофоры или гаптены и белки или другие вещества, которые можно сделать обнаруживаемыми, например, путем включения радиоактивной метки в пептид или антитело, специфически реагирующее с целевым пептидом.

[0144] Радиоактивные вещества (например, радиоизотопы), которые могут быть использованы в качестве средств визуализации и/или меченя в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, включают без ограничения ^{18}F , ^{32}P , ^{33}P , ^{45}Ti , ^{47}Sc , ^{52}Fe , ^{59}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{77}As , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{89}Zr , ^{94}Tc , ^{94}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{99}Mo , ^{105}Pd , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{149}Pm , ^{153}Sm , $^{154-1581}\text{Gd}$, ^{161}Tb , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{175}Lu , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{189}Re , ^{194}Ir , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{211}At , ^{211}Pb , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra и ^{225}Ac . Парамагнитные ионы, которые могут использоваться в качестве дополнительных средств для визуализации в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, включают без ограничения ионы переходных металлов и лантаноидных металлов (например, металлов с атомными номерами 21-29, 42, 43, 44 или 57-71). Эти металлы включают ионы Cr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb и Lu.

[0145] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» и «фармацевтически приемлемый носитель» относятся к веществу, которое облегчает введение активного средства субъекту и его абсорбцию и может быть включено в композиции настоящего изобретения, не вызывая существенного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают воду, NaCl, физиологические солевые растворы, лактат Рингера, обычную сахарозу, обычную глюкозу, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, солевые растворы (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители и т. п. Такие препараты можно стерилизовать и необязательно смешивать с вспомогательными средствами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, соли, влияющие на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т. п., которые не взаимодействуют вредным образом с соединениями, описанным в настоящем изобретении. Специалист в данной области поймет, что в настоящем изобретении могут быть использованы и другие фармацевтические вспомогательные вещества.

[0146] Подразумевается, что термин «препарат» включает состав активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, образующим капсулу, в

которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с указанным активным компонентом. Аналогичным образом, включены крахмальные капсулы и таблетки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, драже, крахмальные капсулы и таблетки для рассасывания могут быть использованы в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

[0147] Как используется в данном описании, термин «около» означает диапазон значений, включая указанное значение, которое специалист в данной области счел бы достаточно похожим на указанное значение. В вариантах осуществления «примерно» означает в пределах стандартного отклонения, полученного с применением измерений, общепринятых в данной области техники. В вариантах осуществления «примерно» означает диапазон в пределах до +/-10% указанного значения. В различных вариантах реализации «примерно» включает указанное значение

[0148] Как используется в данном документе, термин «введение» используется в соответствии с его простым и обычным значением и включает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местное применение, внутривенное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию субъекту устройства медленного высвобождения, например, осмотического мини-насоса. Введение осуществляют любым путем, включая парентеральный и трансмукозальный (например, трансбуккальный, сублингвальный, палатальный, нанесение на десны, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает в себя, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интрадермальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают без ограничения применение липосомальных составов, внутривенную инфузию, трансдермальные пластыри и т. п. Под «совместным введением» подразумевается, что композицию, описанную в данном документе, вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или более дополнительных видов терапии, например, терапии рака, такой как химиотерапия, гормональная терапия, лучевая терапия или иммунотерапия. Соединения по настоящему изобретению могут вводиться пациенту отдельно или совместно. Подразумевают, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения). Таким образом, при необходимости препараты также можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации). Композиции по настоящему изобретению можно доставлять трансдермально, посредством наружного применения, или готовить в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

[0149] Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации друг с другом, с другими активными средствами, известными как

применяемые для лечения заболевания, ассоциированного с клетками, экспрессирующими ассоциированный с заболеванием клеточный компонент, или с дополнительными средствами, которые могут быть неэффективны сами по себе, но могут способствовать повышению эффективности активного средства.

[0150] В некоторых вариантах осуществления совместное введение включает введение одного активного средства в течение 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов после второго активного средства. Совместное введение включает введение двух активных средств одновременно, приблизительно одновременно (например, в течение около 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут относительно друг друга) или последовательно в любом порядке. В некоторых вариантах осуществления совместное введение можно осуществлять путем совместного составления, т. е. приготовления одной фармацевтической композиции, содержащей оба активных средства. Согласно другим вариантам реализации активные вещества можно приготовить по отдельности. В другом варианте осуществления активные и/или вспомогательные средства могут быть связаны или конъюгированы друг с другом.

[0151] При терапевтическом применении для лечения заболевания соединения, используемые в фармацевтических композициях настоящего изобретения, могут вводиться в начальной дозе от около 0,001 мг/кг до около 1000 мг/кг ежедневно. Диапазон суточной дозы может составлять от около 0,01 мг/кг до около 500 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 200 мг/кг или от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг или от около 10 мг/кг до около 50 мг/кг. Тем не менее, дозировки могут варьироваться в зависимости от потребностей пациента, тяжести состояния, которое лечится, и используемого соединения или лекарственного средства. Например, дозировки могут быть определены эмпирически с учетом типа и стадии заболевания (например, рассеянный склероз, фиброзирующее заболевание, энцефалит или рак), диагностированного у конкретного пациента. В контексте настоящего изобретения вводимая пациенту доза должна быть достаточной для обеспечения лечебной терапевтической реакции у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определяться наличием, характером и степенью выраженности любых неблагоприятных побочных эффектов, сопровождающих введение соединения конкретному пациенту. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. В общем случае, лечение начинают с более маленьких доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. Затем дозу увеличивают путем небольших приращений до тех пор, пока не достигнут оптимального эффекта при данных обстоятельствах. Для удобства общую суточную дозу можно разделить и вводить частями в течение дня, если это необходимо.

[0152] Термин «ассоциированный» или «ассоциированный с» в контексте вещества или активности вещества или функции, ассоциированной с заболеванием (например, заболеванием, связанным с белком, заболеванием, связанным с клеточным компонентом), означает, что заболевание (например, рассеянный склероз, фиброзирующее заболевание, энцефалит или рак) вызвано (полностью или частично) или симптом заболевания вызван (полностью или частично) веществом или активностью вещества или функцией, или

заболевание или симптом заболевания можно лечить путем модуляции (например, ингибирования или активации) вещества (например, клеточного компонента). Как используется в данном документе, то, что описано как ассоциированное с заболеванием, если оно является возбудителем, может быть объектом для лечения этого заболевания.

[0153] Термин «аберрантный», как используется в данном документе, относится к отличному от нормы. При использовании для описания ферментативной активности «аберрантный» относится к активности, которая больше или меньше нормального контроля или среднего значения для нормальных контрольных образцов без заболевания. Аберрантная активность может относиться к величине активности, которая приводит к заболеванию, причем возврат аберрантной активности к нормальной или не связанной с заболеванием величине (например, посредством введения соединения или применения способа, описанного в данном документе) приводит к ослаблению заболевания или одного или более симптомов заболевания.

[0154] Термин «выделенный» при применении к нуклеиновой кислоте или белку означает, что нуклеиновая кислота или белок по существу не содержат других клеточных компонентов, с которыми они связаны в естественном состоянии. Он может быть, например, в гомогенном состоянии и находиться как в сухом, так и в водном растворе. Чистота и гомогенность обычно определяются с помощью методов аналитической химии, таких как электрофорез в полиакриламидном геле или высокоэффективная жидкостная хроматография. Белок, который является преобладающим видом, присутствующим в препарате, является значительно очищенным.

[0155] Термин «аминокислота» относится к встречающимся в природе и синтетическим аминокислотам, а также к аналогам аминокислот и миметикам аминокислот, которые действуют аналогично встречающимся в природе аминокислотам. Встречающиеся в природе аминокислоты представляют собой такие аминокислоты, которые кодируются генетическим кодом, а также те аминокислоты, которые позже модифицируются, например, гидроксипролин, γ -карбоксихлутамат и O-фосфосерин. Аналоги аминокислот относятся к соединениям, которые имеют ту же базовую химическую структуру, что и встречающиеся в природе аминокислоты, то есть α -углерод, связанный с водородом, карбоксыльную группу, аминогруппу и группу R, например, гомосерин, норлейцин, сульфоксид метионина, метилсульфоний метионина. Такие аналоги имеют модифицированные группы R (например, норлейцин) или модифицированные пептидные остовы, но сохраняют ту же базовую химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота. Миметики аминокислот относятся к химическим соединениям, которые имеют структуру, отличную от общей химической структуры аминокислоты, но которые действуют путем, похожим на таковой для встречающихся в природе аминокислот. Термины «не встречающаяся в природе аминокислота» и «неприродная аминокислота» относятся к аналогам аминокислот, синтетическим аминокислотам и миметикам аминокислот, которые не встречаются в природе.

[0156] Аминокислоты могут обозначаться в данном документе либо их

общеизвестными трехбуквенными символами, либо однобуквенными символами, рекомендованными Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. Нуклеотиды также могут обозначаться их общепринятыми однобуквенными кодами.

[0157] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» используются в контексте данного документа взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков, где полимер в вариантах осуществления настоящего изобретения может быть конъюгирован с фрагментом, который не состоит из аминокислот. Данные термины применяются к аминокислотным полимерам, в которых один или несколько аминокислотных остатков являются искусственным химическим миметиком соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также к встречающимся в природе аминокислотным полимерам и не встречающимся в природе аминокислотным полимерам.

[0158] «Положение» аминокислоты или нуклеотидного основания обозначается числом, которое последовательно идентифицирует каждую аминокислоту (или нуклеотидное основание) в референсной последовательности на основе ее положения относительно N-конца (или 5'-конца). Из-за делеций, вставок, усечений, слияний и тому подобного, которые необходимо учитывать при определении оптимального выравнивания, в целом номер аминокислотного остатка в тестовой последовательности, определяемый простым подсчетом от N-конца, не обязательно будет тем же, что и номер соответствующего положения в референсной последовательности. Например, в случае, когда вариант имеет делецию относительно выровненной референсной последовательности, в этом варианте в сайте делеции не будет аминокислоты, которая соответствует положению в референсной последовательности. Если имеется вставка в выровненной референсной последовательности, эта вставка не будет соответствовать нумерованному положению аминокислоты в референсной последовательности. В случае усечения или слияния могут быть отрезки аминокислот либо в референсной, либо в выровненной последовательности, которые не соответствуют какой-либо аминокислоте в соответствующей последовательности.

[0159] Термины «пронумерованная со ссылкой на» или «соответствующая» при использовании в контексте нумерации конкретной аминокислотной или полинуклеотидной последовательности относятся к нумерации остатков указанной референсной последовательности, когда данная аминокислотная или полинуклеотидная последовательность сравнивается с референсной последовательностью.

[0160] Термин «белковый комплекс» используется в соответствии с его обычным общепринятым значением и относится к белку, связанному с дополнительным веществом (например, другим белком, белковой субъединицей или соединением). Белковые комплексы, как правило, имеют определенную четвертичную структуру. Связь между белком и дополнительным веществом может быть ковалентной связью. В вариантах осуществления связь между белком и дополнительным веществом (например, соединением) осуществляется посредством нековалентных взаимодействий. В вариантах

осуществления белковый комплекс относится к группе из двух или более полипептидных цепей. Белки в белковом комплексе связаны между собой нековалентными белок-белковыми взаимодействиями. Неограничивающим примером белкового комплекса является протеасома.

[0161] Термин «рецептор лизофосфатидной кислоты» или «LPA» относится к одному или более из семейства рецепторов лизофосфатидной кислоты (LPA), связанных с белками G. В вариантах осуществления LPA включает LPAR1, LPAR2, LPAR3, LPAR4, LPAR5 и LPAR6.

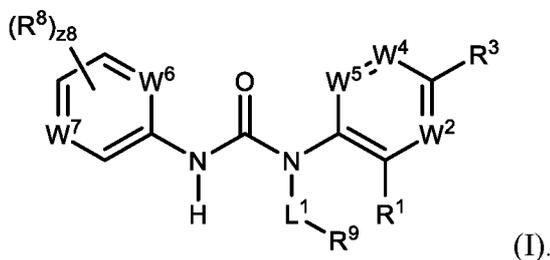
[0162] Термин «рецептор 1 лизофосфатидной кислоты» или «LPA1» относится к рецептору, связанному с белком G (включая гомологи, изоформы и их функциональные фрагменты), который связывает липидную сигнальную молекулу лизофосфатидной кислоты (LPA). Термин включает любую рекомбинантную или встречающуюся в природе форму вариантов LPA1, которые сохраняют активность LPA1 (например, в пределах по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% активности по сравнению с LPA1 дикого типа). В вариантах осуществления белок LPA1, кодируемый геном LPA1, характеризуется аминокислотной последовательностью, приведенной или соответствующей Entrez 1902, UniProt Q92633, RefSeq (белок) NP_001392.2 или RefSeq (белок) NP_476500.1. В вариантах осуществления ген *LPA1* характеризуется последовательностью нуклеиновых кислот, представленной в RefSeq (мПНК) NM_001401.3 или RefSeq (мПНК) NM_057159.2. В вариантах осуществления аминокислотная последовательность или последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой последовательность, известную на момент подачи настоящей заявки.

[0163] Термин «селективный», «селективность» или т. п. в отношении соединения или средства относится к способности соединения или средства вызывать повышение или снижение активности конкретной молекулярной мишени (например, белка, фермента и т. п.) преимущественно по отношению к одной или более различным молекулярным мишеням (например, соединение, обладающее селективностью в отношении рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1), будет преимущественно ингибировать LPA1 по сравнению с другими рецепторами лизофосфатидной кислоты). В вариантах осуществления «селективное соединение рецептора 1 лизофосфатидной кислоты» или «LPA1-селективное соединение» относится к соединению (например, соединению, описанному в данном документе), обладающему селективностью в отношении рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в настоящем документе) является примерно в 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз или около 100 раз более селективным для рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1) по сравнению с одним или более из LPA2, LPA3, LPA4, LPA5 или LPA6. В вариантах осуществления соединение (например, соединение, описанное в данном документе) по меньшей мере в 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз или по меньшей мере в 100 раз более селективно в отношении рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1) по отношению к одному или более из LPA2, LPA3,

LPAR4, LPAR5 или LPAR6.

II. Соединения

[0164] В одном аспекте приведено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



[0165] L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2).

[0166] R^1 представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2).

[0167] W^2 представляет собой N или $C(R^2)$.

[0168] R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-OCX^2_3$, $-OCH_2X^2$, $-OCHX^2_2$, $-CN$, $-SO_{n2}R^{2D}$, $-SO_{v2}NR^{2AR^{2B}}$, $-NR^{2C}NR^{2AR^{2B}}$, $-ONR^{2AR^{2B}}$, $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2AR^{2B}}$, $-NHC(O)NR^{2AR^{2B}}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{2AR^{2B}}$, $-C(O)R^{2C}$, $-C(O)OR^{2C}$, $-C(O)NR^{2AR^{2B}}$, $-OR^{2D}$, $-SR^{2D}$, $-NR^{2ASO_2R^{2D}}$, $-NR^{2AC(O)R^{2C}}$, $-NR^{2AC(O)OR^{2C}}$, $-NR^{2AOR^{2C}}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0169] R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCX^3_3$, $-OCH_2X^3$, $-OCHX^3_2$, $-CN$, $-SO_{n3}R^{3D}$, $-SO_{v3}NR^{3AR^{3B}}$, $-NR^{3C}NR^{3AR^{3B}}$, $-ONR^{3AR^{3B}}$, $-NHC(O)NR^{3C}NR^{3AR^{3B}}$, $-NHC(O)NR^{3AR^{3B}}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{3AR^{3B}}$, $-C(O)R^{3C}$, $-C(O)OR^{3C}$, $-C(O)NR^{3AR^{3B}}$, $-OR^{3D}$, $-SR^{3D}$, $-NR^{3ASO_2R^{3D}}$, $-NR^{3AC(O)R^{3C}}$, $-NR^{3AC(O)OR^{3C}}$, $-NR^{3AOR^{3C}}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0170] W^4 представляет собой N или $C(R^4)$.

[0171] R^4 представляет собой водород, галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCX^4_3$, $-OCH_2X^4$, $-OCHX^4_2$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{4D}$, $-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-ONR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^{4C}$, $-C(O)OR^{4C}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4D}$, $-SR^{4D}$, $-NR^{4A}SO_2R^{4D}$, $-NR^{4A}C(O)R^{4C}$, $-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$, $-NR^{4A}OR^{4C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0172] W^5 представляет собой N или $C(R^5)$.

[0173] R^5 представляет собой водород, галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCX^5_3$, $-OCH_2X^5$, $-OCHX^5_2$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{5D}$, $-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-ONR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^{5C}$, $-C(O)OR^{5C}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-OR^{5D}$, $-SR^{5D}$, $-NR^{5A}SO_2R^{5D}$, $-NR^{5A}C(O)R^{5C}$, $-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$, $-NR^{5A}OR^{5C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0174] заместители R^2 и R^3 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C_6-C_{10} или фенила) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0175] заместители R^3 и R^4 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C_6-C_{10} или фенила) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0176] заместители R^4 и R^5 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-

членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C₆-C₁₀ или фенила) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0177] W⁶ представляет собой N или C(R⁶).

[0178] R⁶ представляет собой водород, галоген, -CX⁶₃, -CHX⁶₂, -CH₂X⁶, -OCX⁶₃, -OCH₂X⁶, -OCHX⁶₂, -CN, -SO_{n6}R^{6D}, -SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}, —NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}, —ONR^{6A}R^{6B}, —NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}, -NHC(O)NR^{6A}R^{6B}, -N(O)_{m6}, -NR^{6A}R^{6B}, -C(O)R^{6C}, -C(O)OR^{6C}, -C(O)NR^{6A}R^{6B}, -OR^{6D}, -SR^{6D}, -NR^{6A}SO₂R^{6D}, -NR^{6A}C(O)R^{6C}, -NR^{6A}C(O)OR^{6C}, -NR^{6A}OR^{6C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0179] W⁷ представляет собой N, N⁺-O⁻ или C(R⁷).

[0180] R⁷ представляет собой водород, галоген, -CX⁷₃, -CHX⁷₂, -CH₂X⁷, -OCX⁷₃, -OCH₂X⁷, -OCHX⁷₂, -CN, -SO_{n7}R^{7D}, -SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}, —NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}, —ONR^{7A}R^{7B}, —NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}, -NHC(O)NR^{7A}R^{7B}, -N(O)_{m7}, -NR^{7A}R^{7B}, -C(O)R^{7C}, -C(O)OR^{7C}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -OR^{7D}, -SR^{7D}, -NR^{7A}SO₂R^{7D}, -NR^{7A}C(O)R^{7C}, -NR^{7A}C(O)OR^{7C}, -NR^{7A}OR^{7C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0181] R⁸ независимо представляет собой галоген, -CX⁸₃, -CHX⁸₂, -CH₂X⁸, -OCX⁸₃, -OCH₂X⁸, -OCHX⁸₂, -CN, -SO_{n8}R^{8D}, -SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}, —NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}, —ONR^{8A}R^{8B}, —NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}, -NHC(O)NR^{8A}R^{8B}, -N(O)_{m8}, -NR^{8A}R^{8B}, -C(O)R^{8C}, -C(O)OR^{8C}, -C(O)NR^{8A}R^{8B}, -OR^{8D}, -SR^{8D}, -NR^{8A}SO₂R^{8D}, -NR^{8A}C(O)R^{8C}, -NR^{8A}C(O)OR^{8C}, -NR^{8A}OR^{8C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-

6-членный); два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C_6-C_{10} или фенила) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0182] R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6) или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный).

[0183] R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} и R^{8D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с

образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

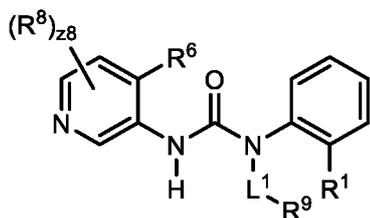
[0184] X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 независимо представляют собой -F, -Cl, -Br или -I.

[0185] Символы n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_7 и n_8 независимо представляют собой целое число от 0 до 4.

[0186] Символы m_2 , m_3 , m_4 , m_5 , m_6 , m_7 , m_8 , v_2 , v_3 , v_4 , v_5 , v_6 , v_7 и v_8 независимо равны 1 или 2.

[0187] Символ z_8 представляет собой целое число от 0 до 3.

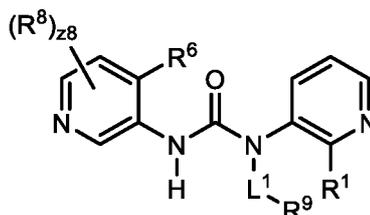
[0188] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-1a). L^1 , R^1 , R^6 , R^8 , z_8 и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

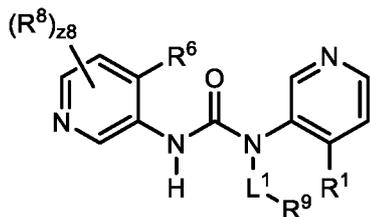
[0189] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-1b). L^1 , R^1 , R^6 , R^8 , z_8 и R^9 таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

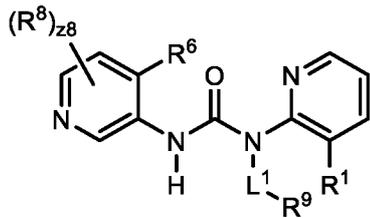
[0190] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-1c). L^1 , R^1 , R^6 , R^8 , z_8 и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

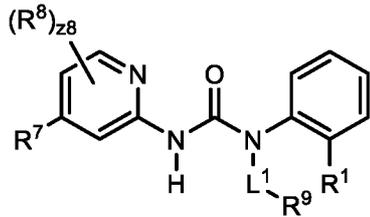
[0191] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-1d). L^1 , R^1 , R^6 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

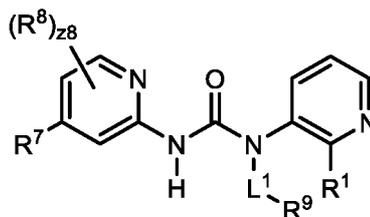
[0192] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-2a). L^1 , R^1 , R^7 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

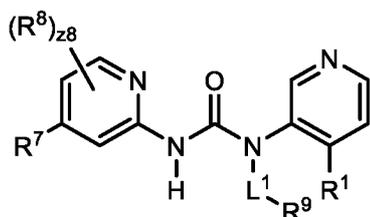
[0193] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-2b). L^1 , R^1 , R^7 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

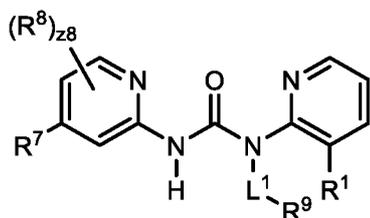
[0194] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-2c). L^1 , R^1 , R^7 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

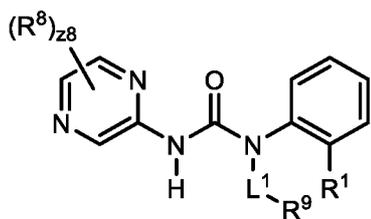
[0195] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-2d). L^1 , R^1 , R^6 , R^7 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

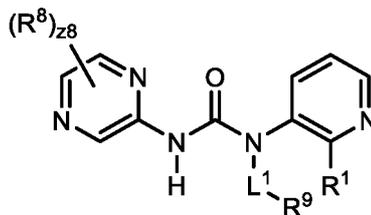
[0196] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-3a). L^1 , R^1 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

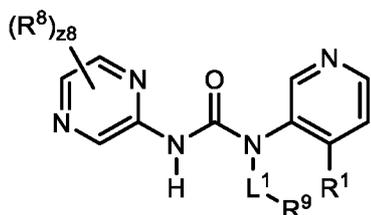
[0197] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-3b). L^1 , R^1 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

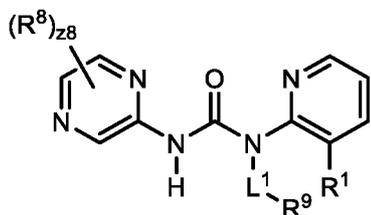
[0198] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-3c). L^1 , R^1 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

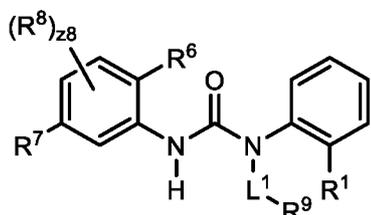
[0199] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-3d). L^1 , R^1 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

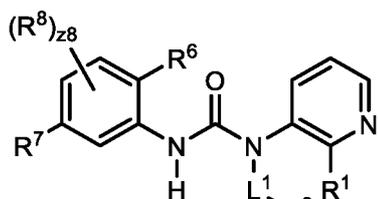
[0200] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-4a). L^1 , R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

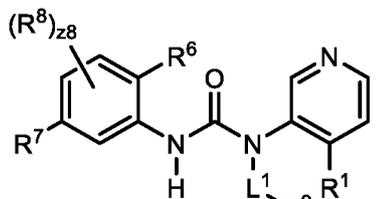
[0201] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-4b). L^1 , R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

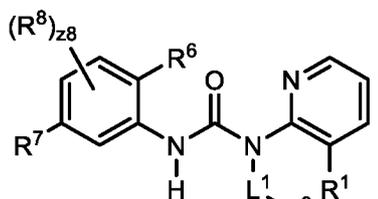
[0202] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-4c). L^1 , R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

[0203] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(I-4d). L^1 , R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , $z8$ и R^9 таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

[0204] В вариантах осуществления замещенный R^1 (например, замещенный алкил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^1 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^1 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^1 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^1 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0205] В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_2 - C_5 алкил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_2 алкил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_3 алкил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный н-пропил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный изопропил (т. е. изопропил). В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_4 алкил.

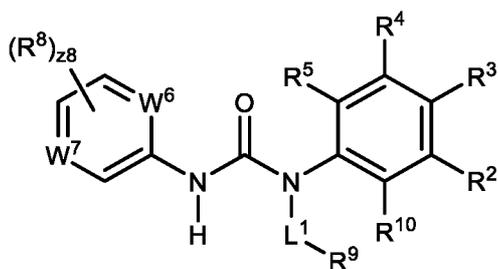
В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный н-бутил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_5 алкил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный н-пентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный трет-пентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный неопентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный изопентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный втор-пентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный 3-пентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный втор-изопентил. В вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный 2-метилбутил.

[0206] В вариантах осуществления W^2 представляет собой N. В вариантах осуществления W^2 представляет собой $C(R^2)$. В вариантах осуществления W^2 представляет собой CH.

[0207] В вариантах осуществления W^4 представляет собой N. В вариантах осуществления W^4 представляет собой $C(R^4)$. В вариантах осуществления W^4 представляет собой CH.

[0208] В вариантах осуществления W^5 представляет собой N. В вариантах осуществления W^5 представляет собой $C(R^5)$. В вариантах осуществления W^5 представляет собой CH.

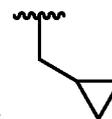
[0209] В одном аспекте приведено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



(II). $L^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W^6, W^7, R^8, z8$ и R^9 таковы,

как описано в данном документе, включая варианты осуществления. По меньшей мере один из W^6 или W^7 представляет собой N. Если W^6 представляет собой $C(R^6)$ или W^7 представляет собой $C(R^7)$, тогда R^{10} не представляет собой водород. Если W^6 и W^7 оба представляют собой N, тогда R^3 не представляет собой $-S(O)_2CH_3$. Если W^6 представляет

собой CH и W^7 представляет собой N, тогда $-L^1-R^9$ не представляет собой



[0210] R^{10} представляет собой водород, галоген, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-OCX^{10}_3$, $-OCH_2X^{10}$, $-OCHX^{10}_2$, $-CN$, $-SO_{n10}R^{10D}$, $-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-ONR^{10A}R^{10B}$,

—NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}, -NHC(O)NR^{10A}R^{10B}, -N(O)_{m10}, -NR^{10A}R^{10B}, -C(O)R^{10C}, -C(O)OR^{10C}, -C(O)NR^{10A}R^{10B}, -OR^{10D}, -SR^{10D}, -NR^{10A}SO₂R^{10D}, -NR^{10A}C(O)R^{10C}, -NR^{10A}C(O)OR^{10C}, -NR^{10A}OR^{10C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0211] заместители R¹⁰ и R² могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C₆-C₁₀ или фенила) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

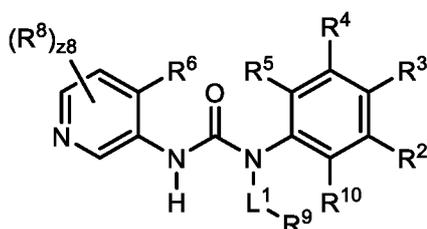
[0212] R^{10A}, R^{10B}, R^{10C} и R^{10D} независимо представляют собой водород, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); заместители R^{10A} и R^{10B}, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0213] X¹⁰ независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

[0214] Символ n₁₀ представляет собой целое число от 0 до 4.

[0215] Символы m₁₀ и v₁₀ независимо равны 1 или 2.

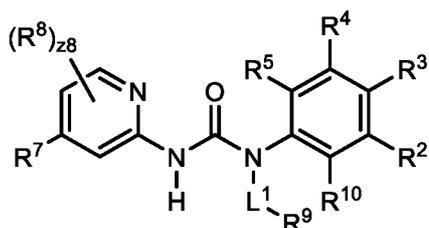
[0216] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(II-1a). L¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, z₈, R⁹ и R¹⁰ таковы,

как описано в данном документе, включая варианты осуществления.

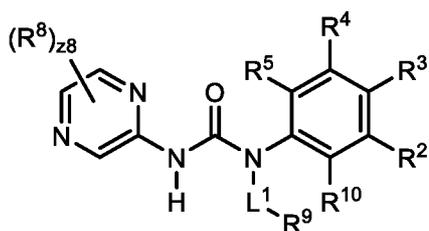
[0217] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(II-2a). L^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , $z8$, R^9 и R^{10} таковы,

как описано в данном документе, включая варианты осуществления.

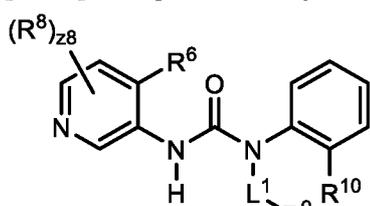
[0218] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(II-3a). L^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , $z8$, R^9 и R^{10} таковы, как

описано в данном документе, включая варианты осуществления.

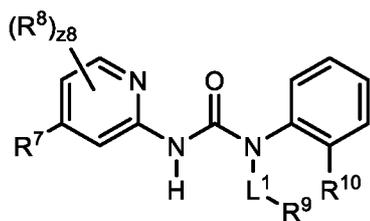
[0219] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(II-1b). L^1 , R^6 , R^8 , $z8$, R^9 и R^{10} таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

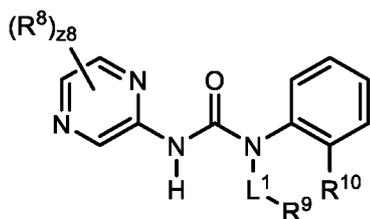
[0220] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(II-2b). L^1 , R^7 , R^8 , $z8$, R^9 и R^{10} таковы, как описано в

данном документе, включая варианты осуществления.

[0221] В вариантах осуществления соединение имеет формулу:



(II-3b). L^1 , R^8 , $z8$, R^9 и R^{10} таковы, как описано в данном

документе, включая варианты осуществления.

[0222] В вариантах осуществления замещенный R^{10} (например, замещенный алкил,

замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{10} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^{10} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^{10} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^{10} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0223] В вариантах осуществления замещенный R^{10A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{10A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{10A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{10A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{10A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0224] В вариантах осуществления замещенный R^{10B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{10B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{10B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{10B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{10B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0225] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10A} и R^{10B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой

низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10A} и R^{10B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10A} и R^{10B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10A} и R^{10B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10A} и R^{10B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

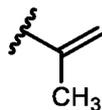
[0226] В вариантах осуществления замещенный R^{10C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{10C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{10C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{10C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{10C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

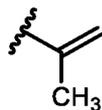
[0227] В вариантах осуществления замещенный R^{10D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{10D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{10D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{10D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{10D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0228] В вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$,

-OCBr₃, -OCI₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -CN, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NO₂, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -CONH₂, -OH, -SH, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0229] В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой водород, -CHF₂, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₈ циклоалкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой водород, -CHF₂, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил или замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой водород или незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой водород. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный C₁ алкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный C₂ алкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный C₃ алкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный n-пропил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный изопропил (т. е. изопропил). В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой -CH(CD₃)₂. В вариантах осуществления



R¹⁰ представляет собой . В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный C₄ алкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный n-бутил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный C₅ алкил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный n-пентил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный трет-пентил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный неопентил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный изопентил. В вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой незамещенный втор-пентил. В вариантах осуществления R¹⁰

представляет собой незамещенный 3-пентил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный втор-изопентил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный 2-метилбутил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой замещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой замещенный 2-6-членный гетероалкил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-\text{CHF}_2$. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный циклопропил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный циклобутил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный циклопентил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный циклогексил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный циклогептил. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой незамещенный циклооктил.

[0230] В вариантах осуществления замещенный R^2 (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^2 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^2 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^2 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^2 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0231] В вариантах осуществления замещенный R^{2A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{2A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера

и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{2A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{2A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{2A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0232] В вариантах осуществления замещенный R^{2B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{2B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{2B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{2B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{2B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0233] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{2A} и R^{2B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{2A} и R^{2B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{2A} и R^{2B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{2A} и R^{2B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{2A} и R^{2B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0234] В вариантах осуществления замещенный R^{2C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{2C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших

заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{2C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{2C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{2C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0235] В вариантах осуществления замещенный R^{2D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{2D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{2D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{2D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{2D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0236] В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-OCX^2_3$, $-OCH_2X^2$, $-OCHX^2_2$, $-CN$, $-SO_{n2}R^{2D}$, $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$, $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$, $-NR^{2A}R^{2B}$, $-C(O)R^{2C}$, $-C(O)OR^{2C}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, $-OR^{2D}$, $-SR^{2D}$, $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$, $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$, $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0237] В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

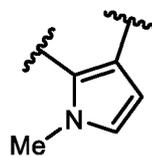
[0238] В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил,

замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0239] В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный *n*-пропил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный *n*-пропил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный *n*-бутил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный гексил.

[0240] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10} и R^2 (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10} и R^2 , замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10} и R^2 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10} и R^2 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{10} и R^2 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0241] В вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарила. В вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием метилзамещенного 5-6-членного гетероарила. В вариантах осуществления заместители R^{10}



и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием

[0242] В вариантах осуществления замещенный R^3 (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^3 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^3 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^3 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^3 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0243] В вариантах осуществления замещенный R^{3A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{3A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{3A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{3A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{3A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0244] В вариантах осуществления замещенный R^{3B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{3B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{3B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{3B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{3B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0245] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{3A} и R^{3B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере

одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{3A} и R^{3B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{3A} и R^{3B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{3A} и R^{3B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{3A} и R^{3B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0246] В вариантах осуществления замещенный R^{3C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{3C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{3C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{3C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{3C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0247] В вариантах осуществления замещенный R^{3D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{3D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{3D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{3D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{3D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0248] В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3$, $-CHX^3$, $-CH_2X^3$, $-OCX^3$, $-OCH_2X^3$, $-OCHX^3$, $-CN$, $-SO_nR^{3D}$, $-SO_vNR^{3A}R^{3B}$, -

$\text{NHC(O)NR}^{3A}\text{R}^{3B}$, $-\text{NR}^{3A}\text{R}^{3B}$, $-\text{C(O)R}^{3C}$, $-\text{C(O)OR}^{3C}$, $-\text{C(O)NR}^{3A}\text{R}^{3B}$, $-\text{OR}^{3D}$, $-\text{SR}^{3D}$, $-\text{NR}^{3A}\text{SO}_2\text{R}^{3D}$, $-\text{NR}^{3A}\text{C(O)R}^{3C}$, $-\text{NR}^{3A}\text{C(O)OR}^{3C}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0249] В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, галоген, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C(O)H}$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC(O)H}$, $-\text{NHC(O)OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0250] В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, галоген, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C(O)H}$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC(O)H}$, $-\text{NHC(O)OH}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0251] В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный *n*-пропил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный *n*-бутил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный гексил.

[0252] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^2 и R^3 (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^2 и R^3 , замещено несколькими группами, выбранными из групп

заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^2 и R^3 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^2 и R^3 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^2 и R^3 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0253] В вариантах осуществления замещенный R^4 (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^4 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^4 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^4 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^4 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0254] В вариантах осуществления замещенный R^{4A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной замещающей группой, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{4A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{4A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{4A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{4A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0255] В вариантах осуществления замещенный R^{4B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{4B} замещен несколькими группами, выбранными из

групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{4B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{4B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{4B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0256] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{4A} и R^{4B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{4A} и R^{4B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{4A} и R^{4B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{4A} и R^{4B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{4A} и R^{4B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0257] В вариантах осуществления замещенный R^{4C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{4C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{4C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{4C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{4C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0258] В вариантах осуществления замещенный R^{4D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего

заместителя; где если замещенный R^{4D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{4D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{4D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{4D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0259] В вариантах осуществления R^4 представляет собой водород, галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCX^4_3$, $-OCH_2X^4$, $-OCHX^4_2$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{4D}$, $-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^{4C}$, $-C(O)OR^{4C}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4D}$, $-SR^{4D}$, $-NR^{4A}SO_2R^{4D}$, $-NR^{4A}C(O)R^{4C}$, $-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0260] В вариантах осуществления R^4 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0261] В вариантах осуществления R^4 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0262] В вариантах осуществления R^4 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный н-пропил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный н-

бутил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^4 представляет собой незамещенный гексил.

[0263] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^3 и R^4 (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^3 и R^4 , замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^3 и R^4 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^3 и R^4 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^3 и R^4 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0264] В вариантах осуществления замещенный R^5 (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^5 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^5 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^5 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^5 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0265] В вариантах осуществления замещенный R^{5A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{5A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера

и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{5A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{5A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{5A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0266] В вариантах осуществления замещенный R^{5B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{5B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{5B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{5B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{5B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0267] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{5A} и R^{5B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{5A} и R^{5B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{5A} и R^{5B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{5A} и R^{5B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{5A} и R^{5B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0268] В вариантах осуществления замещенный R^{5C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{5C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших

заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{5C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{5C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{5C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0269] В вариантах осуществления замещенный R^{5D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{5D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{5D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{5D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{5D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0270] В вариантах осуществления R^5 представляет собой водород, галоген, $-CX^{5_3}$, $-CHX^{5_2}$, $-CH_2X^5$, $-OCX^{5_3}$, $-OCH_2X^5$, $-OCHX^{5_2}$, $-CN$, $-SO_{n_5}R^{5D}$, $-SO_{v_5}NR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^{5C}$, $-C(O)OR^{5C}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-OR^{5D}$, $-SR^{5D}$, $-NR^{5A}SO_2R^{5D}$, $-NR^{5A}C(O)R^{5C}$, $-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0271] В вариантах осуществления R^5 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0272] В вариантах осуществления R^5 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил,

замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0273] В вариантах осуществления R^5 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный *n*-пропил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный *n*-бутил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный гексил.

[0274] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^4 и R^5 (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^4 и R^5 , замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^4 и R^5 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^4 и R^5 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^4 и R^5 , замещено, он замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0275] В вариантах осуществления W^6 представляет собой N. В вариантах осуществления W^6 представляет собой $C(R^6)$. В вариантах осуществления W^6 представляет собой CH.

[0276] В вариантах осуществления замещенный R^6 (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^6 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера

и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^6 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^6 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^6 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0277] В вариантах осуществления замещенный R^{6A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{6A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{6A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{6A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{6A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0278] В вариантах осуществления замещенный R^{6B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{6B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{6B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{6B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{6B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0279] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{6A} и R^{6B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{6A} и R^{6B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при

соединении заместителей R^{6A} и R^{6B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{6A} и R^{6B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{6A} и R^{6B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0280] В вариантах осуществления замещенный R^{6C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{6C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{6C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{6C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{6C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0281] В вариантах осуществления замещенный R^{6D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{6D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{6D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{6D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{6D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

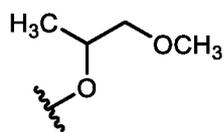
[0282] В вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, галоген, $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCH_2X^6$, $-OCHX^6_2$, $-CN$, $-SO_{n6}R^{6D}$, $-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-NR^{6A}R^{6B}$, $-C(O)R^{6C}$, $-C(O)OR^{6C}$, $-C(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-OR^{6D}$, $-SR^{6D}$, $-NR^{6A}SO_2R^{6D}$, $-NR^{6A}C(O)R^{6C}$, $-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0283] В вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$,

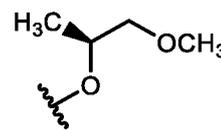
-OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -CN, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHNH₂, —ONH₂, —NHC(O)NHNH₂, —NHC(O)NH₂, -NO₂, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -CONH₂, -OH, -SH, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0284] В вариантах осуществления R⁶ представляет собой водород, галоген, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -CN, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, —NHC(O)NH₂, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -CONH₂, -OH, -SH, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

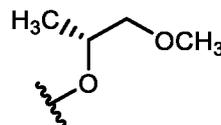
[0285] В вариантах осуществления R⁶ представляет собой водород, -OCHF₂, незамещенный C₁-C₆ алкил или незамещенный 2-6-членный гетероалкил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой водород. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой -OCHF₂. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный пропилен. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный n-пропил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный n-бутил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный пропокси. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный n-пропокси. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный изопропокси. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой -OCD₃. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой незамещенный бутокси. В вариантах осуществления R⁶ представляет собой



. В вариантах осуществления R^6 представляет собой



. В



вариантах осуществления R^6 представляет собой

[0286] В вариантах осуществления W^7 представляет собой N. В вариантах осуществления W^7 представляет собой N^+-O^- . В вариантах осуществления W^7 представляет собой $C(R^7)$. В вариантах осуществления W^7 представляет собой CH.

[0287] В вариантах осуществления замещенный R^7 (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^7 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^7 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^7 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^7 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0288] В вариантах осуществления замещенный R^{7A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{7A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{7A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{7A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{7A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0289] В вариантах осуществления замещенный R^{7B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{7B} замещен несколькими группами, выбранными из

групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{7B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{7B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{7B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0290] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{7A} и R^{7B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{7A} и R^{7B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{7A} и R^{7B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{7A} и R^{7B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{7A} и R^{7B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0291] В вариантах осуществления замещенный R^{7C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{7C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{7C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{7C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{7C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0292] В вариантах осуществления замещенный R^{7D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего

заместителя; где если замещенный R^{7D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{7D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{7D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{7D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0293] В вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCX^7_3$, $-OCH_2X^7$, $-OCHX^7_2$, $-CN$, $-SO_{n7}R^{7D}$, $-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-C(O)R^{7C}$, $-C(O)OR^{7C}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-OR^{7D}$, $-SR^{7D}$, $-NR^{7A}SO_2R^{7D}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$, $-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0294] В вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0295] В вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0296] В вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, галоген, $-OCHF_2$ или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^7 представляет собой галоген. В вариантах осуществления R^7 представляет собой $-F$. В вариантах осуществления R^7 представляет собой $-Cl$. В вариантах осуществления R^7 представляет собой $-Br$. В вариантах осуществления R^7 представляет собой $-OCHF_2$. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный

пропил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный *n*-пропил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный *n*-бутил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой незамещенный гексил.

[0297] В вариантах осуществления замещенный R^8 (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^8 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^8 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^8 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^8 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0298] В вариантах осуществления замещенный R^{8A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{8A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{8A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{8A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{8A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0299] В вариантах осуществления замещенный R^{8B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{8B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах

осуществления, если R^{8B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{8B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{8B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0300] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{8A} и R^{8B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{8A} и R^{8B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{8A} и R^{8B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{8A} и R^{8B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{8A} и R^{8B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0301] В вариантах осуществления замещенный R^{8C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{8C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{8C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{8C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{8C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0302] В вариантах осуществления замещенный R^{8D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{8D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера

и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{8D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{8D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{8D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0303] В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

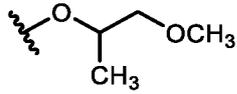
[0304] В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0305] В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

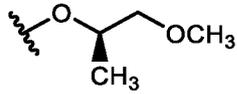
[0306] В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CN$, $-OCHF_2$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-OR^{8D}$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный 2-8-членный гетероалкил, незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или незамещенный фенил.

[0307] В вариантах осуществления R^{8C} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{8C} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{8C} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^{8C} независимо представляет собой

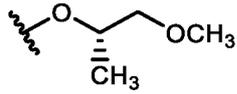
представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой



. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой



. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой



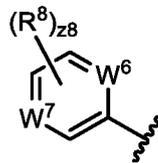
. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой

незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой незамещенный циклопропил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой незамещенный циклобутил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой незамещенный циклопентил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой незамещенный циклогексил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой незамещенный фенил.

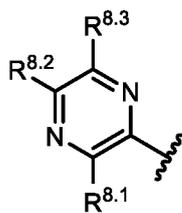
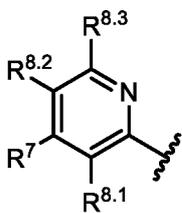
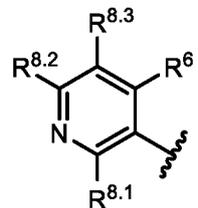
[0312] В вариантах осуществления два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила. В вариантах осуществления два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_3 циклоалкила. В вариантах осуществления два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_4 циклоалкила. В вариантах осуществления два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_5 циклоалкила. В вариантах осуществления два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_6 циклоалкила. В вариантах осуществления два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_7 циклоалкила. В вариантах осуществления два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_8 циклоалкила.

[0313] В вариантах осуществления z_8 равно 0. В вариантах осуществления z_8 равно 1. В вариантах осуществления z_8 равно 2. В вариантах осуществления z_8 равно 3.

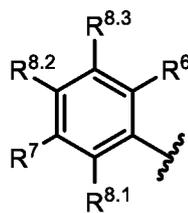
[0314] В вариантах осуществления



представляет собой



или

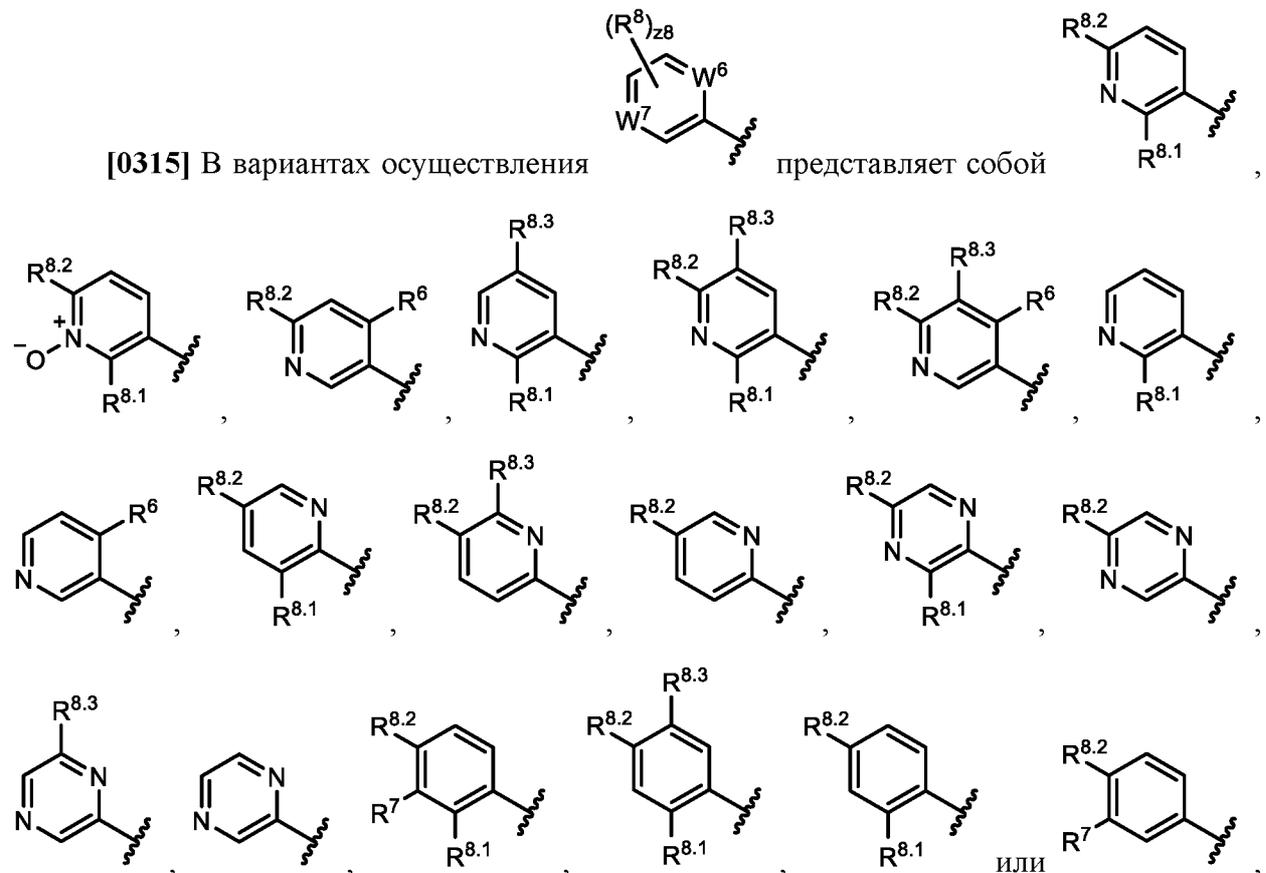


,

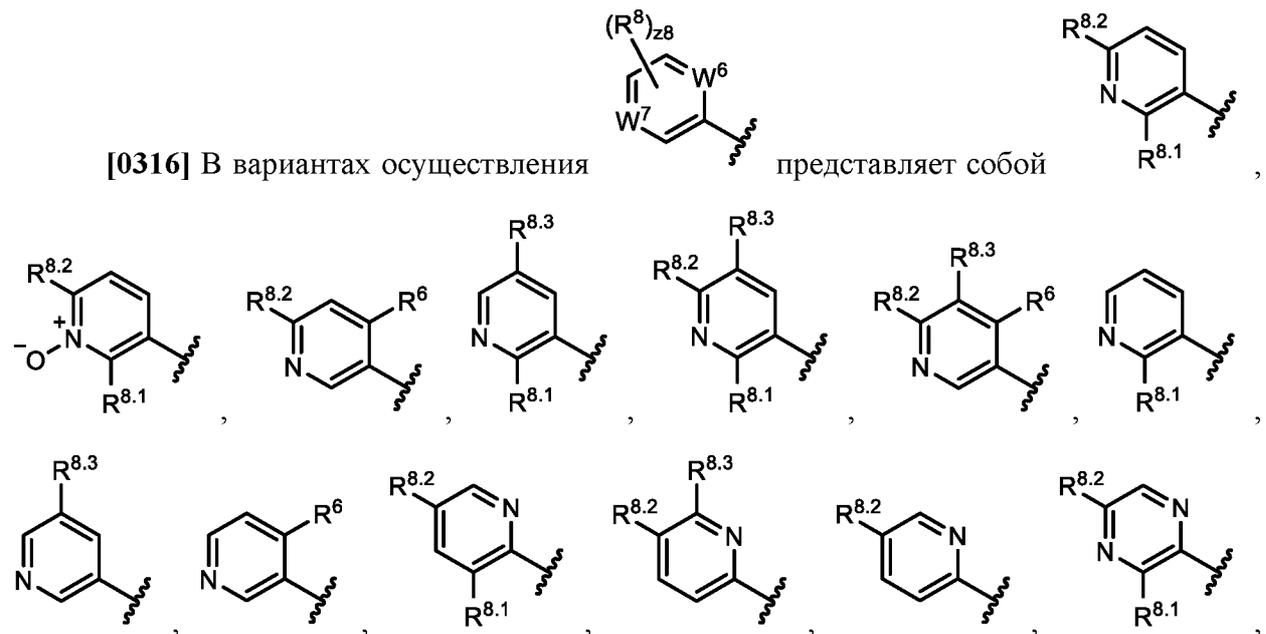
где R^6 и R^7 таковы, как описано в данном

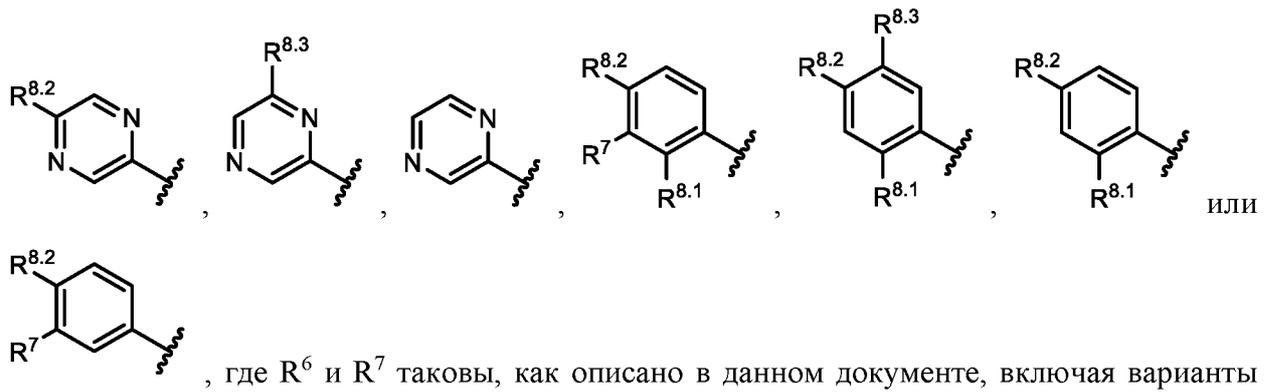
документе, включая варианты осуществления. $\text{R}^{8.1}$, $\text{R}^{8.2}$ и $\text{R}^{8.3}$ независимо представляют

собой водород или любое значение R^8 , как описано в данном документе, включая варианты осуществления.



где R^6 и R^7 таковы, как описано в данном документе, включая варианты осуществления. $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ независимо представляют собой водород или любое значение R^8 , как описано в данном документе, включая варианты осуществления.





, где R^6 и R^7 таковы, как описано в данном документе, включая варианты осуществления. $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ независимо представляют собой водород или любое значение R^8 , как описано в данном документе, включая варианты осуществления.

[0317] В вариантах осуществления замещенный $R^{8.1}$ (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный $R^{8.1}$ замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если $R^{8.1}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если $R^{8.1}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если $R^{8.1}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0318] В вариантах осуществления замещенный $R^{8.2}$ (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный $R^{8.2}$ замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если $R^{8.2}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если $R^{8.2}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если $R^{8.2}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0319] В вариантах осуществления замещенный $R^{8.3}$ (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный $R^{8.3}$ замещен несколькими группами, выбранными из

групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если $R^{8.3}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если $R^{8.3}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если $R^{8.3}$ замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0320] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ (например, замещенный циклоалкил и/или замещенный гетероциклоалкил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$, замещено, он замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$, замещено, он замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0321] В вариантах осуществления $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-ONR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-N(O)_{m8}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-NR^{8A}OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 или C_1-C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 или C_5-C_6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C_6-C_{10} или фенила) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0322] В вариантах осуществления $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

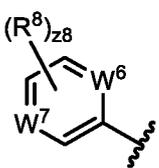
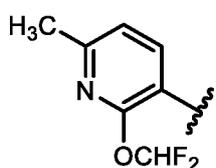
[0323] В вариантах осуществления $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ независимо представляют собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-CI_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

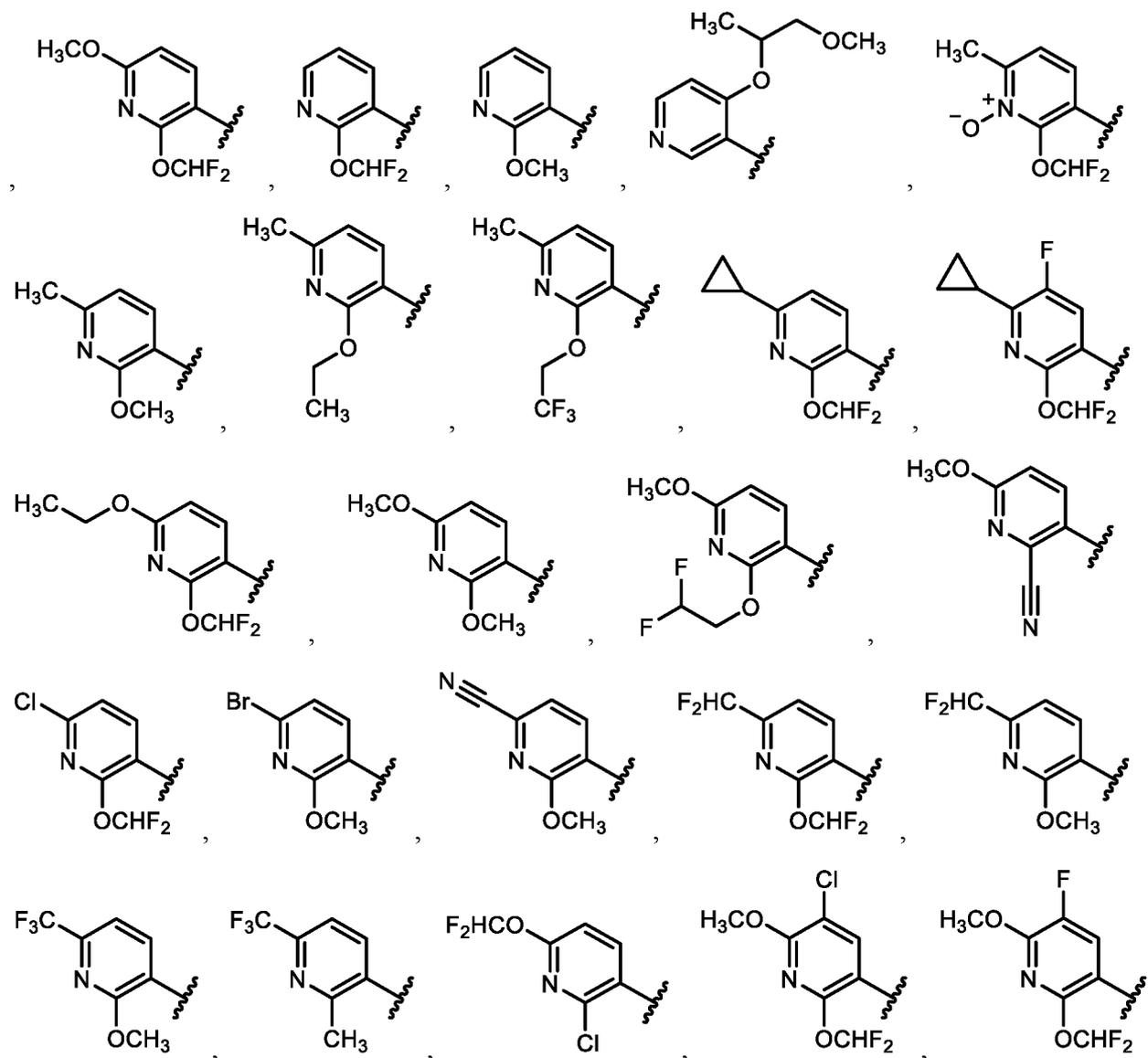
[0324] В вариантах осуществления $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ независимо представляют собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-CI_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

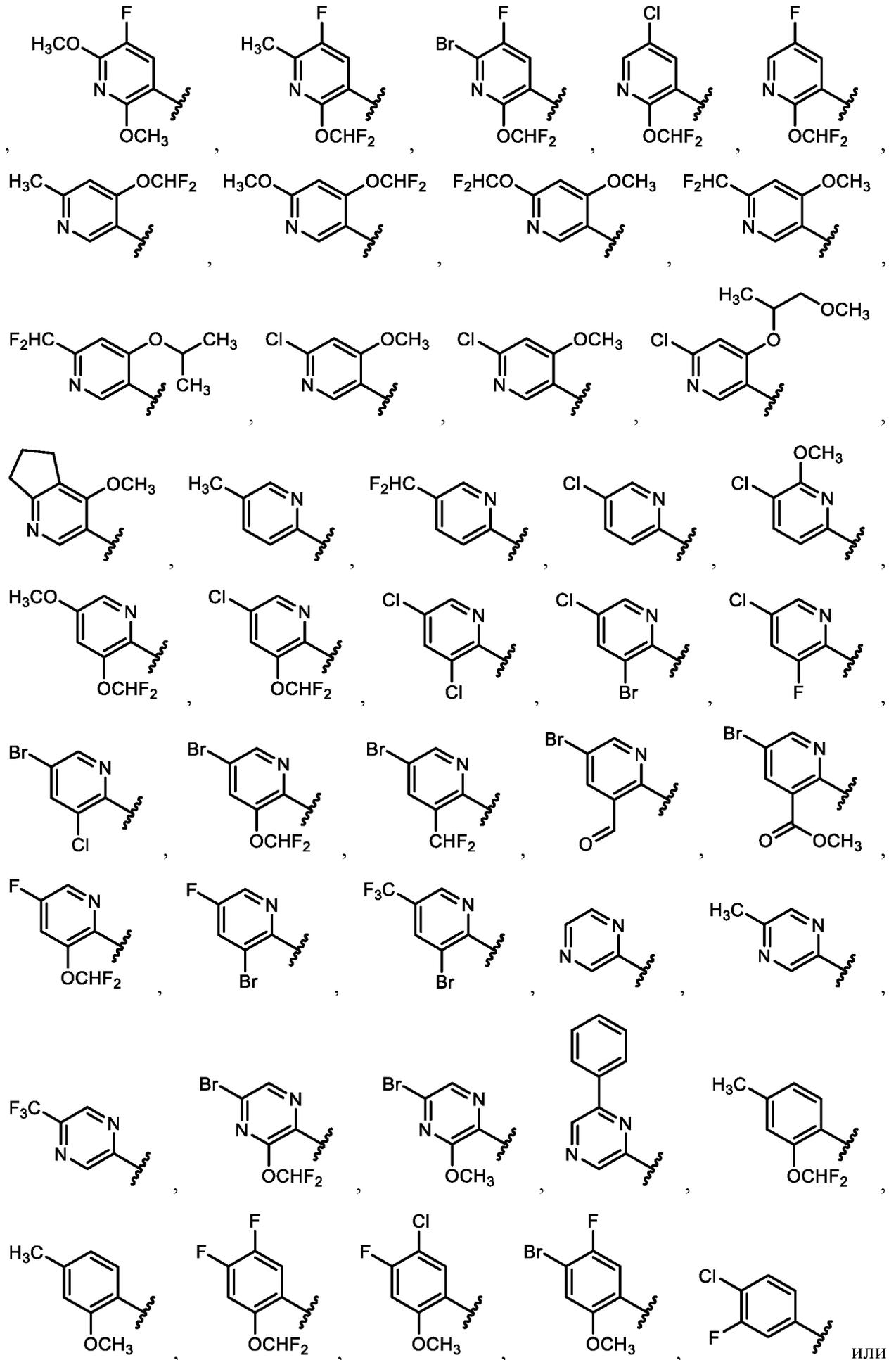
[0325] В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-F$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-Cl$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-Br$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-CF_3$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-CHF_2$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-CN$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-C(O)H$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-C(O)OCH_3$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой $-OCHF_2$. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой незамещенный н-пропил. В вариантах осуществления $R^{8.1}$ представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах

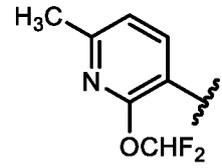
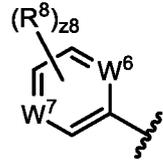
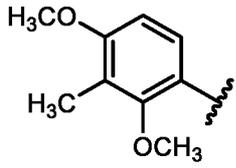
циклогексил. В вариантах осуществления $R^{8.3}$ представляет собой незамещенный фенил.

[0328] В вариантах осуществления заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ соединены с образованием незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила. В вариантах осуществления заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ соединены с образованием незамещенного C_3 циклоалкила. В вариантах осуществления заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ соединены с образованием незамещенного C_4 циклоалкила. В вариантах осуществления заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ соединены с образованием незамещенного C_5 циклоалкила. В вариантах осуществления заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ соединены с образованием незамещенного C_6 циклоалкила. В вариантах осуществления заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ соединены с образованием незамещенного C_7 циклоалкила. В вариантах осуществления заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ соединены с образованием незамещенного C_8 циклоалкила.

[0329] В вариантах осуществления  представляет собой 

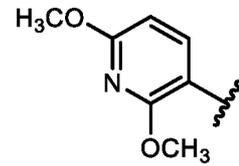
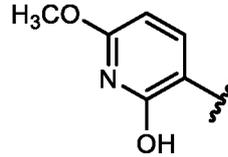
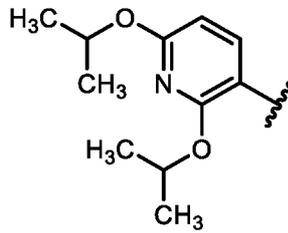
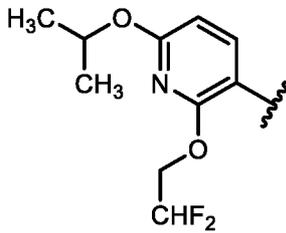
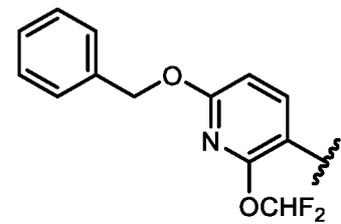
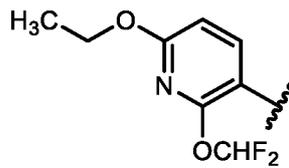
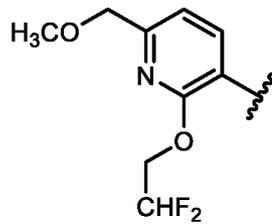
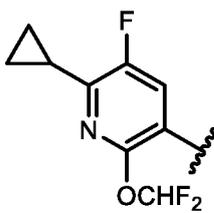
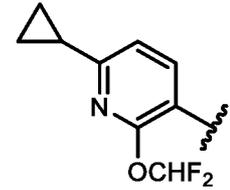
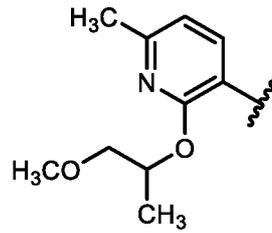
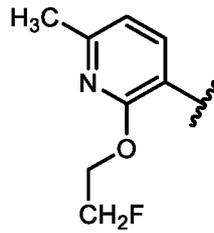
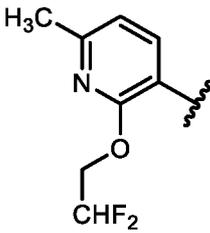
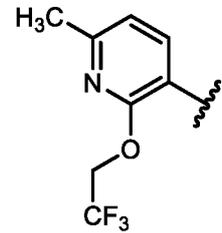
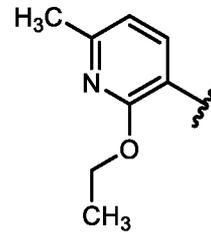
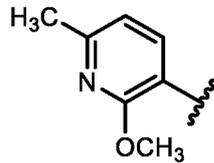
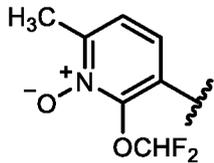
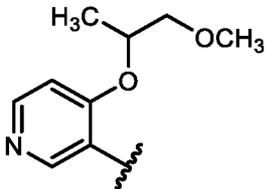
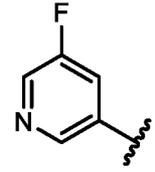
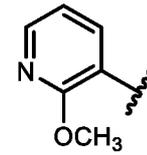
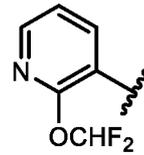
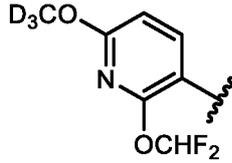
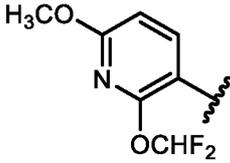


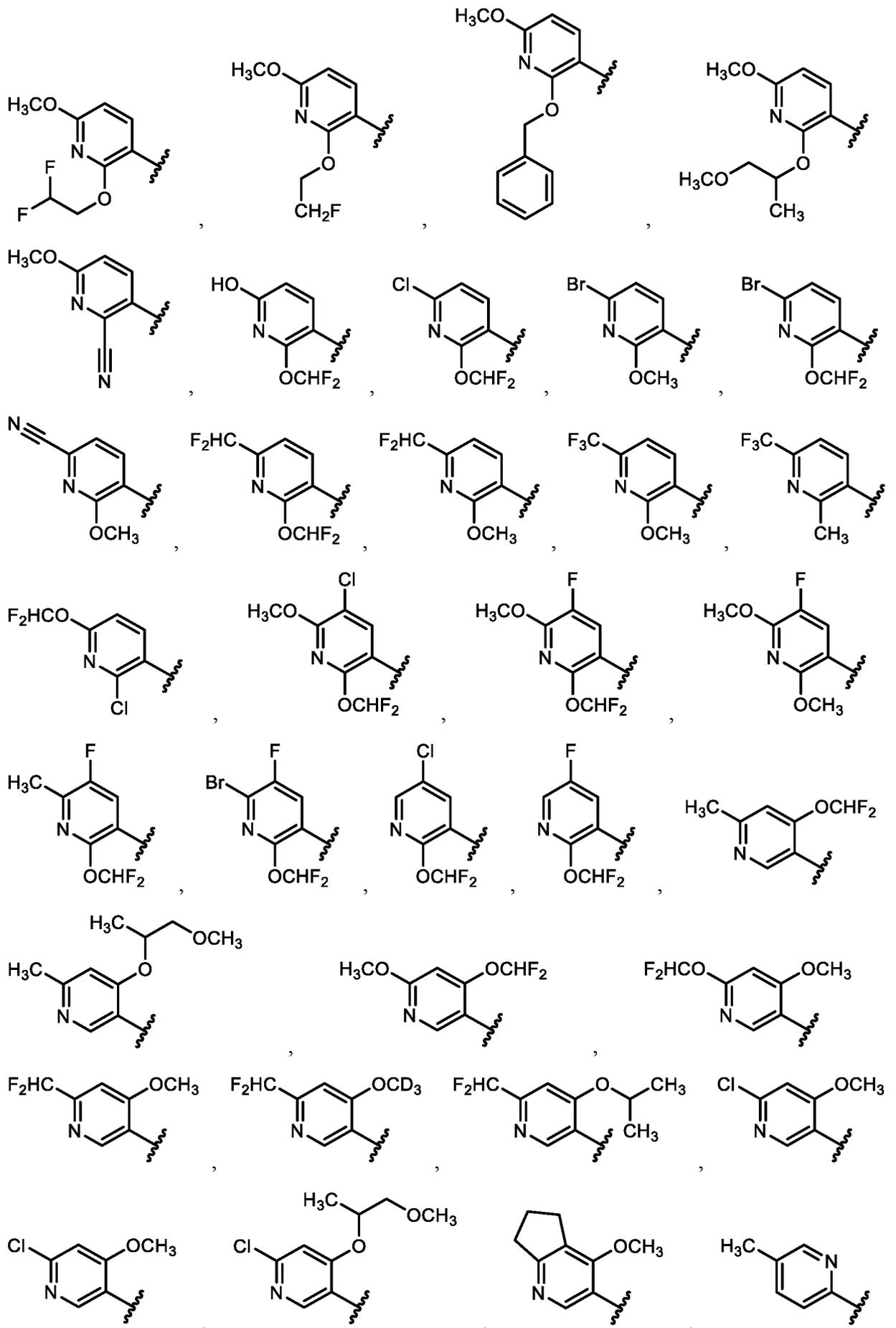


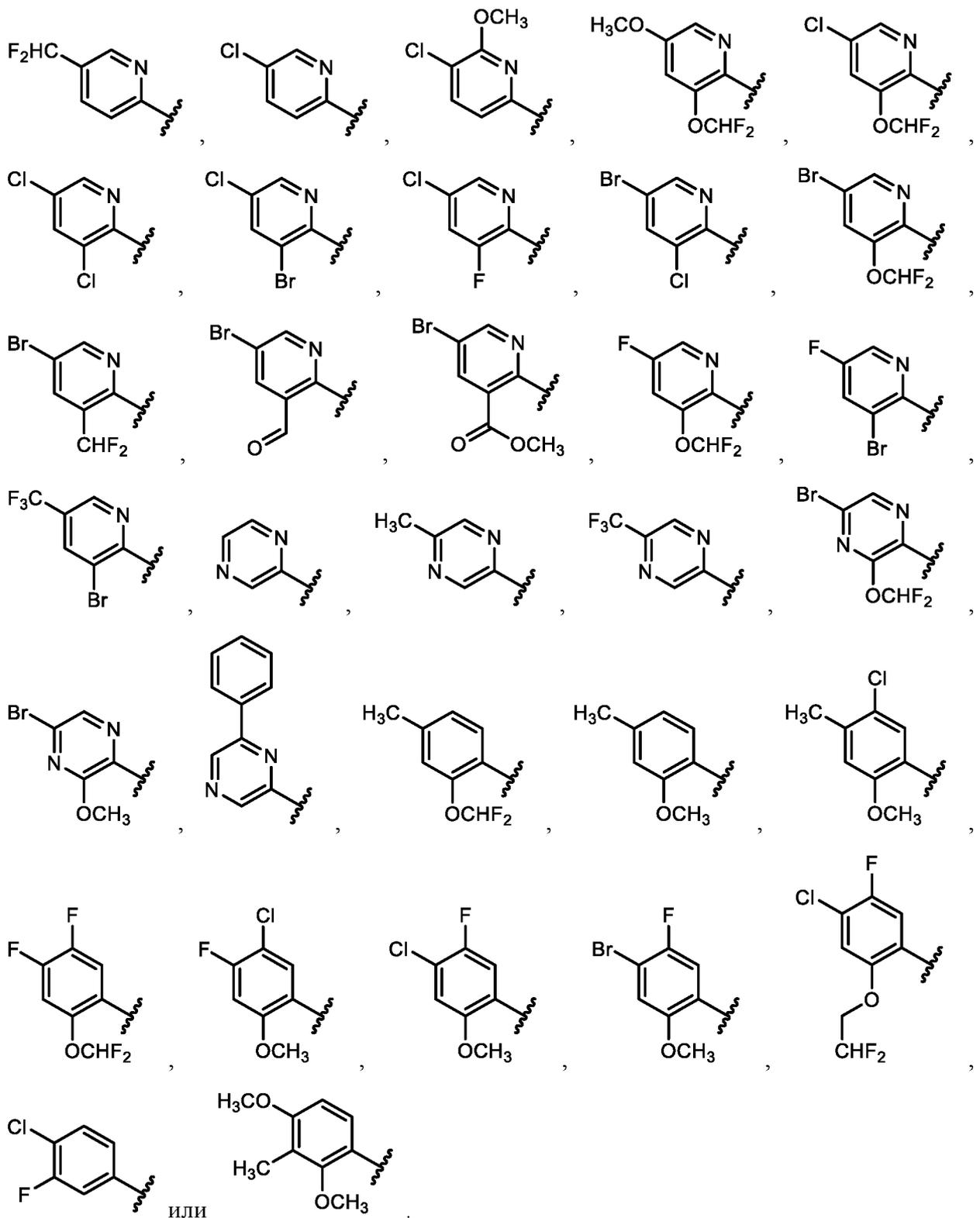


[0330] В вариантах осуществления

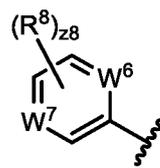
представляет собой



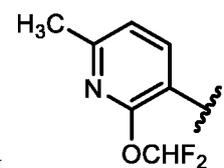


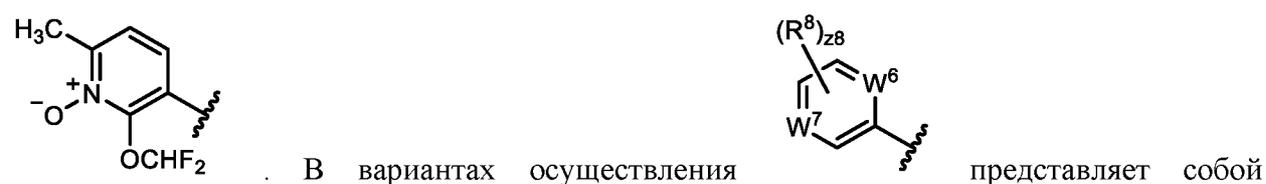
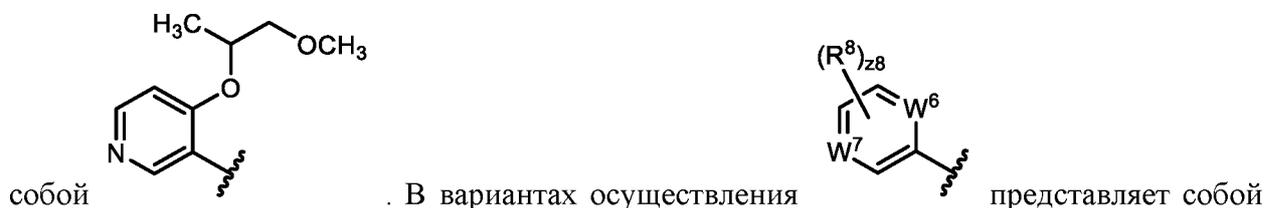
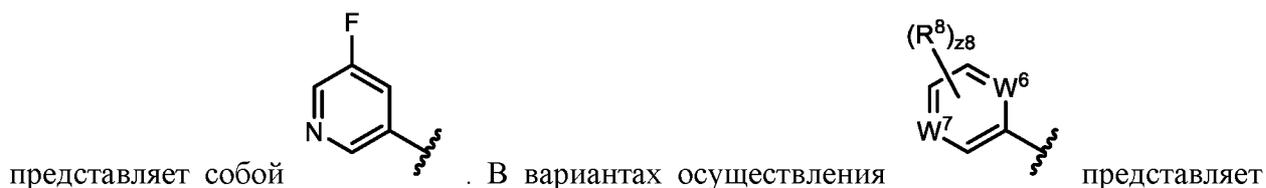
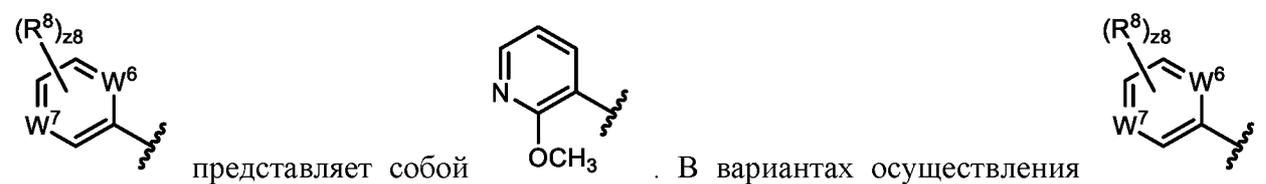
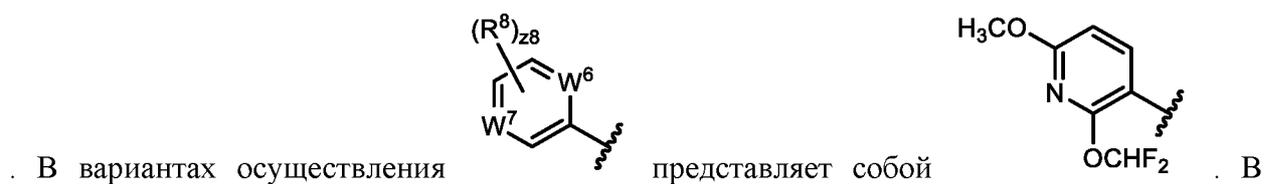


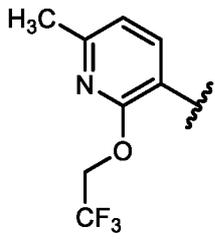
[0331] В вариантах осуществления



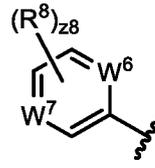
представляет собой



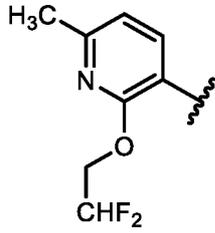




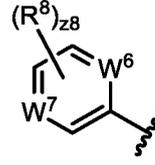
В вариантах осуществления



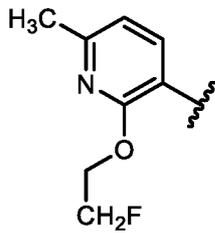
представляет собой



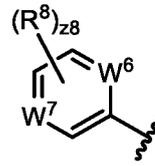
В вариантах осуществления



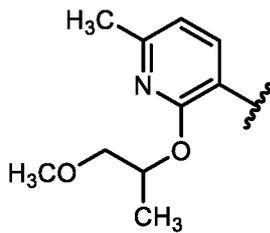
представляет собой



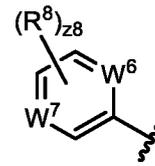
В вариантах осуществления



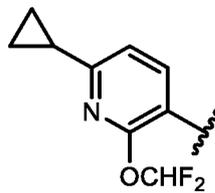
представляет собой



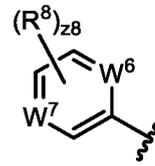
В вариантах осуществления



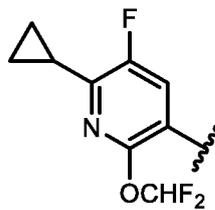
представляет собой



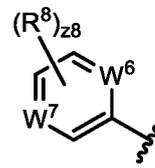
В вариантах осуществления



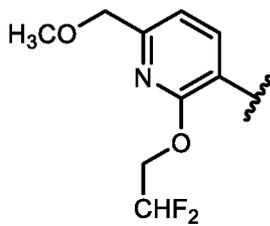
представляет собой



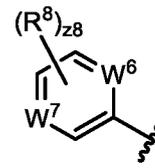
В вариантах осуществления



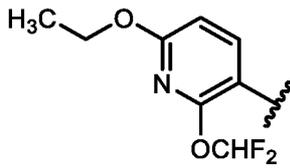
представляет собой



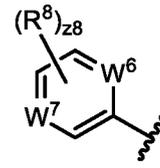
В вариантах осуществления



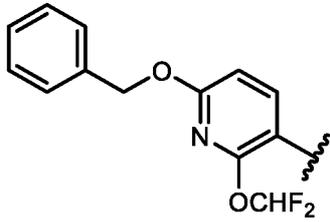
представляет собой



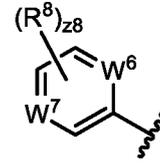
. В вариантах осуществления



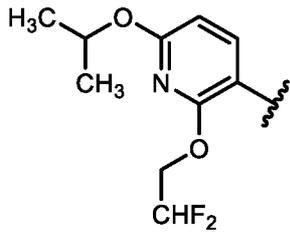
представляет собой



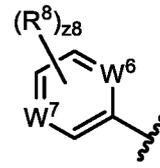
. В вариантах осуществления



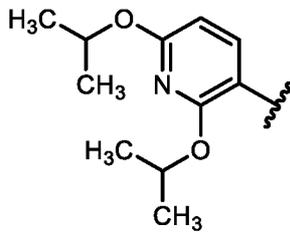
представляет собой



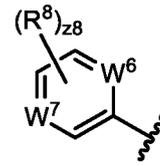
. В вариантах осуществления



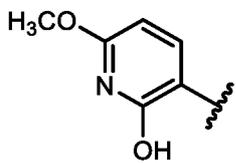
представляет собой



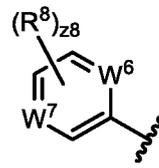
. В вариантах осуществления



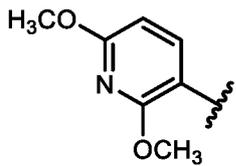
представляет собой



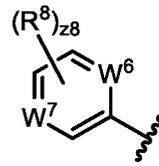
. В вариантах осуществления



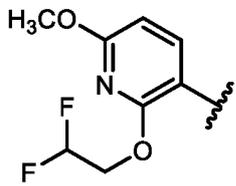
представляет собой



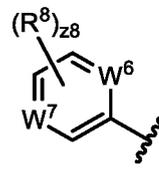
. В вариантах осуществления



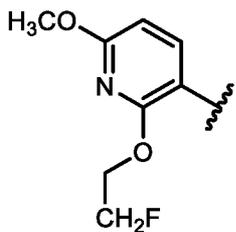
представляет собой



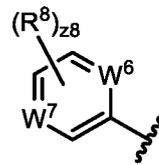
. В вариантах осуществления



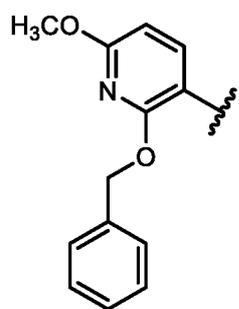
представляет собой



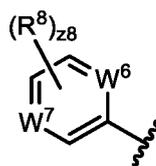
. В вариантах осуществления



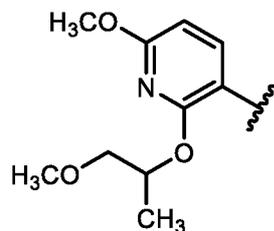
представляет собой



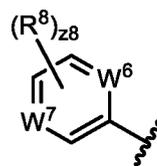
. В вариантах осуществления



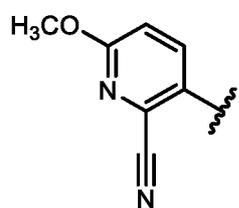
представляет собой



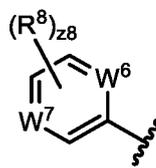
. В вариантах осуществления



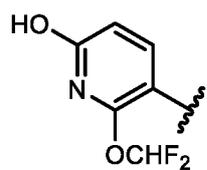
представляет собой



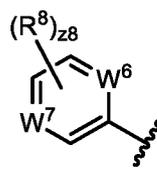
. В вариантах осуществления



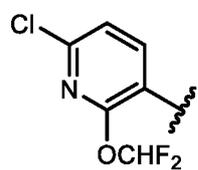
представляет собой



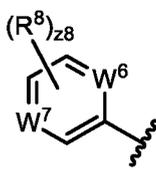
. В вариантах осуществления



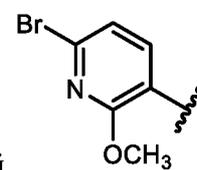
представляет собой



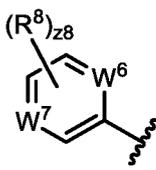
. В вариантах осуществления



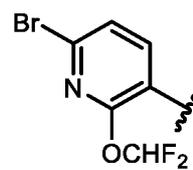
представляет собой



. В вариантах осуществления

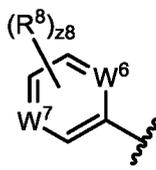


представляет собой

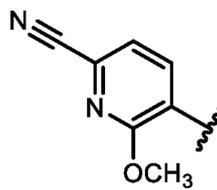


. В вариантах

осуществления

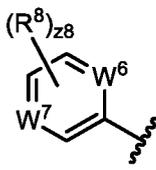


представляет собой



. В вариантах

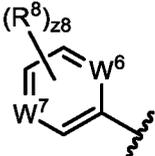
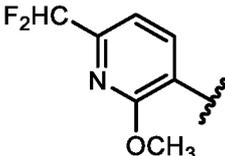
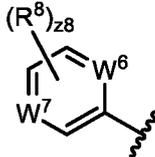
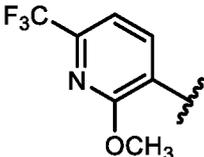
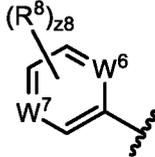
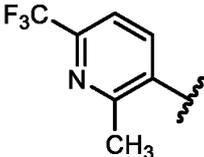
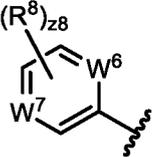
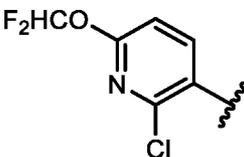
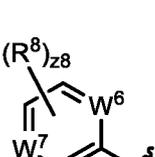
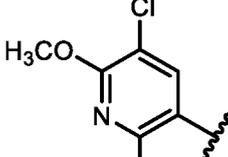
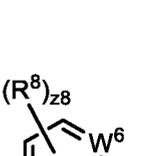
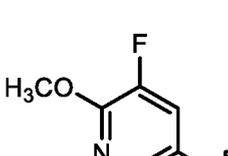
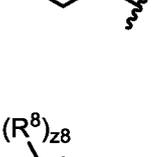
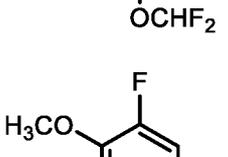
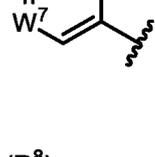
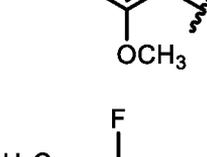
осуществления

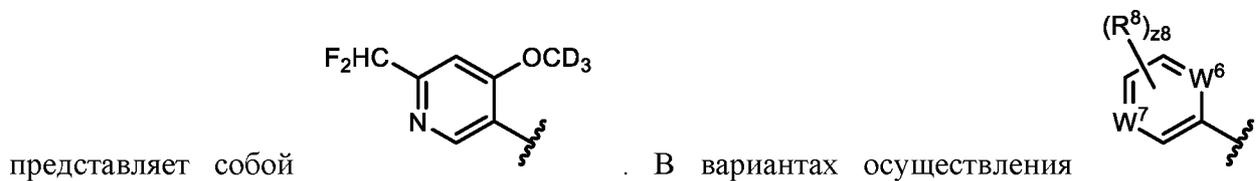
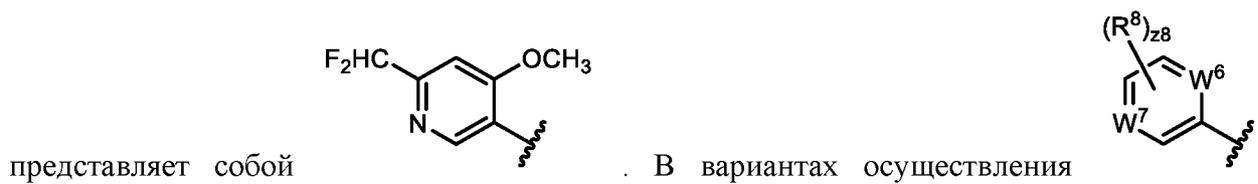
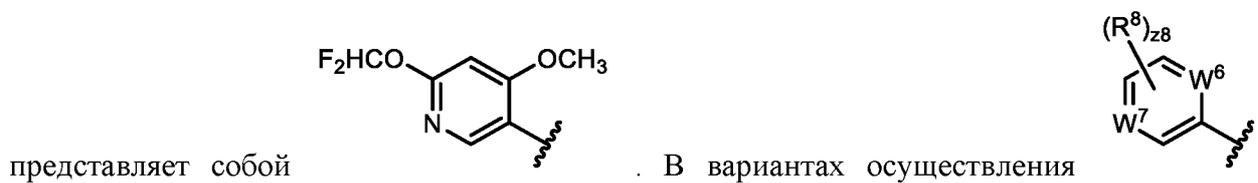
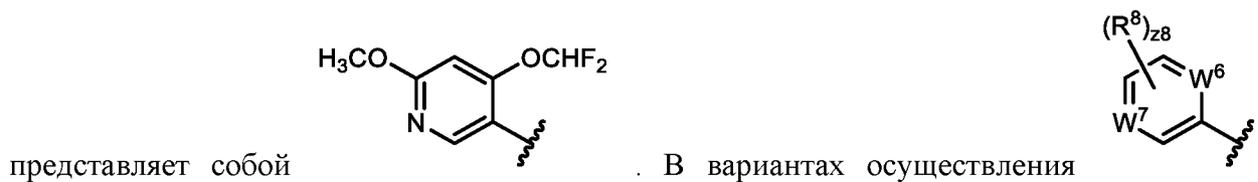
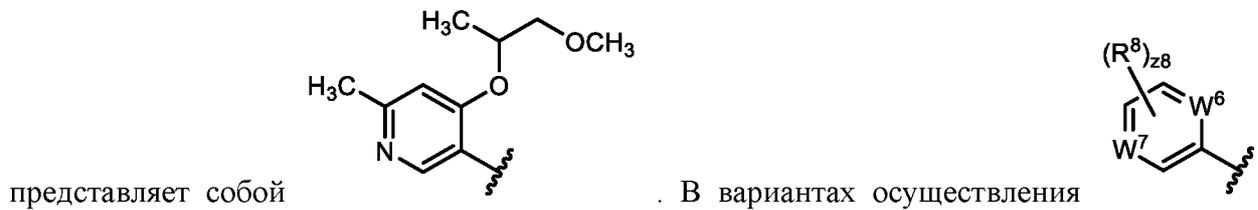
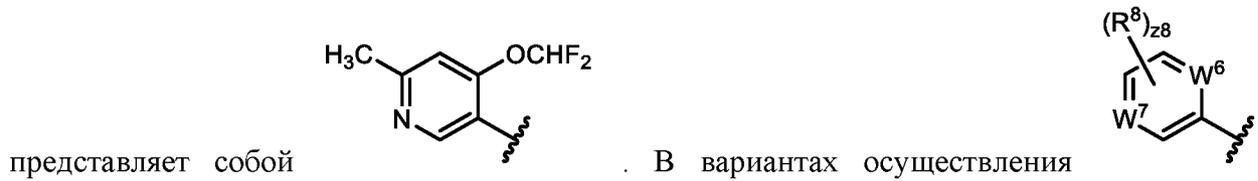
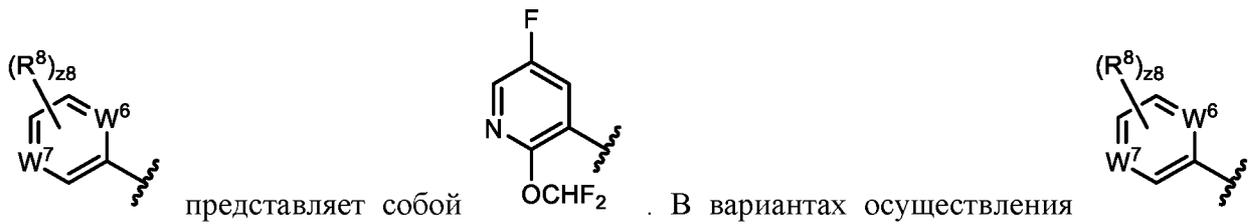
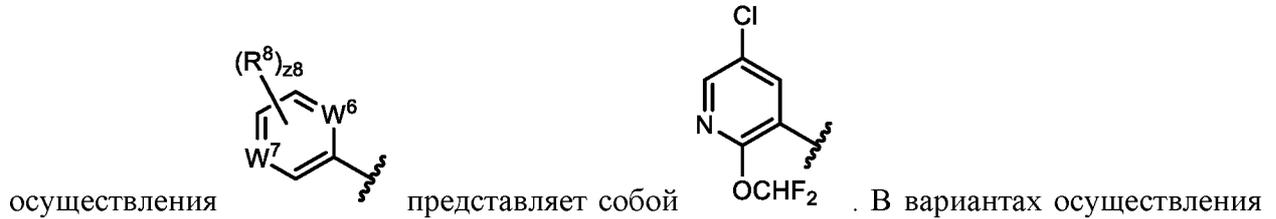
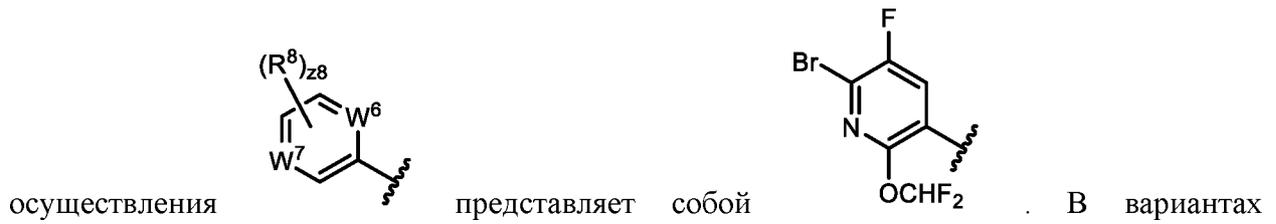


представляет собой

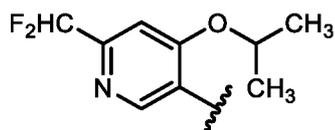


. В вариантах

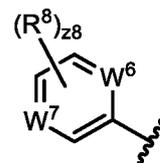
осуществления		представляет собой		В вариантах
осуществления		представляет собой		В вариантах
осуществления		представляет собой		В вариантах
осуществления		представляет собой		В вариантах
осуществления		представляет собой		В вариантах
осуществления		представляет собой		В вариантах
осуществления		представляет собой		В вариантах
осуществления		представляет собой		В вариантах



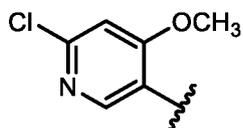
представляет собой



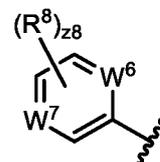
. В вариантах осуществления



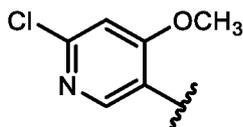
представляет собой



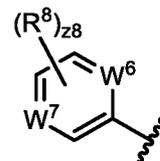
. В вариантах осуществления



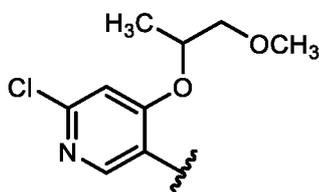
представляет собой



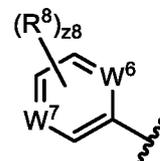
. В вариантах осуществления



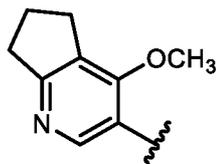
представляет собой



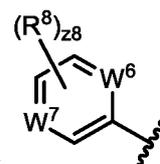
. В вариантах осуществления



представляет собой

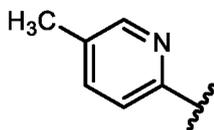


. В вариантах осуществления

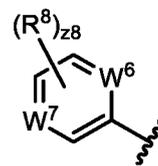


представляет

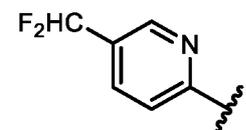
собой



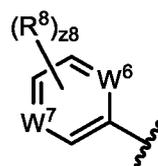
. В вариантах осуществления



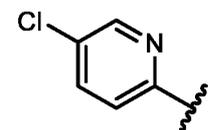
представляет собой



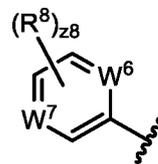
. В вариантах осуществления



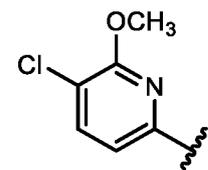
представляет собой



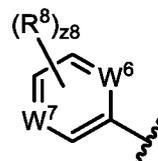
. В вариантах осуществления



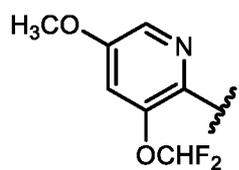
представляет собой



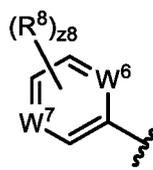
. В вариантах осуществления



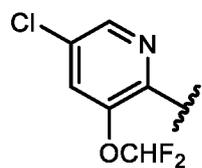
представляет собой



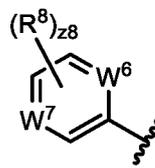
В вариантах осуществления



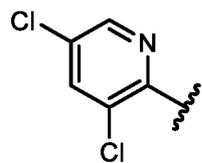
представляет собой



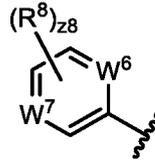
В вариантах осуществления



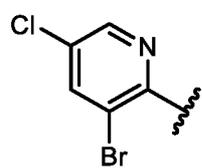
представляет собой



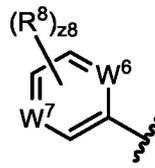
В вариантах осуществления



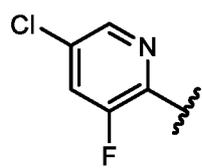
представляет собой



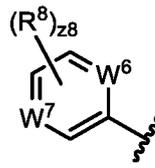
В вариантах осуществления



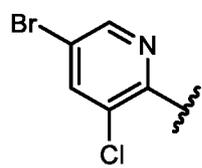
представляет собой



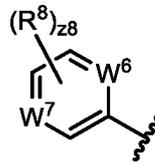
В вариантах осуществления



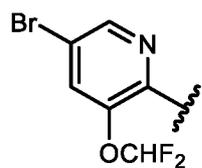
представляет собой



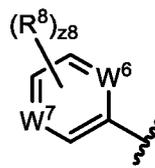
В вариантах осуществления



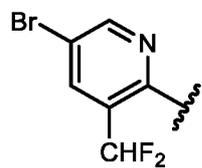
представляет собой



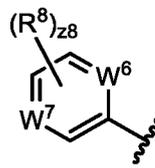
В вариантах осуществления



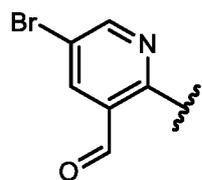
представляет собой



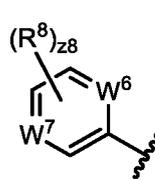
В вариантах осуществления



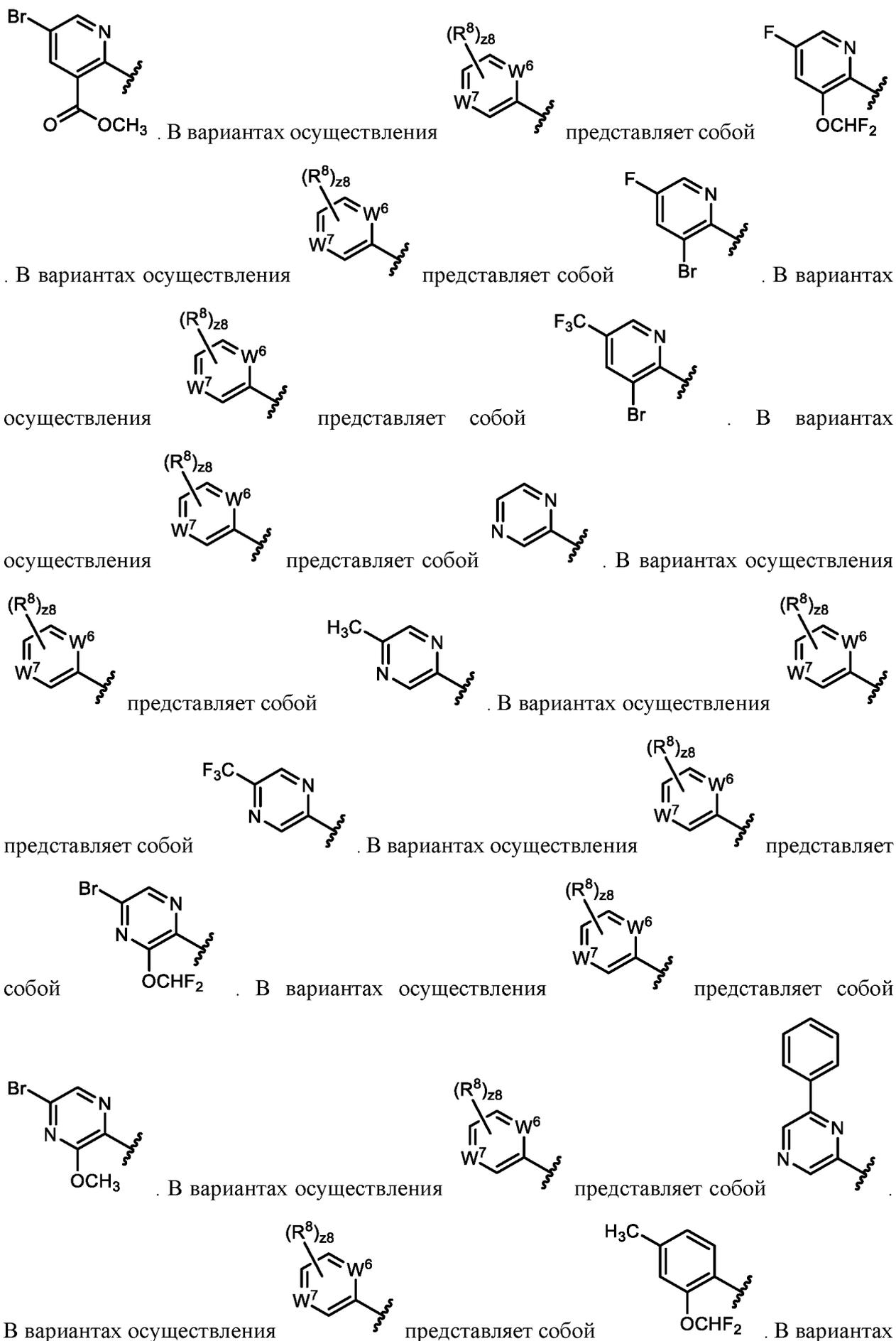
представляет собой

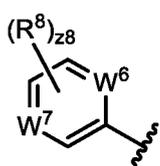
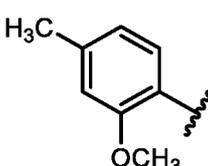


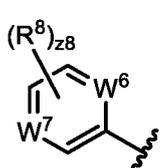
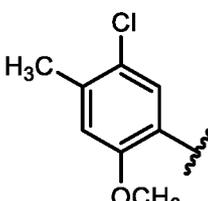
В вариантах осуществления

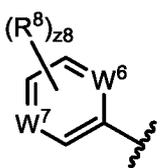
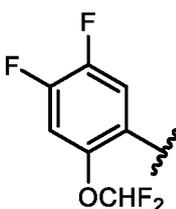


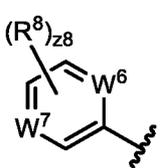
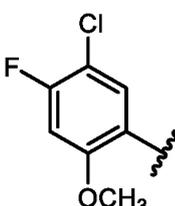
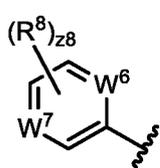
представляет собой

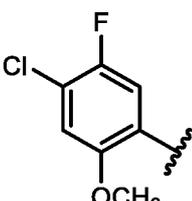
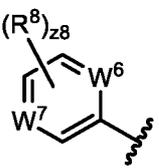


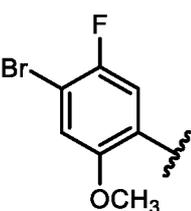
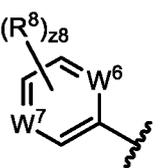
осуществления  представляет собой  . В вариантах

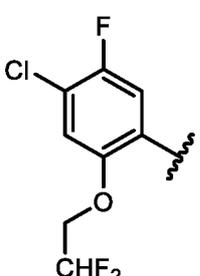
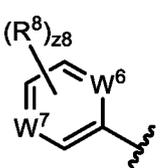
осуществления  представляет собой  . В вариантах

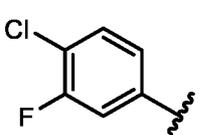
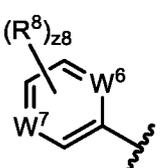
осуществления  представляет собой  . В вариантах осуществления

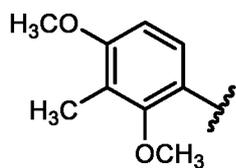
 представляет собой  . В вариантах осуществления 

представляет собой  . В вариантах осуществления  представляет

собой  . В вариантах осуществления  представляет собой

 . В вариантах осуществления  представляет собой

 . В вариантах осуществления  представляет собой



[0332] В вариантах осуществления замещенный L^1 (например, замещенный алкилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный L^1 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если L^1 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если L^1 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если L^1 замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0333] В вариантах осуществления L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_1 - C_5 алкилен. В вариантах осуществления L^1 представляет собой связь или незамещенный C_1 - C_5 алкилен. В вариантах осуществления L^1 представляет собой связь. В вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенный метилен. В вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенный этилен. В вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенный пропилен. В вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенный бутилен. В вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенный пентилен.

[0334] В вариантах осуществления замещенный R^9 (например, замещенный циклоалкилен и/или замещенный гетероциклоалкилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^9 замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^9 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^9 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^9 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0335] В вариантах осуществления R^9 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

[0336] В вариантах осуществления R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный циклоалкил или R^{11} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

[0337] R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{11}_3$, $-CHX^{11}_2$, $-CH_2X^{11}$, $-OCX^{11}_3$, $-OCH_2X^{11}$, $-OCHX^{11}_2$, $-CN$, $-SO_{n11}R^{11D}$, $-SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$, $-NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$, $-ONR^{11A}R^{11B}$, $-NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$, $-NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-N(O)_{m11}$, $-NR^{11A}R^{11B}$, $-C(O)R^{11C}$, $-C(O)OR^{11C}$, $-C(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-OR^{11D}$, $-SR^{11D}$, $-NR^{11A}SO_2R^{11D}$, $-NR^{11A}C(O)R^{11C}$, $-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$, $-NR^{11A}OR^{11C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_4 или C_1 - C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 , C_3 - C_6 , C_4 - C_6 или C_5 - C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); два заместителя R^{11} могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C_3 - C_8 , C_3 - C_6 , C_4 - C_6 или C_5 - C_6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C_6 - C_{10} или фенила) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0338] R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} и R^{11D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_4 или C_1 - C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 , C_3 - C_6 , C_4 - C_6 или C_5 - C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); заместители R^{11A} и R^{11B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

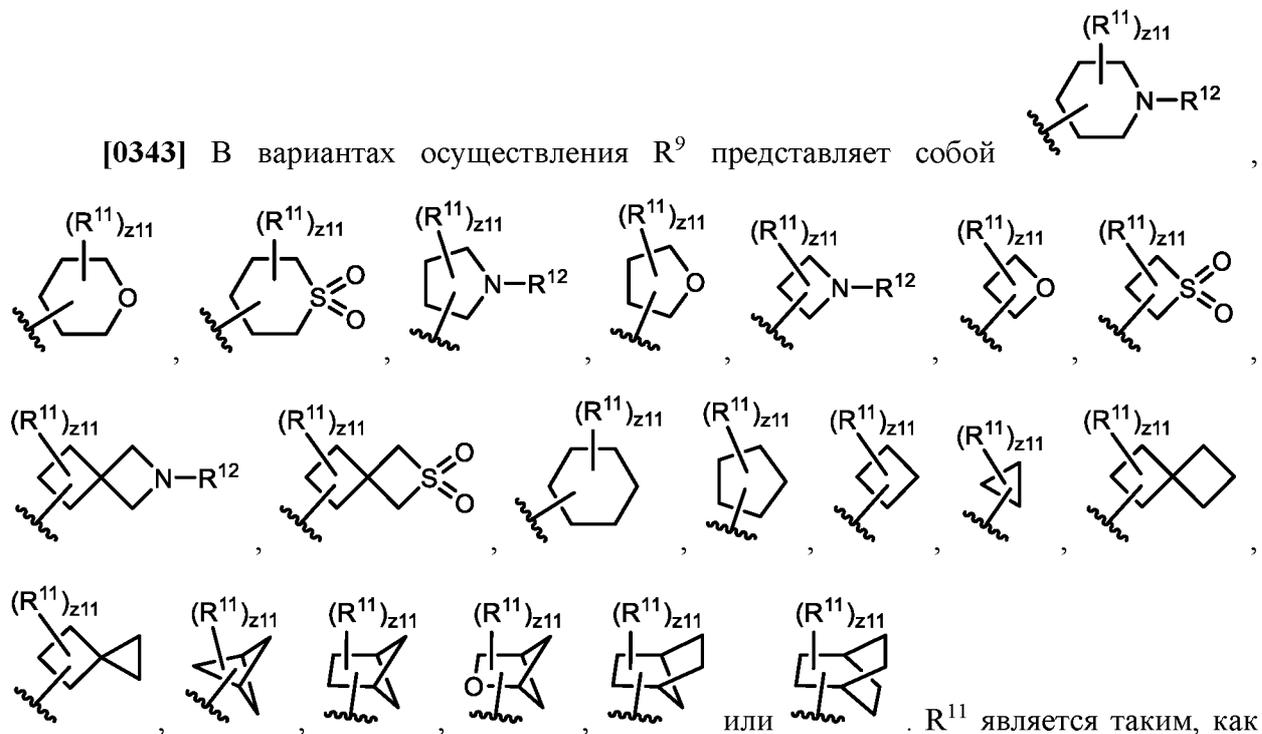
[0339] X^{11} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

[0340] Символ $n11$ независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

[0341] Символы $m11$ и $v11$ независимо равны 1 или 2.

[0342] В вариантах осуществления R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или R^{11} -замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный спироциклический циклоалкил или R^{11} -замещенный или незамещенный спироциклический гетероциклоалкил. В вариантах осуществления R^9 представляет собой

R^{11} -замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} спироциклический циклоалкил или R^{11} -замещенный или незамещенный 6-12-членный спироциклический гетероциклоалкил. В вариантах осуществления R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный циклоалкил с мостиковыми связями или R^{11} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил с мостиковыми связями. В вариантах осуществления R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный C_5 - C_{12} циклоалкил с мостиковыми связями или R^{11} -замещенный или незамещенный 5-12-членный спироциклический гетероциклоалкил.



описано в данном документе, в том числе в вариантах осуществления.

[0344] R^{12} представляет собой водород, галоген, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-OCX^{12}_3$, $-OCH_2X^{12}$, $-OCHX^{12}_2$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)R^{12C}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, $-OR^{12D}$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_4 или C_1 - C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 , C_3 - C_6 , C_4 - C_6 или C_5 - C_6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный).

[0345] R^{12A} , R^{12B} , R^{12C} и R^{12D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_4 или C_1 - C_2), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный, 2-3-членный или 4-5-членный), замещенный или

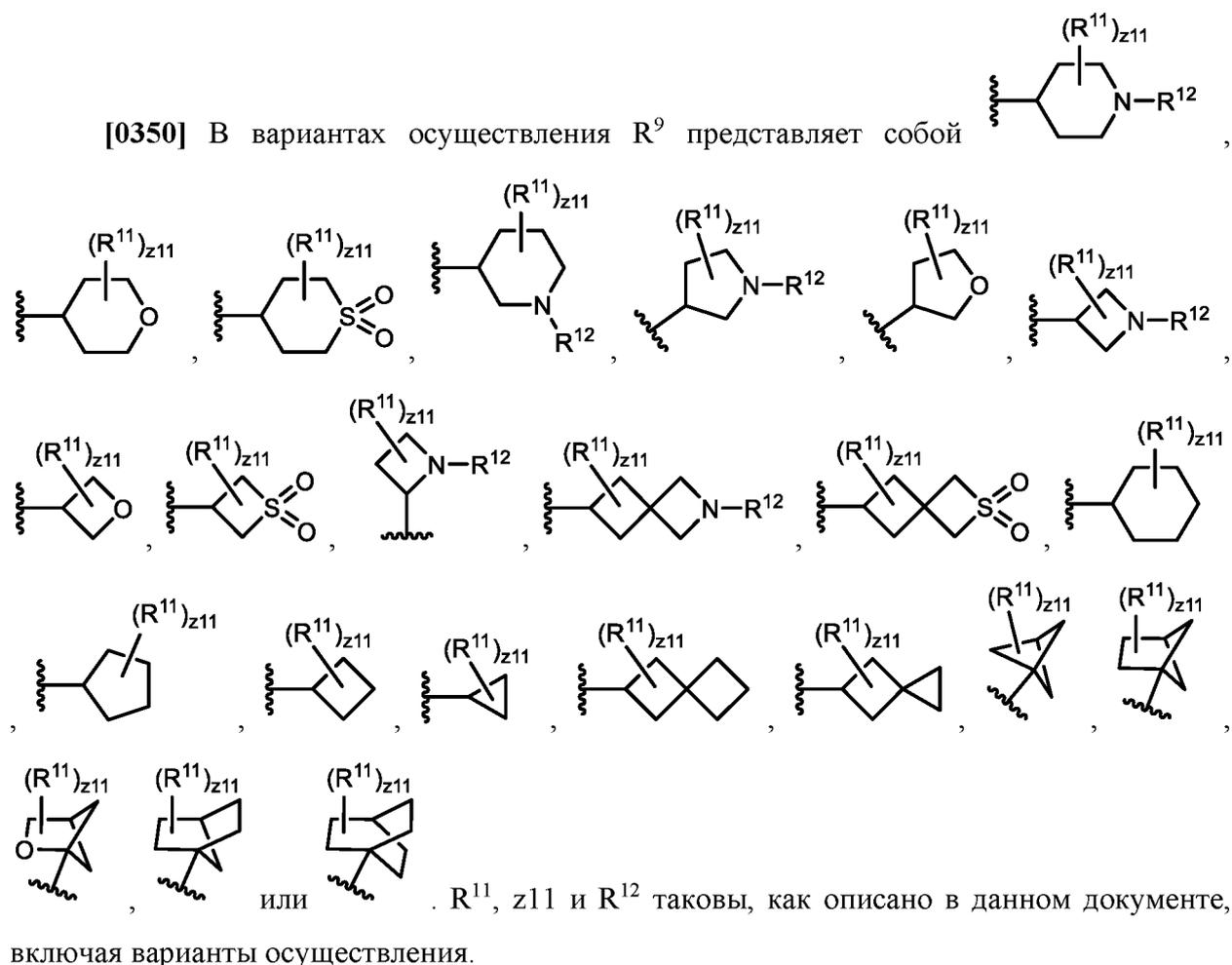
незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ или C₅-C₆), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); заместители R^{12A} и R^{12B}, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного).

[0346] X¹² независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I.

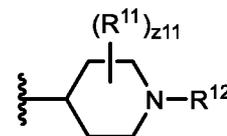
[0347] Символ n₁₂ независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

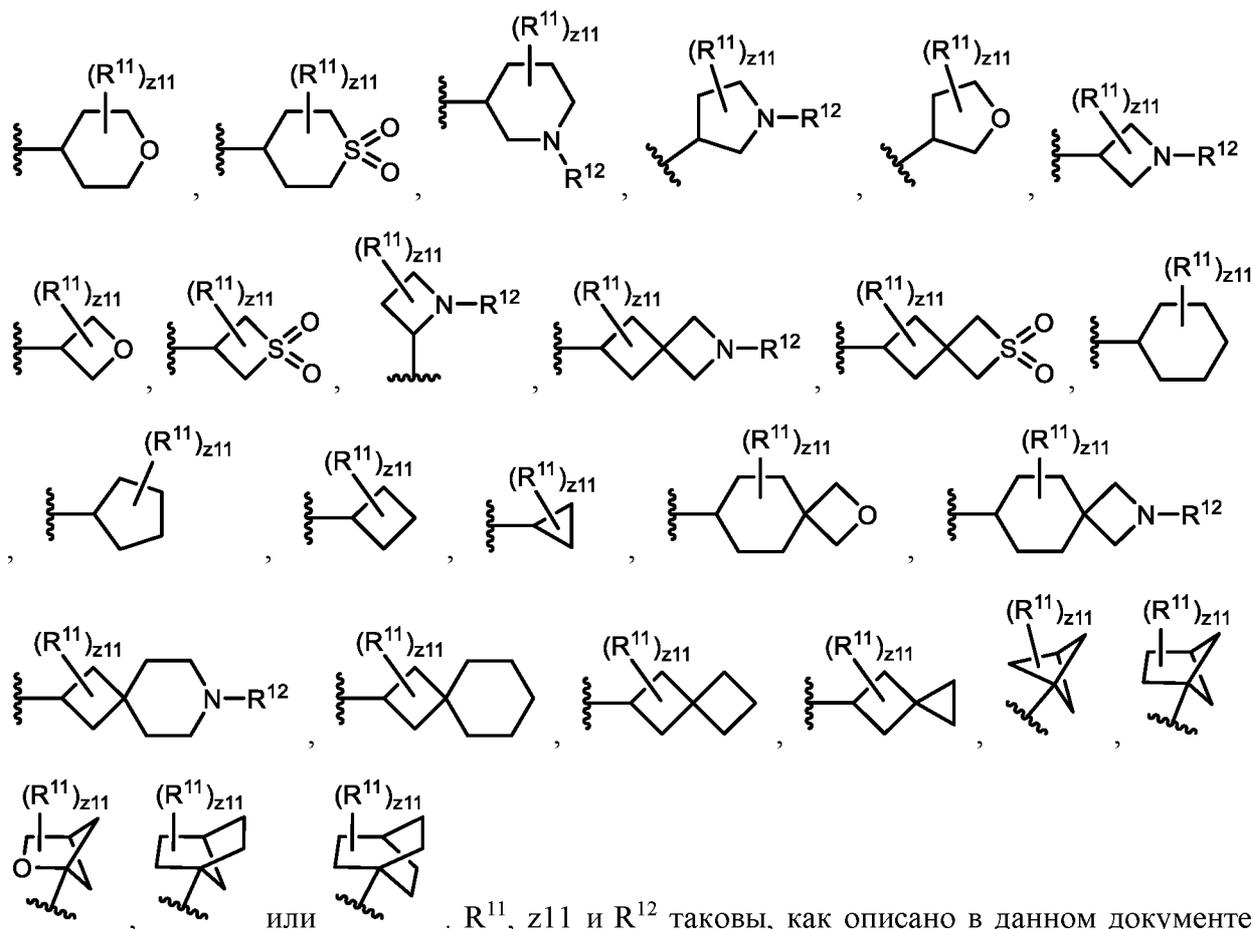
[0348] Символ v₁₂ независимо равен 1 или 2.

[0349] Символ z₁₁ представляет собой целое число от 0 до 13.



[0351] В вариантах осуществления R⁹ представляет собой





[0352] В вариантах осуществления замещенный R^{11} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{11} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^{11} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^{11} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^{11} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0353] В вариантах осуществления замещенный R^{11A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{11A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших

заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{11A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{11A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{11A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0354] В вариантах осуществления замещенный R^{11B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{11B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{11B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{11B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{11B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0355] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{11A} и R^{11B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{11A} и R^{11B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{11A} и R^{11B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{11A} и R^{11B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{11A} и R^{11B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0356] В вариантах осуществления замещенный R^{11C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего

заместителя; где если замещенный R^{11C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{11C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{11C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{11C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0357] В вариантах осуществления замещенный R^{11D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{11D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{11D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{11D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{11D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0358] В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{11}_3$, $-CHX^{11}_2$, $-CH_2X^{11}$, $-OCX^{11}_3$, $-OCH_2X^{11}$, $-OCHX^{11}_2$, $-CN$, $-SO_{n11}R^{11D}$, $-SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$, $-NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-NR^{11A}R^{11B}$, $-C(O)R^{11C}$, $-C(O)OR^{11C}$, $-C(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-OR^{11D}$, $-SR^{11D}$, $-NR^{11A}SO_2R^{11D}$, $-NR^{11A}C(O)R^{11C}$, $-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0359] В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0360] В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, -

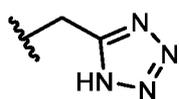
ОН, -SH, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0361] В вариантах осуществления R¹¹ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX¹¹³, -CN, -C(O)OR^{11C}, -C(O)NR^{11A}R^{11B}, -C(O)R^{11C}, -OR^{11D}, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил или замещенный или незамещенный 2-5-членный гетероалкил.

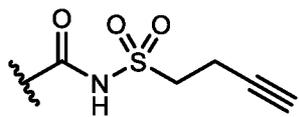
[0362] В вариантах осуществления R¹¹ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX¹¹³, -CHX¹¹², -CN, -SO_{n11}R^{11D}, -C(O)R^{11C}, -C(O)OR^{11C}, -C(O)NR^{11A}R^{11B}, -C(O)R^{11C}, -OR^{11D}, -NR^{11A}SO₂R^{11D}, -NR^{11A}C(O)R^{11C}, -NR^{11A}C(O)OR^{11C}, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный 2-5-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0363] В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₆ алкил; и R^{11B} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный н-пропил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный н-бутил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой -ОН. В вариантах осуществления R^{11A} независимо представляет собой -C(O)CH₃. В вариантах осуществления R^{11B} независимо представляет собой водород.

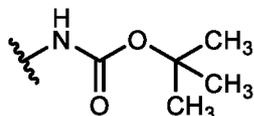
[0364] В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой незамещенный н-пропил. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^{11C} независимо представляет



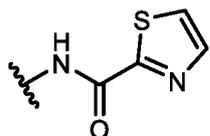
. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой



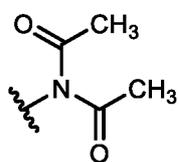
. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой



. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой

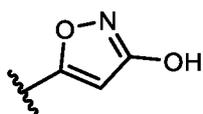


. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой



. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой замещенный

или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой незамещенный 2-пиридил. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой незамещенный 3-пиридил. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой незамещенный 4-пиридил. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой незамещенный оксазол. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой незамещенный изоксазол. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой замещенный изоксазол. В вариантах осуществления R^{11}



независимо представляет собой . В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой незамещенный тетразол.

[0368] В вариантах осуществления z_{11} равно 0. В вариантах осуществления z_{11} равно 1. В вариантах осуществления z_{11} равно 2. В вариантах осуществления z_{11} равно 3. В вариантах осуществления z_{11} равно 4. В вариантах осуществления z_{11} равно 5. В вариантах осуществления z_{11} равно 6. В вариантах осуществления z_{11} равно 7. В вариантах осуществления z_{11} равно 8. В вариантах осуществления z_{11} равно 9. В вариантах осуществления z_{11} равно 10. В вариантах осуществления z_{11} равно 11. В вариантах осуществления z_{11} равно 12. В вариантах осуществления z_{11} равно 13.

[0369] В вариантах осуществления замещенный R^{12} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой

заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{12} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В различных вариантах реализации, если R^{12} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R^{12} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R^{12} является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0370] В вариантах осуществления замещенный R^{12A} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной замещающей группой, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{12A} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{12A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{12A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{12A} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0371] В вариантах осуществления замещенный R^{12B} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{12B} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{12B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{12B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{12B} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0372] В вариантах осуществления замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{12A} и R^{12B} , связанных с одним и тем же атомом азота (например, замещенный гетероциклоалкил и/или замещенный гетероарил), замещено по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{12A} и R^{12B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено несколькими

группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{12A} и R^{12B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{12A} и R^{12B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если замещенное кольцо, образованное при соединении заместителей R^{12A} и R^{12B} , связанных с одним и тем же атомом азота, замещено, оно замещено по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0373] В вариантах осуществления замещенный R^{12C} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{12C} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{12C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{12C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{12C} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0374] В вариантах осуществления замещенный R^{12D} (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; где если замещенный R^{12D} замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей; то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя необязательно может отличаться. В вариантах осуществления, если R^{12D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В вариантах осуществления, если R^{12D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В вариантах осуществления, если R^{12D} замещен, он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0375] В вариантах осуществления R^{12} представляет собой водород, галоген, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-OCX^{12}_3$, $-OCH_2X^{12}$, $-OCHX^{12}_2$, $-CN$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-NHC(O)NR^{12A}R^{12B}$, $-NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)R^{12C}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, $-OR^{12D}$, $-SR^{12D}$, $-NR^{12A}SO_2R^{12D}$, $-NR^{12A}C(O)R^{12C}$, $-NR^{12A}C(O)OR^{12C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или

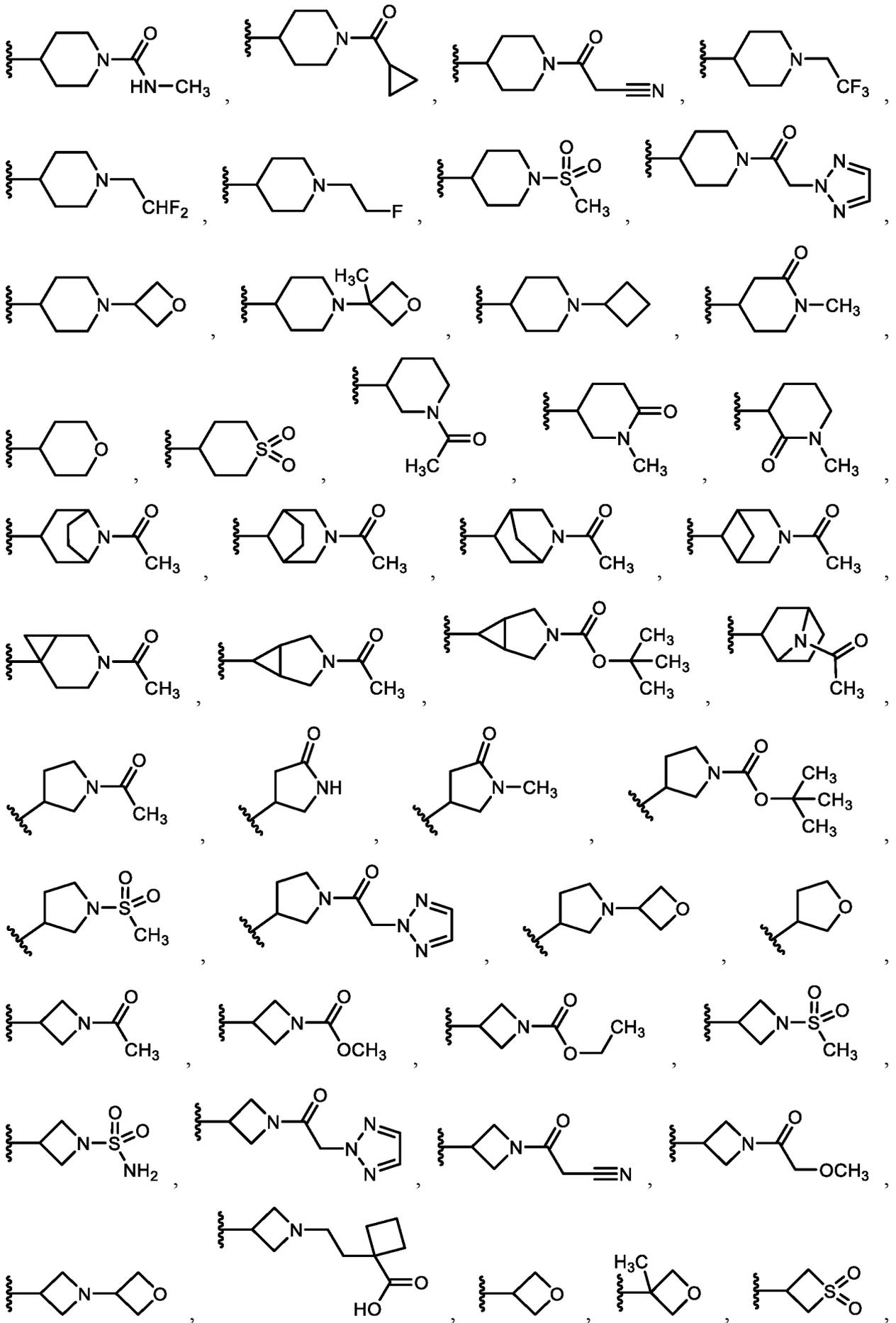
незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

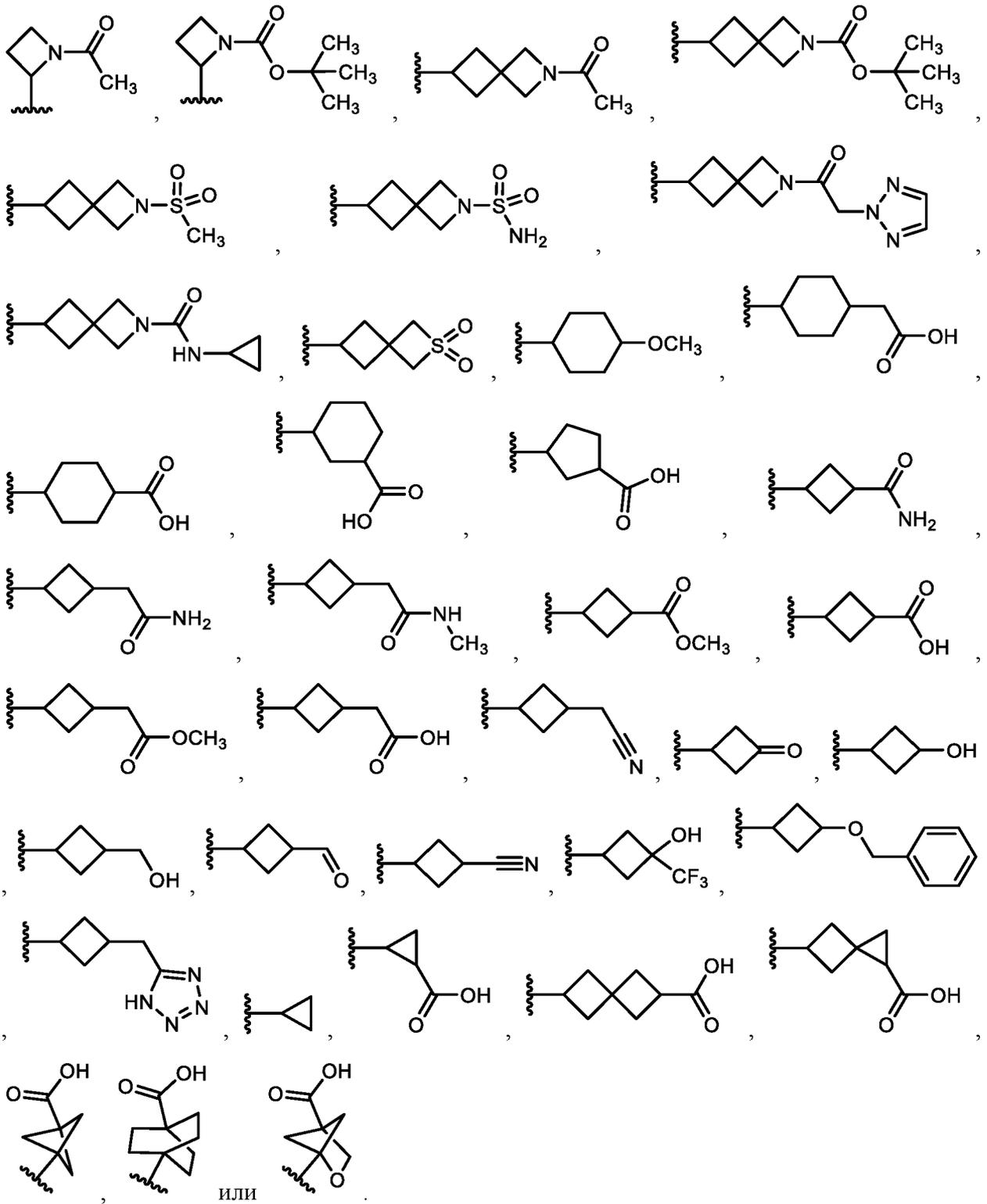
[0376] В вариантах осуществления R^{12} представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0377] В вариантах осуществления R^{12} представляет собой водород, галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

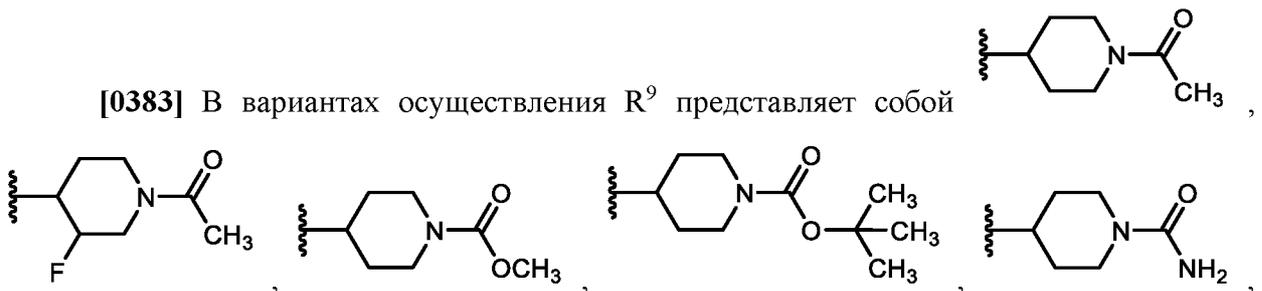
[0378] В вариантах осуществления R^{12} представляет собой водород, $-C(O)R^{12C}$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

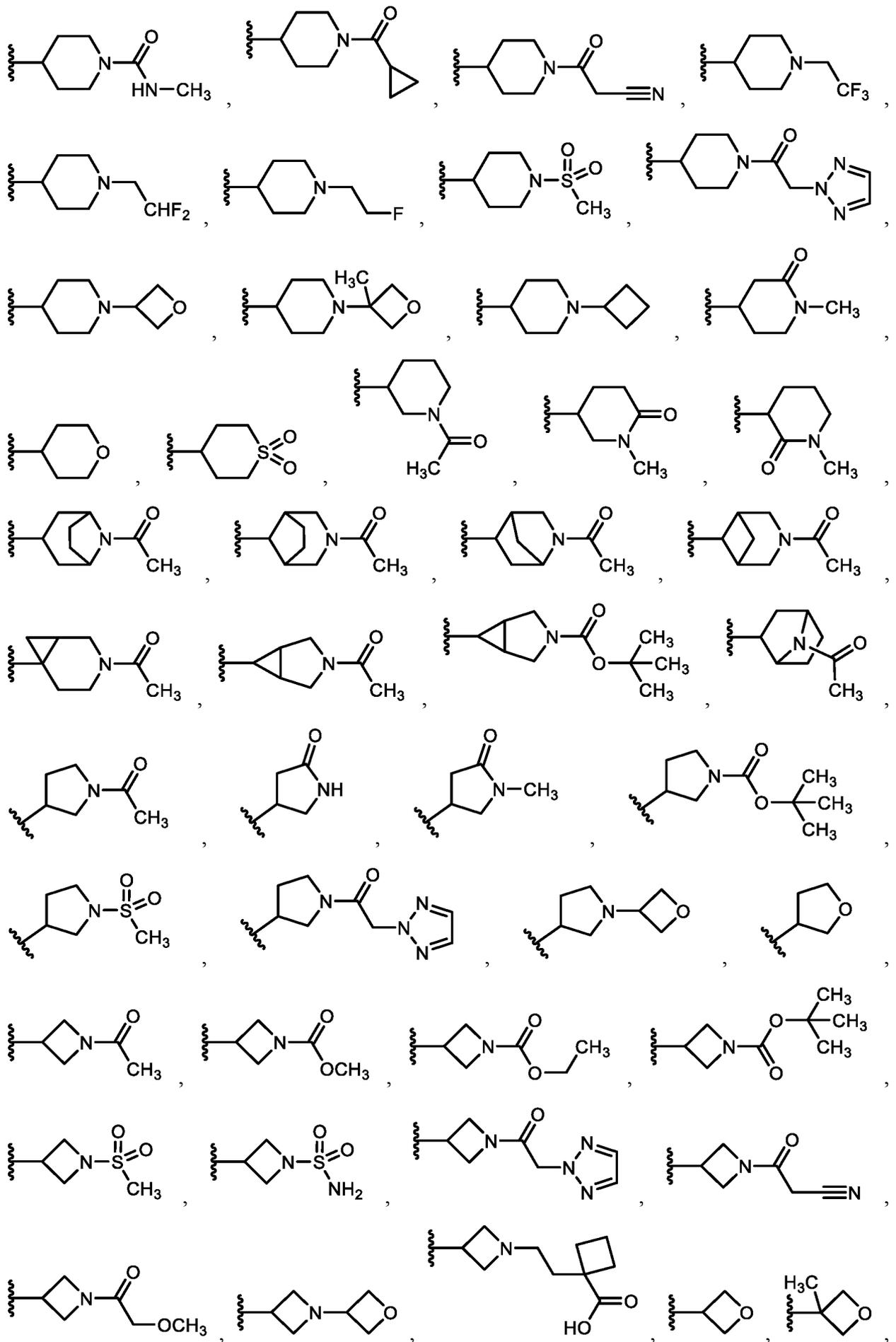
[0379] В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой водород, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил; и R^{12B} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный н-пропил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный н-бутил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный циклопропил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный циклобутил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный циклопентил. В вариантах осуществления R^{12A} представляет собой незамещенный циклогексил. В вариантах осуществления R^{12B}

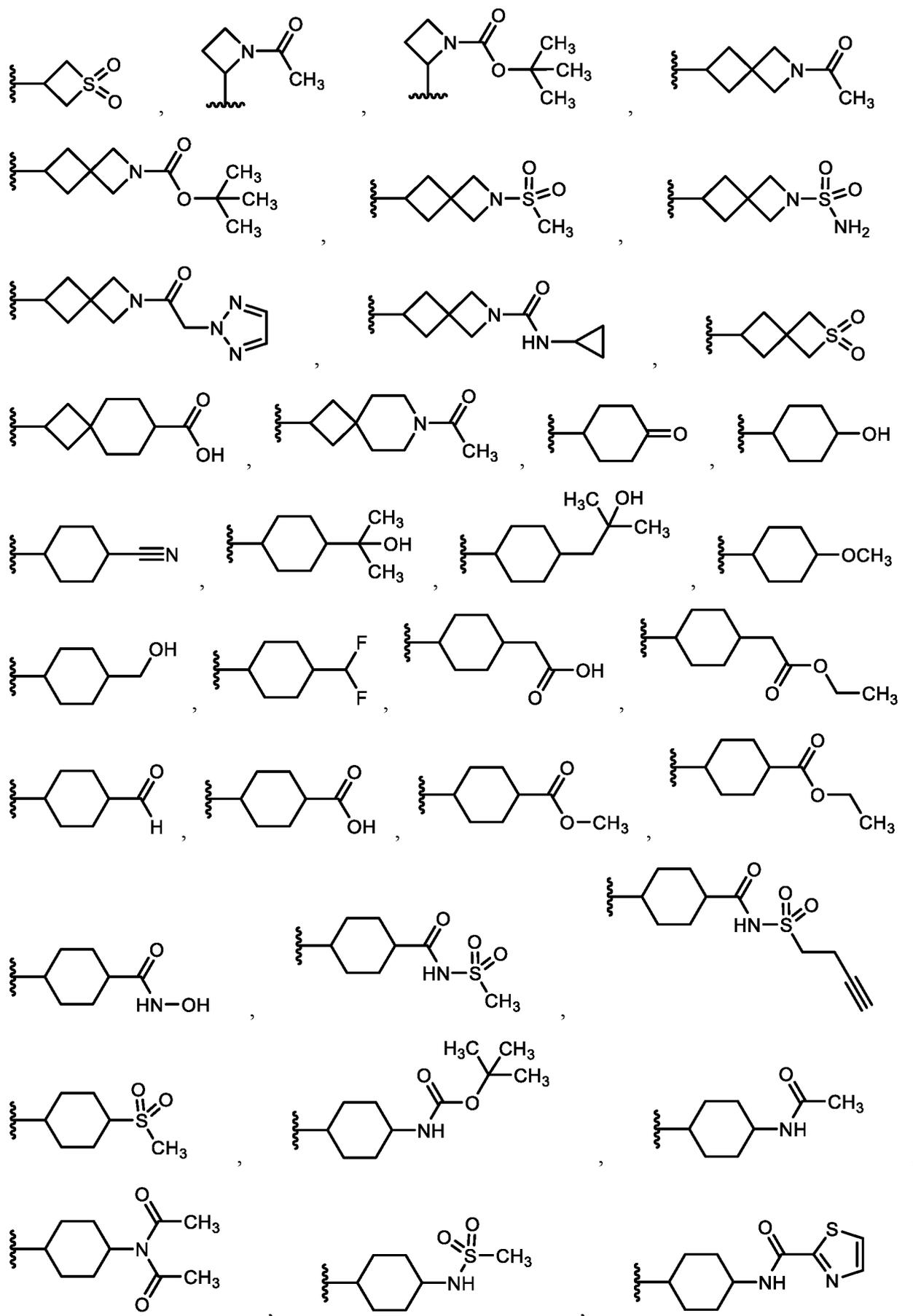


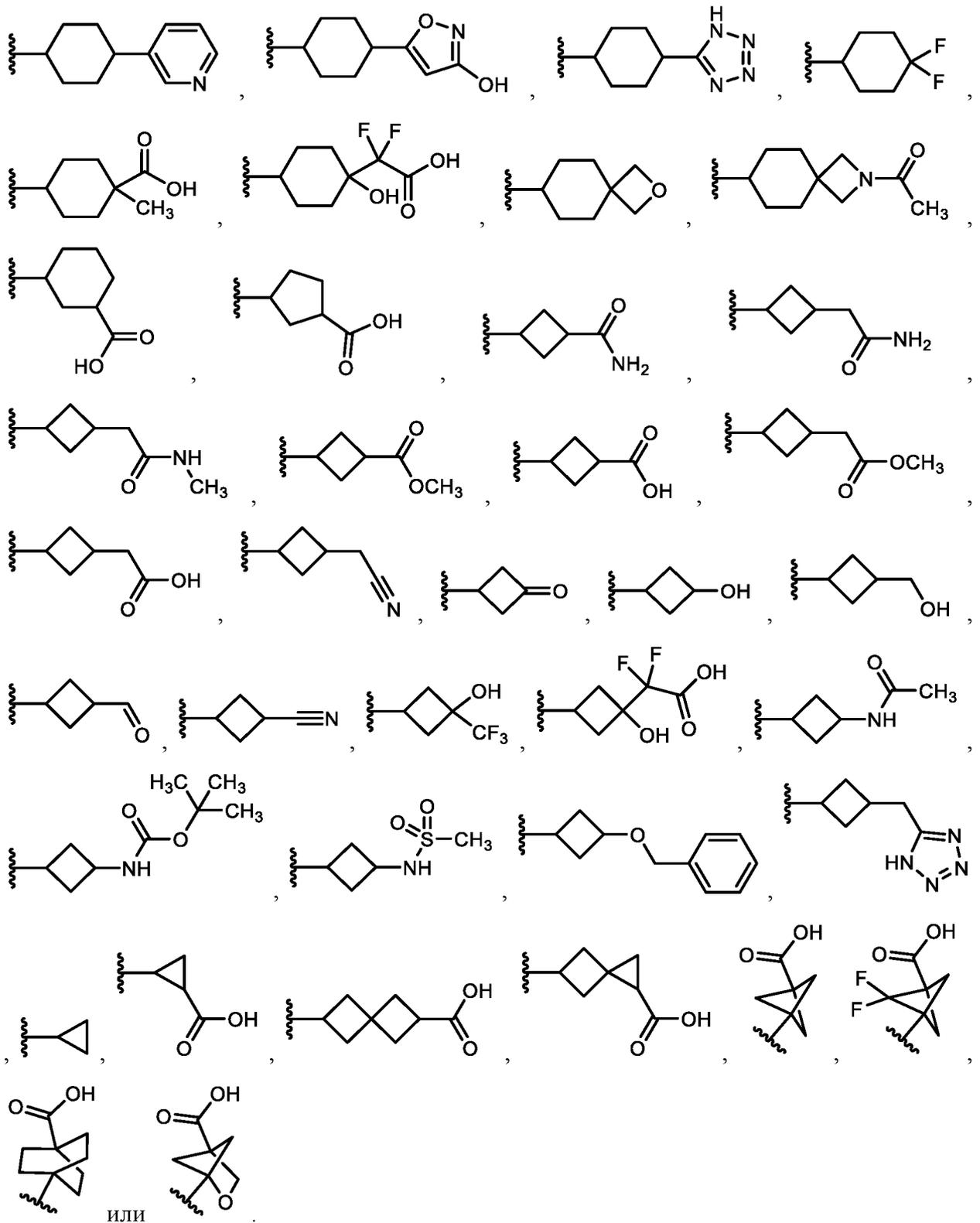


[0383] В вариантах осуществления R^9 представляет собой

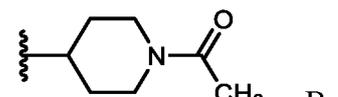






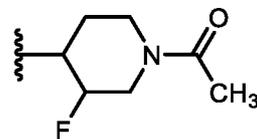


[0384] В вариантах осуществления R^9 представляет собой

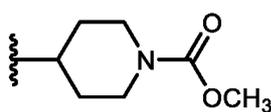


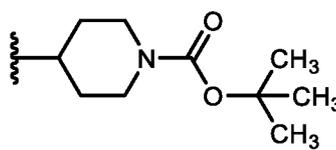
В

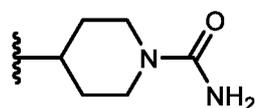
вариантах осуществления R^9 представляет собой

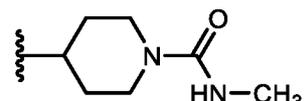


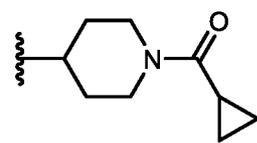
В вариантах

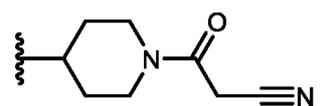
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

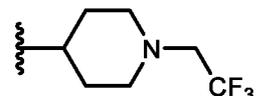
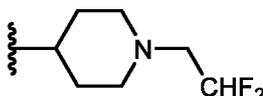
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

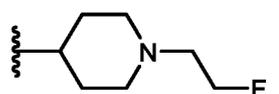
собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

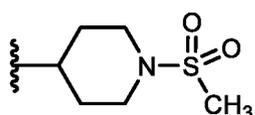
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

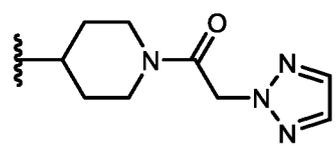
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

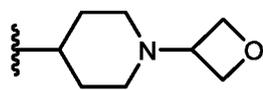
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

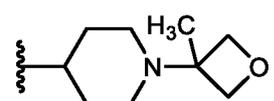
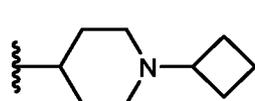
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой 

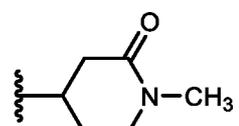
. В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

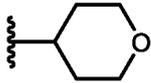
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

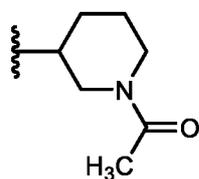
собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой 

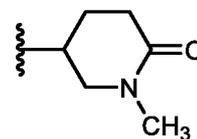
. В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

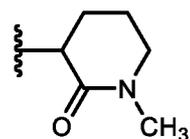


. В вариантах осуществления R^9 представляет собой



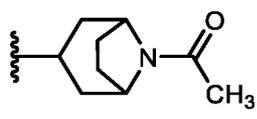
. В

вариантах осуществления R^9 представляет собой



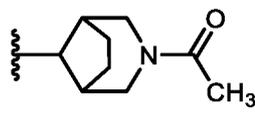
. В вариантах

осуществления R^9 представляет собой

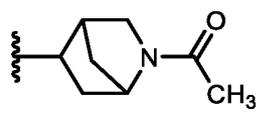


. В вариантах осуществления R^9

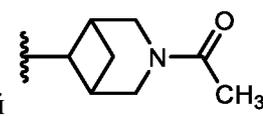
представляет собой



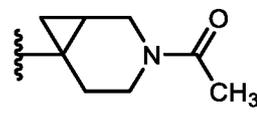
. В вариантах осуществления R^9 представляет собой



. В вариантах осуществления R^9 представляет собой

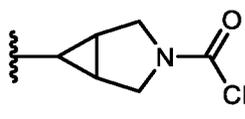


. В вариантах осуществления R^9 представляет собой



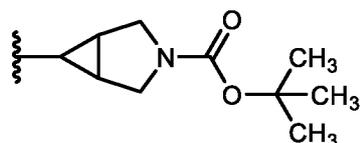
. В вариантах

осуществления R^9 представляет собой



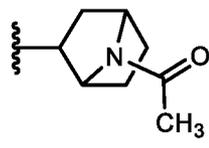
. В вариантах осуществления R^9

представляет собой

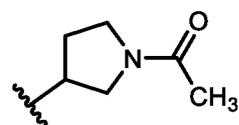


. В вариантах осуществления R^9

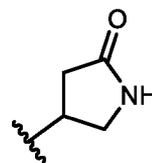
представляет собой



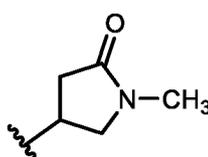
. В вариантах осуществления R^9 представляет собой

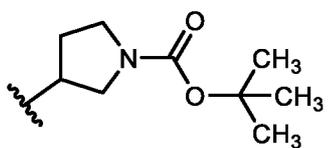


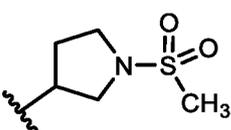
. В вариантах осуществления R^9 представляет собой

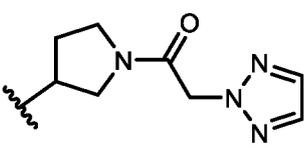


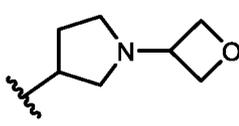
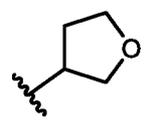
. В

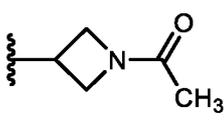
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

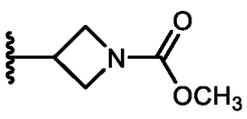
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

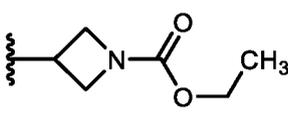
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

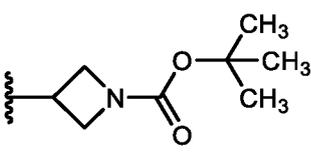
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

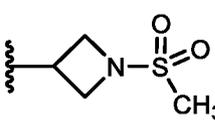
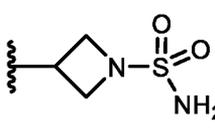
собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

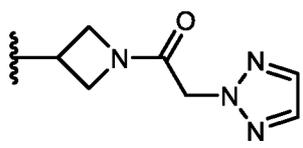
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

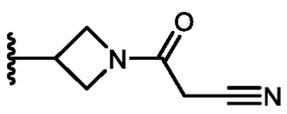
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

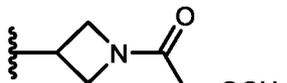
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

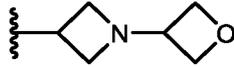
собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

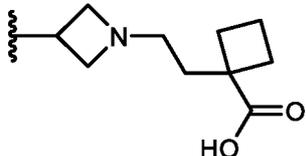
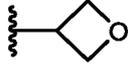
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

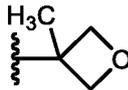
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

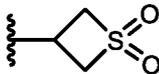
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления

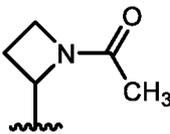
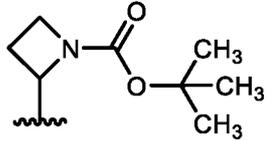
R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

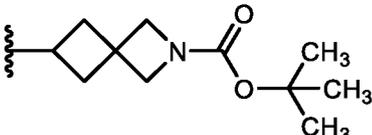
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

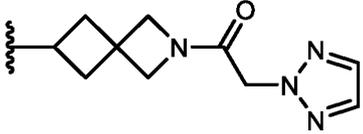
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

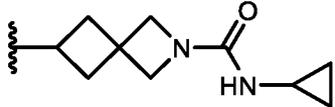
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

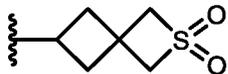
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления

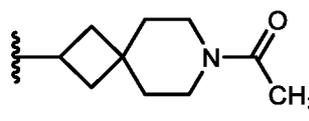
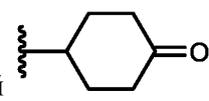
R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

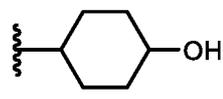
собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

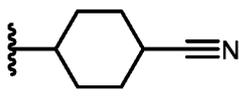
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

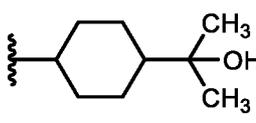
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

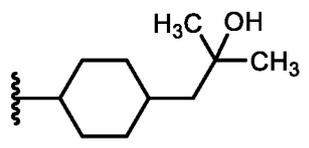
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

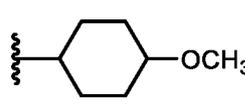
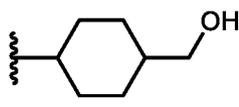
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой 

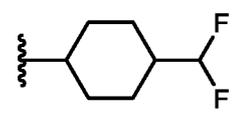
. В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

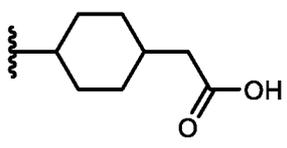
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

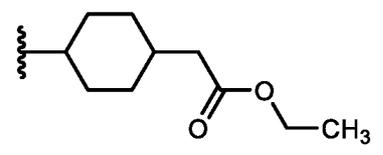
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

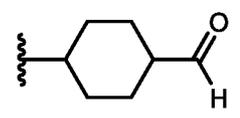
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

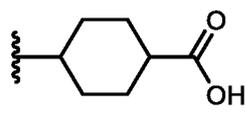
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой 

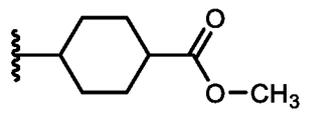
В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

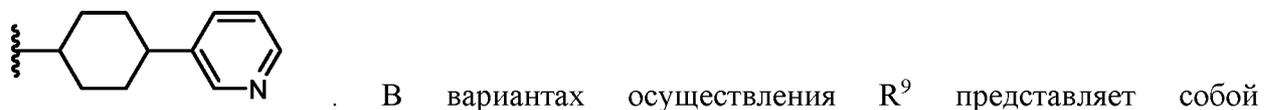
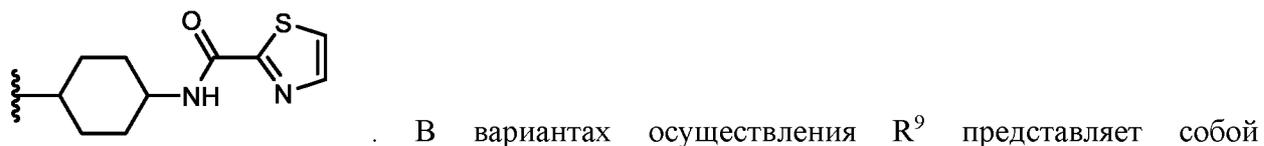
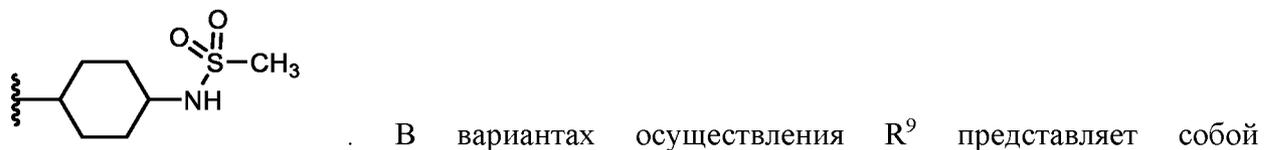
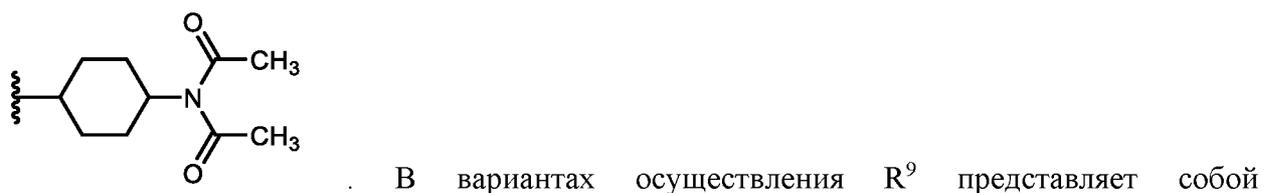
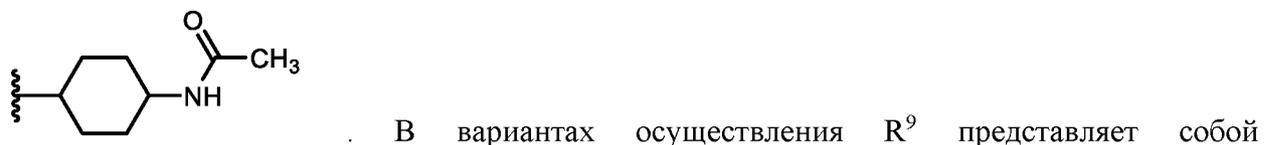
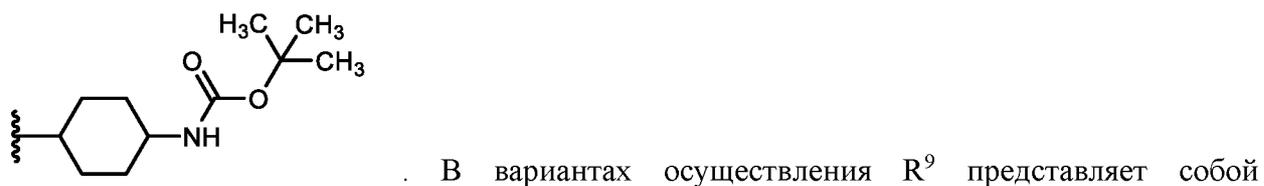
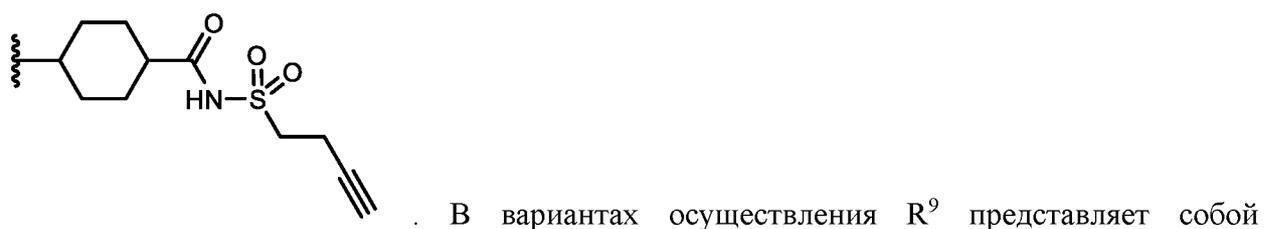
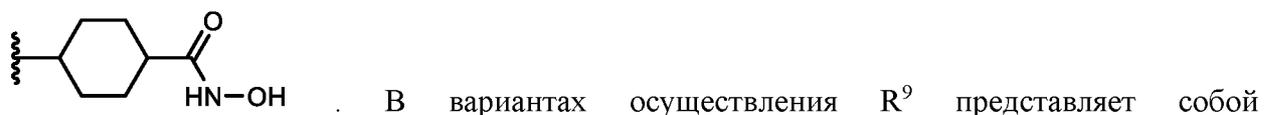
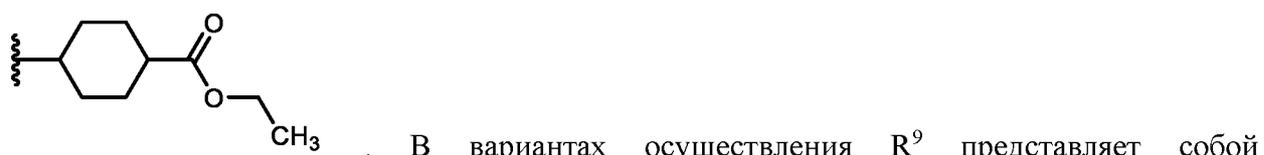
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления

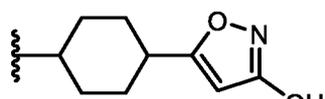
R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

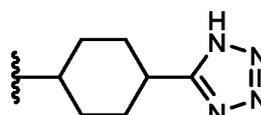
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

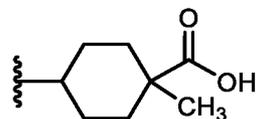
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

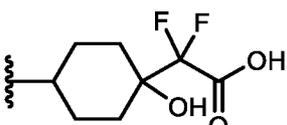
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

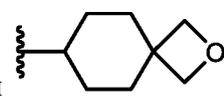


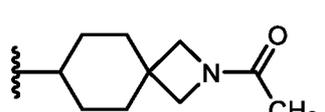
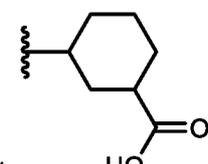
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

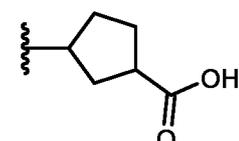
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

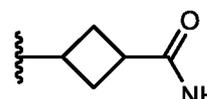
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

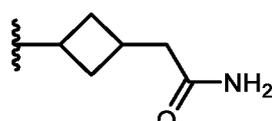
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления

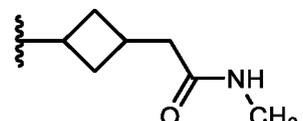
R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

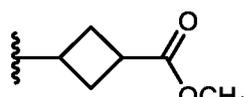
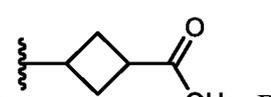
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

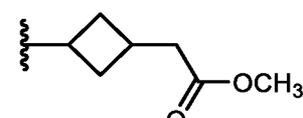
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

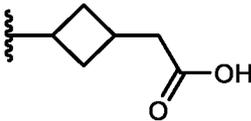
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

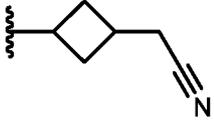
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

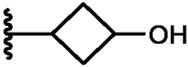
собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

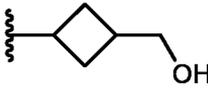
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

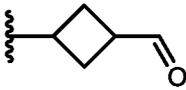
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

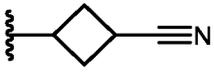
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

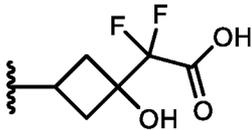
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

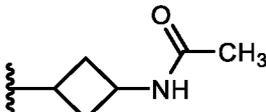
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

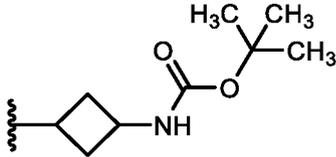
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

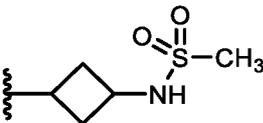
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

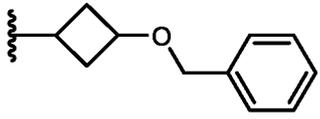
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

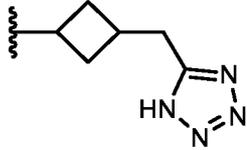
 . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

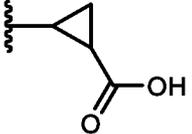
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

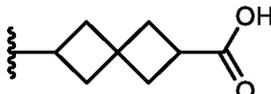
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

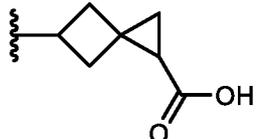
осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

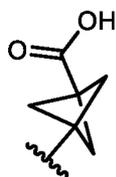
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет

собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В

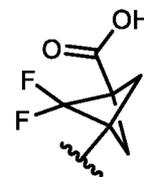
вариантах осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах

осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

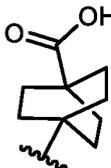
представляет собой  . В вариантах осуществления R^9 представляет собой

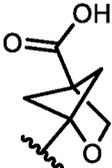


. В вариантах осуществления R^9 представляет собой



. В вариантах

осуществления R^9 представляет собой  . В вариантах осуществления R^9

представляет собой 

[0385] В вариантах осуществления, если R^1 является замещенным, R^1 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{1.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{1.1}$ замещена, группа заместителя $R^{1.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{1.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{1.2}$ замещена, группа заместителя $R^{1.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{1.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^1 , $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ и $R^{1.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют R^1 , $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ и $R^{1.3}$, соответственно.

[0386] В вариантах осуществления, если R^2 является замещенным, R^2 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В

вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^2 , $R^{2.1}$, $R^{2.2}$ и $R^{2.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^2 , $R^{2.1}$, $R^{2.2}$ и $R^{2.3}$, соответственно.

[0387] В вариантах осуществления, если R^{2A} является замещенным, R^{2A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{2A} , $R^{2A.1}$, $R^{2A.2}$ и $R^{2A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{2A} , $R^{2A.1}$, $R^{2A.2}$ и $R^{2A.3}$, соответственно.

[0388] В вариантах осуществления, если R^{2B} является замещенным, R^{2B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{2B} , $R^{2B.1}$, $R^{2B.2}$ и $R^{2B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{2B} , $R^{2B.1}$, $R^{2B.2}$ и $R^{2B.3}$, соответственно.

[0389] В вариантах осуществления, если заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2A.1}$,

как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{2A.1}$, $R^{2A.2}$ и $R^{2A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{2A.1}$, $R^{2A.2}$ и $R^{2A.3}$, соответственно.

[0390] В вариантах осуществления, если заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{2B.1}$, $R^{2B.2}$ и $R^{2B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{2B.1}$, $R^{2B.2}$ и $R^{2B.3}$, соответственно.

[0391] В вариантах осуществления, если R^{2C} является замещенным, R^{2C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2C.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{2C} , $R^{2C.1}$, $R^{2C.2}$ и $R^{2C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании

«первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют R^{2c} , $R^{2c.1}$, $R^{2c.2}$ и $R^{2c.3}$, соответственно.

[0392] В вариантах осуществления, если R^{2D} является замещенным, R^{2D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{2D} , $R^{2D.1}$, $R^{2D.2}$ и $R^{2D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют R^{2D} , $R^{2D.1}$, $R^{2D.2}$ и $R^{2D.3}$, соответственно.

[0393] В вариантах осуществления, если R^3 является замещенным, R^3 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{3.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3.1}$ замещена, группа заместителя $R^{3.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{3.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3.2}$ замещена, группа заместителя $R^{3.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{3.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^3 , $R^{3.1}$, $R^{3.2}$ и $R^{3.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют R^3 , $R^{3.1}$, $R^{3.2}$ и $R^{3.3}$, соответственно.

[0394] В вариантах осуществления, если R^{3A} является замещенным, R^{3A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{3A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{3A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{3A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{3A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{3A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{3A} , $R^{3A.1}$,

$R^{3A.2}$ и $R^{3A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{3A} , $R^{3A.1}$, $R^{3A.2}$ и $R^{3A.3}$, соответственно.

[0395] В вариантах осуществления, если R^{3B} является замещенным, R^{3B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{3B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{3B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{3B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{3B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{3B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{3B} , $R^{3B.1}$, $R^{3B.2}$ и $R^{3B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{3B} , $R^{3B.1}$, $R^{3B.2}$ и $R^{3B.3}$, соответственно.

[0396] В вариантах осуществления, если заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{3A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{3A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{3A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{3A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{3A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{3A.1}$, $R^{3A.2}$ и $R^{3A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{3A.1}$, $R^{3A.2}$ и $R^{3A.3}$, соответственно.

[0397] В вариантах осуществления, если заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{3B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3B.1}$ замещена,

[0403] В вариантах осуществления, если заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{4A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{4A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{4A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{4A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{4A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{4A.1}$, $R^{4A.2}$ и $R^{4A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{4A.1}$, $R^{4A.2}$ и $R^{4A.3}$, соответственно.

[0404] В вариантах осуществления, если заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{4B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{4B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{4B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{4B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{4B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{4B.1}$, $R^{4B.2}$ и $R^{4B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{4B.1}$, $R^{4B.2}$ и $R^{4B.3}$, соответственно.

[0405] В вариантах осуществления, если R^{4C} является замещенным, R^{4C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{4C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4C.1}$ замещена, группа заместителя $R^{4C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{4C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{4C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей,

обозначенными $R^{4C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{4C} , $R^{4C.1}$, $R^{4C.2}$ и $R^{4C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{4C} , $R^{4C.1}$, $R^{4C.2}$ и $R^{4C.3}$, соответственно.

[0406] В вариантах осуществления, если R^{4D} является замещенным, R^{4D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{4D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{4D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{4D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{4D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{4D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{4D} , $R^{4D.1}$, $R^{4D.2}$ и $R^{4D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{4D} , $R^{4D.1}$, $R^{4D.2}$ и $R^{4D.3}$, соответственно.

[0407] В вариантах осуществления, если R^5 является замещенным, R^5 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^5 , $R^{5.1}$, $R^{5.2}$ и $R^{5.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^5 , $R^{5.1}$, $R^{5.2}$ и $R^{5.3}$, соответственно.

[0408] В вариантах осуществления, если R^{5A} является замещенным, R^{5A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп)

заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{5A} , $R^{5A.1}$, $R^{5A.2}$ и $R^{5A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{5A} , $R^{5A.1}$, $R^{5A.2}$ и $R^{5A.3}$, соответственно.

[0409] В вариантах осуществления, если R^{5B} является замещенным, R^{5B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{5B} , $R^{5B.1}$, $R^{5B.2}$ и $R^{5B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{5B} , $R^{5B.1}$, $R^{5B.2}$ и $R^{5B.3}$, соответственно.

[0410] В вариантах осуществления, если заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{5A.1}$, $R^{5A.2}$ и $R^{5A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{5A.1}$, $R^{5A.2}$ и $R^{5A.3}$, соответственно.

[0411] В вариантах осуществления, если заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является

замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{5B.1}$, $R^{5B.2}$ и $R^{5B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{5B.1}$, $R^{5B.2}$ и $R^{5B.3}$, соответственно.

[0412] В вариантах осуществления, если R^{5C} является замещенным, R^{5C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5C.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{5C} , $R^{5C.1}$, $R^{5C.2}$ и $R^{5C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{5C} , $R^{5C.1}$, $R^{5C.2}$ и $R^{5C.3}$, соответственно.

[0413] В вариантах осуществления, если R^{5D} является замещенным, R^{5D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{5D} , $R^{5D.1}$, $R^{5D.2}$ и $R^{5D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании

«первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{5D} , $R^{5D.1}$, $R^{5D.2}$ и $R^{5D.3}$, соответственно.

[0414] В вариантах осуществления, если R^6 является замещенным, R^6 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{6.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6.1}$ замещена, группа заместителя $R^{6.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{6.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6.2}$ замещена, группа заместителя $R^{6.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{6.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^6 , $R^{6.1}$, $R^{6.2}$ и $R^{6.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^6 , $R^{6.1}$, $R^{6.2}$ и $R^{6.3}$, соответственно.

[0415] В вариантах осуществления, если R^{6A} является замещенным, R^{6A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{6A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{6A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{6A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{6A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{6A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{6A} , $R^{6A.1}$, $R^{6A.2}$ и $R^{6A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{6A} , $R^{6A.1}$, $R^{6A.2}$ и $R^{6A.3}$, соответственно.

[0416] В вариантах осуществления, если R^{6B} является замещенным, R^{6B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{6B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{6B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{6B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{6B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{6B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{6B} , $R^{6B.1}$,

$R^{6B.2}$ и $R^{6B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{6B} , $R^{6B.1}$, $R^{6B.2}$ и $R^{6B.3}$, соответственно.

[0417] В вариантах осуществления, если заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{6A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{6A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{6A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{6A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{6A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{6A.1}$, $R^{6A.2}$ и $R^{6A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{6A.1}$, $R^{6A.2}$ и $R^{6A.3}$, соответственно.

[0418] В вариантах осуществления, если заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{6B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{6B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{6B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{6B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{6B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{6B.1}$, $R^{6B.2}$ и $R^{6B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{6B.1}$, $R^{6B.2}$ и $R^{6B.3}$, соответственно.

[0419] В вариантах осуществления, если R^{6C} является замещенным, R^{6C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{6C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6C.1}$ замещена, группа заместителя

$R^{6C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{6C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{6C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{6C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{6C} , $R^{6C.1}$, $R^{6C.2}$ и $R^{6C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{6C} , $R^{6C.1}$, $R^{6C.2}$ и $R^{6C.3}$, соответственно.

[0420] В вариантах осуществления, если R^{6D} является замещенным, R^{6D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{6D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{6D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{6D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{6D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{6D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{6D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{6D} , $R^{6D.1}$, $R^{6D.2}$ и $R^{6D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{6D} , $R^{6D.1}$, $R^{6D.2}$ и $R^{6D.3}$, соответственно.

[0421] В вариантах осуществления, если R^7 является замещенным, R^7 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{7.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7.1}$ замещена, группа заместителя $R^{7.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{7.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7.2}$ замещена, группа заместителя $R^{7.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{7.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^7 , $R^{7.1}$, $R^{7.2}$ и $R^{7.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^7 , $R^{7.1}$, $R^{7.2}$ и $R^{7.3}$, соответственно.

[0422] В вариантах осуществления, если R^{7A} является замещенным, R^{7A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{7A.1}$, как объясняется в

разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{7A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{7A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{7A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{7A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{7A} , $R^{7A.1}$, $R^{7A.2}$ и $R^{7A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{7A} , $R^{7A.1}$, $R^{7A.2}$ и $R^{7A.3}$, соответственно.

[0423] В вариантах осуществления, если R^{7B} является замещенным, R^{7B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{7B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{7B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{7B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{7B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{7B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{7B} , $R^{7B.1}$, $R^{7B.2}$ и $R^{7B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{7B} , $R^{7B.1}$, $R^{7B.2}$ и $R^{7B.3}$, соответственно.

[0424] В вариантах осуществления, если заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{7A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{7A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{7A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{7A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{7A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{7A.1}$, $R^{7A.2}$ и $R^{7A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений

выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{7A.1}$, $R^{7A.2}$ и $R^{7A.3}$, соответственно.

[0425] В вариантах осуществления, если заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{7B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{7B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{7B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{7B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{7B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{7B.1}$, $R^{7B.2}$ и $R^{7B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{7B.1}$, $R^{7B.2}$ и $R^{7B.3}$, соответственно.

[0426] В вариантах осуществления, если R^{7C} является замещенным, R^{7C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{7C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7C.1}$ замещена, группа заместителя $R^{7C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{7C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{7C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{7C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{7C} , $R^{7C.1}$, $R^{7C.2}$ и $R^{7C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{7C} , $R^{7C.1}$, $R^{7C.2}$ и $R^{7C.3}$, соответственно.

[0427] В вариантах осуществления, если R^{7D} является замещенным, R^{7D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{7D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{7D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{7D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{7D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{7D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей,

обозначенными $R^{7D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{7D} , $R^{7D.1}$, $R^{7D.2}$ и $R^{7D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{7D} , $R^{7D.1}$, $R^{7D.2}$ и $R^{7D.3}$, соответственно.

[0428] В вариантах осуществления, если R^8 является замещенным, R^8 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^8 , $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^8 , $R^{8.1}$, $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$, соответственно.

[0429] В вариантах осуществления, если R^{8A} является замещенным, R^{8A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{8A} , $R^{8A.1}$, $R^{8A.2}$ и $R^{8A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{8A} , $R^{8A.1}$, $R^{8A.2}$ и $R^{8A.3}$, соответственно.

[0430] В вариантах осуществления, если R^{8B} является замещенным, R^{8B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп)

заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{8B} , $R^{8B.1}$, $R^{8B.2}$ и $R^{8B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{8B} , $R^{8B.1}$, $R^{8B.2}$ и $R^{8B.3}$, соответственно.

[0431] В вариантах осуществления, если заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{8A.1}$, $R^{8A.2}$ и $R^{8A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{8A.1}$, $R^{8A.2}$ и $R^{8A.3}$, соответственно.

[0432] В вариантах осуществления, если заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{8B.1}$, $R^{8B.2}$ и $R^{8B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{8B.1}$, $R^{8B.2}$ и $R^{8B.3}$, соответственно.

«первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют $R^{8.1}$, $R^{8.1.1}$, $R^{8.1.2}$ и $R^{8.1.3}$, соответственно.

[0436] В вариантах осуществления, если $R^{8.2}$ является замещенным, $R^{8.2}$ замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.2.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.2.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8.2.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.2.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.2.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8.2.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8.2.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{8.2}$, $R^{8.2.1}$, $R^{8.2.2}$ и $R^{8.2.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют $R^{8.2}$, $R^{8.2.1}$, $R^{8.2.2}$ и $R^{8.2.3}$, соответственно.

[0437] В вариантах осуществления, если $R^{8.3}$ является замещенным, $R^{8.3}$ замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.3.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.3.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8.3.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.3.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.3.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8.3.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8.3.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{8.3}$, $R^{8.3.1}$, $R^{8.3.2}$ и $R^{8.3.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют $R^{8.3}$, $R^{8.3.1}$, $R^{8.3.2}$ и $R^{8.3.3}$, соответственно.

[0438] В вариантах осуществления, если заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.2.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.2.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8.2.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.2.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.2.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8.2.2}$

замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8.2.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{8.2.1}$, $R^{8.2.2}$ и $R^{8.2.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют $R^{8.2.1}$, $R^{8.2.2}$ и $R^{8.2.3}$, соответственно.

[0439] В вариантах осуществления, если заместители $R^{8.2}$ и $R^{8.3}$ необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.3.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.3.1}$ замещена, группа заместителя $R^{8.3.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{8.3.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{8.3.2}$ замещена, группа заместителя $R^{8.3.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{8.3.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{8.3.1}$, $R^{8.3.2}$ и $R^{8.3.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют $R^{8.3.1}$, $R^{8.3.2}$ и $R^{8.3.3}$, соответственно.

[0440] В вариантах осуществления, если R^9 является замещенным, R^9 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{9.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{9.1}$ замещена, группа заместителя $R^{9.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{9.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{9.2}$ замещена, группа заместителя $R^{9.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{9.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^9 , $R^{9.1}$, $R^{9.2}$ и $R^{9.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{ww} , $R^{ww.1}$, $R^{ww.2}$ и $R^{ww.3}$ соответствуют R^9 , $R^{9.1}$, $R^{9.2}$ и $R^{9.3}$, соответственно.

[0441] В вариантах осуществления, если R^{10} является замещенным, R^{10} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{10.1}$, как объясняется в

[0444] В вариантах осуществления, если заместители R^{10A} и R^{10B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{10A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{10A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{10A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{10A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{10A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{10A.1}$, $R^{10A.2}$ и $R^{10A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{10A.1}$, $R^{10A.2}$ и $R^{10A.3}$, соответственно.

[0445] В вариантах осуществления, если заместители R^{10A} и R^{10B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{10B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{10B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{10B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{10B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{10B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{10B.1}$, $R^{10B.2}$ и $R^{10B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{10B.1}$, $R^{10B.2}$ и $R^{10B.3}$, соответственно.

[0446] В вариантах осуществления, если R^{10C} является замещенным, R^{10C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{10C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10C.1}$ замещена, группа заместителя $R^{10C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{10C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{10C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей,

обозначенными $R^{10C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{10C} , $R^{10C.1}$, $R^{10C.2}$ и $R^{10C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{10C} , $R^{10C.1}$, $R^{10C.2}$ и $R^{10C.3}$, соответственно.

[0447] В вариантах осуществления, если R^{10D} является замещенным, R^{10D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{10D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{10D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{10D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{10D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{10D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{10D} , $R^{10D.1}$, $R^{10D.2}$ и $R^{10D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{10D} , $R^{10D.1}$, $R^{10D.2}$ и $R^{10D.3}$, соответственно.

[0448] В вариантах осуществления, если R^{11} является замещенным, R^{11} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{11.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11.1}$ замещена, группа заместителя $R^{11.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{11.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11.2}$ замещена, группа заместителя $R^{11.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{11.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{11} , $R^{11.1}$, $R^{11.2}$ и $R^{11.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{11} , $R^{11.1}$, $R^{11.2}$ и $R^{11.3}$, соответственно.

[0449] В вариантах осуществления, если R^{11A} является замещенным, R^{11A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{11A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{11A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{11A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп)

заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{11A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{11A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{11A} , $R^{11A.1}$, $R^{11A.2}$ и $R^{11A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{11A} , $R^{11A.1}$, $R^{11A.2}$ и $R^{11A.3}$, соответственно.

[0450] В вариантах осуществления, если R^{11B} является замещенным, R^{11B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{11B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{11B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{11B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{11B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{11B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{11B} , $R^{11B.1}$, $R^{11B.2}$ и $R^{11B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{11B} , $R^{11B.1}$, $R^{11B.2}$ и $R^{11B.3}$, соответственно.

[0451] В вариантах осуществления, если заместители R^{11A} и R^{11B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{11A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{11A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{11A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{11A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{11A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{11A.1}$, $R^{11A.2}$ и $R^{11A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{11A.1}$, $R^{11A.2}$ и $R^{11A.3}$, соответственно.

[0452] В вариантах осуществления, если заместители R^{11A} и R^{11B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является

замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{11B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{11B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{11B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{11B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{11B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{11B.1}$, $R^{11B.2}$ и $R^{11B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{11B.1}$, $R^{11B.2}$ и $R^{11B.3}$, соответственно.

[0453] В вариантах осуществления, если R^{11C} является замещенным, R^{11C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{11C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11C.1}$ замещена, группа заместителя $R^{11C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{11C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{11C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{11C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{11C} , $R^{11C.1}$, $R^{11C.2}$ и $R^{11C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{11C} , $R^{11C.1}$, $R^{11C.2}$ и $R^{11C.3}$, соответственно.

[0454] В вариантах осуществления, если R^{11D} является замещенным, R^{11D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{11D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{11D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{11D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{11D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{11D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{11D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{11D} , $R^{11D.1}$, $R^{11D.2}$ и $R^{11D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в

описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{11D} , $R^{11D.1}$, $R^{11D.2}$ и $R^{11D.3}$, соответственно.

[0455] В вариантах осуществления, если R^{12} является замещенным, R^{12} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{12.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12.1}$ замещена, группа заместителя $R^{12.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{12.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12.2}$ замещена, группа заместителя $R^{12.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{12.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{12} , $R^{12.1}$, $R^{12.2}$ и $R^{12.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{12} , $R^{12.1}$, $R^{12.2}$ и $R^{12.3}$, соответственно.

[0456] В вариантах осуществления, если R^{12A} является замещенным, R^{12A} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{12A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{12A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{12A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{12A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{12A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{12A} , $R^{12A.1}$, $R^{12A.2}$ и $R^{12A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{12A} , $R^{12A.1}$, $R^{12A.2}$ и $R^{12A.3}$, соответственно.

[0457] В вариантах осуществления, если R^{12B} является замещенным, R^{12B} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{12B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{12B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{12B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{12B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{12B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления

R^{12B} , $R^{12B.1}$, $R^{12B.2}$ и $R^{12B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{12B} , $R^{12B.1}$, $R^{12B.2}$ и $R^{12B.3}$, соответственно.

[0458] В вариантах осуществления, если заместители R^{12A} и R^{12B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{12A.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12A.1}$ замещена, группа заместителя $R^{12A.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{12A.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12A.2}$ замещена, группа заместителя $R^{12A.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{12A.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{12A.1}$, $R^{12A.2}$ и $R^{12A.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{12A.1}$, $R^{12A.2}$ и $R^{12A.3}$, соответственно.

[0459] В вариантах осуществления, если заместители R^{12A} и R^{12B} , связанные с тем же атомом азота, необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{12B.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12B.1}$ замещена, группа заместителя $R^{12B.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{12B.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12B.2}$ замещена, группа заместителя $R^{12B.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{12B.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{12B.1}$, $R^{12B.2}$ и $R^{12B.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{12B.1}$, $R^{12B.2}$ и $R^{12B.3}$, соответственно.

[0460] В вариантах осуществления, если R^{12C} является замещенным, R^{12C} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{12C.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12C.1}$ замещена, группа заместителя

$R^{12C.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{12C.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12C.2}$ замещена, группа заместителя $R^{12C.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{12C.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{12C} , $R^{12C.1}$, $R^{12C.2}$ и $R^{12C.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{12C} , $R^{12C.1}$, $R^{12C.2}$ и $R^{12C.3}$, соответственно.

[0461] В вариантах осуществления, если R^{12D} является замещенным, R^{12D} замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{12D.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12D.1}$ замещена, группа заместителя $R^{12D.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{12D.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{12D.2}$ замещена, группа заместителя $R^{12D.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{12D.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления R^{12D} , $R^{12D.1}$, $R^{12D.2}$ и $R^{12D.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где R^{WW} , $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют R^{12D} , $R^{12D.1}$, $R^{12D.2}$ и $R^{12D.3}$, соответственно.

[0462] В вариантах осуществления, если заместители R^2 и R^3 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{2.1}$, $R^{2.2}$ и $R^{2.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{2.1}$, $R^{2.2}$ и $R^{2.3}$, соответственно.

[0463] В вариантах осуществления, если заместители R^2 и R^3 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{3.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3.1}$ замещена, группа заместителя $R^{3.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{3.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3.2}$ замещена, группа заместителя $R^{3.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{3.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{3.1}$, $R^{3.2}$ и $R^{3.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{3.1}$, $R^{3.2}$ и $R^{3.3}$, соответственно.

[0464] В вариантах осуществления, если заместители R^3 и R^4 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{3.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3.1}$ замещена, группа заместителя $R^{3.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{3.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{3.2}$ замещена, группа заместителя $R^{3.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{3.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{3.1}$, $R^{3.2}$ и $R^{3.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{3.1}$, $R^{3.2}$ и $R^{3.3}$, соответственно.

[0465] В вариантах осуществления, если заместители R^3 и R^4 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{4.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4.1}$ замещена, группа заместителя $R^{4.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{4.2}$, как объясняется в разделе

определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4.2}$ замещена, группа заместителя $R^{4.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{4.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и $R^{4.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и $R^{4.3}$, соответственно.

[0466] В вариантах осуществления, если заместители R^4 и R^5 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{4.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4.1}$ замещена, группа заместителя $R^{4.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{4.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{4.2}$ замещена, группа заместителя $R^{4.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{4.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и $R^{4.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и $R^{4.3}$, соответственно.

[0467] В вариантах осуществления, если заместители R^4 и R^5 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{5.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5.1}$ замещена, группа заместителя $R^{5.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{5.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{5.2}$ замещена, группа заместителя $R^{5.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{5.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{5.1}$, $R^{5.2}$ и $R^{5.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{5.1}$, $R^{5.2}$ и $R^{5.3}$, соответственно.

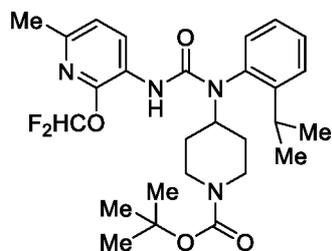
[0468] В вариантах осуществления, если заместители R^{10} и R^2 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{10.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10.1}$ замещена, группа заместителя $R^{10.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{10.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{10.2}$ замещена, группа заместителя $R^{10.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{10.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{10.1}$, $R^{10.2}$ и $R^{10.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{10.1}$, $R^{10.2}$ и $R^{10.3}$, соответственно.

[0469] В вариантах осуществления, если заместители R^{10} и R^2 необязательно соединены с образованием фрагмента, который является замещенным (например, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил), фрагмент замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{2.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2.1}$ замещена, группа заместителя $R^{2.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{2.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{2.2}$ замещена, группа заместителя $R^{2.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{2.3}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления $R^{2.1}$, $R^{2.2}$ и $R^{2.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где $R^{WW.1}$, $R^{WW.2}$ и $R^{WW.3}$ соответствуют $R^{2.1}$, $R^{2.2}$ и $R^{2.3}$, соответственно.

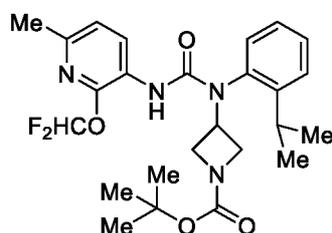
[0470] В вариантах осуществления, если L^1 является замещенным, L^1 замещен одной или более первыми группами заместителей, обозначенными $R^{L1.1}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{L1.1}$ замещена, группа заместителя $R^{L1.1}$ замещена одной или более вторыми группами заместителей, обозначенными $R^{L1.2}$, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вариантах осуществления, если группа заместителя $R^{L1.2}$ замещена, группа заместителя $R^{L1.2}$ замещена одной или более третьими группами заместителей, обозначенными $R^{L1.3}$, как

объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)». В вышеуказанных вариантах осуществления L^1 , $R^{L1.1}$, $R^{L1.2}$ и $R^{L1.3}$ характеризуются значениями, соответствующими значениям L^{WW} , $R^{LWW.1}$, $R^{LWW.2}$ и $R^{LWW.3}$, соответственно, как объясняется в разделе определений выше в описании «первой(ых) группы(групп) заместителя(ей)», где L^{WW} , $R^{LWW.1}$, $R^{LWW.2}$ и $R^{LWW.3}$ представляют собой L^1 , $R^{L1.1}$, $R^{L1.2}$ и $R^{L1.3}$, соответственно.

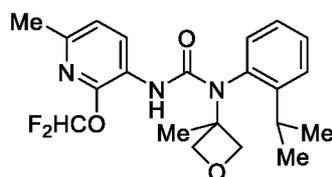
[0471] В вариантах осуществления соединение представляет собой



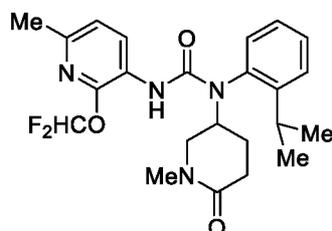
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



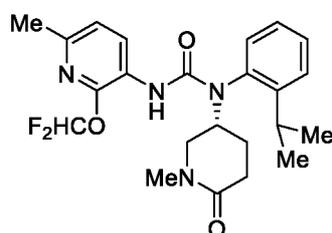
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



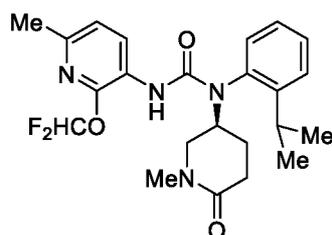
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



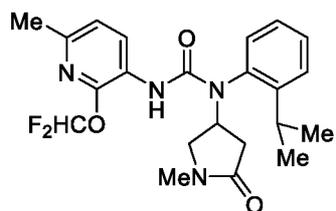
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



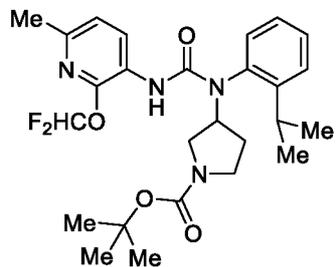
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



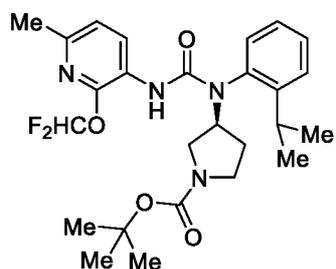
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



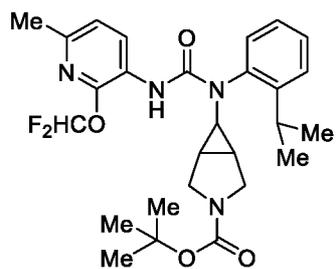
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



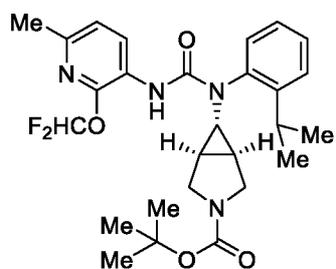
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



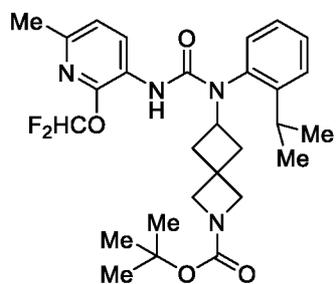
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



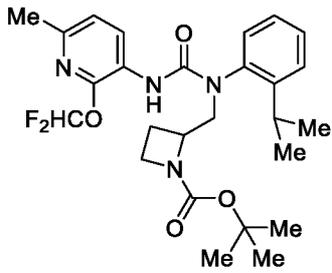
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



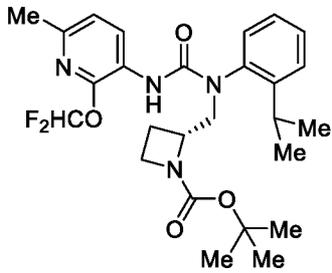
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



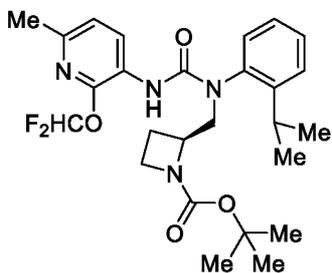
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



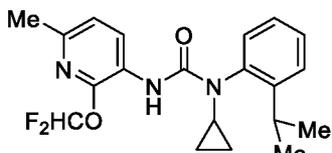
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



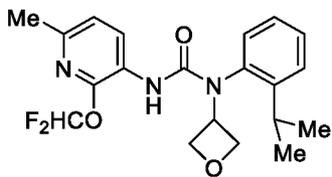
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



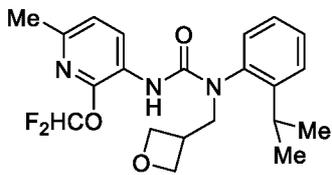
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



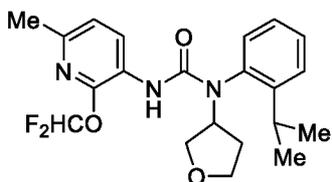
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



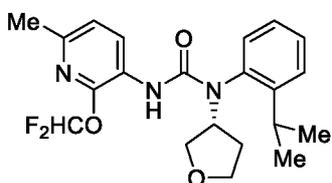
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



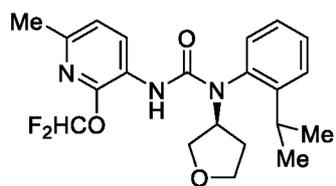
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



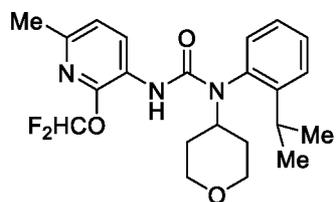
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



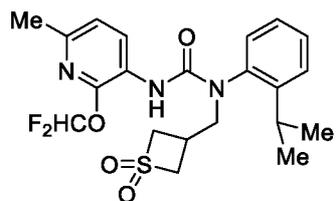
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



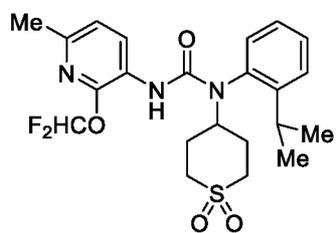
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



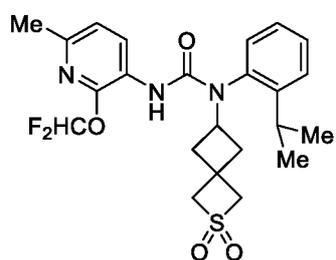
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



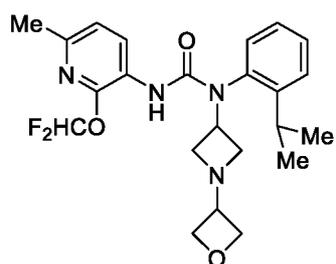
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



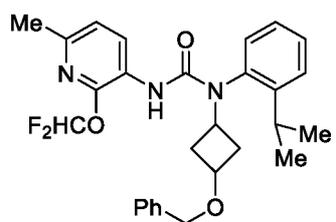
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



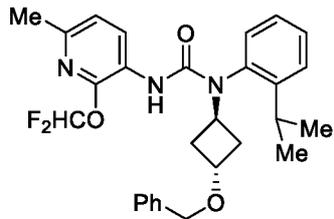
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



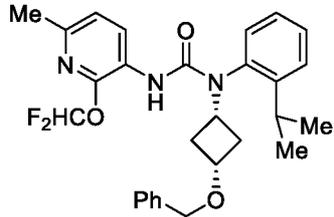
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



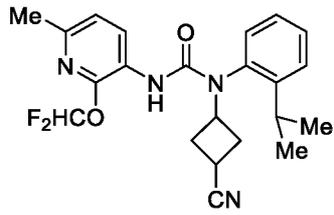
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



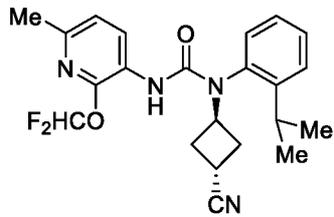
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



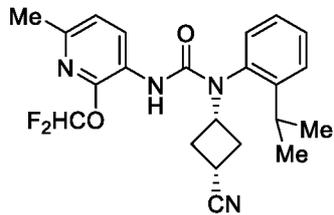
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



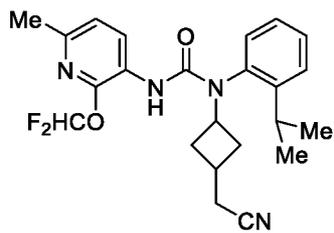
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



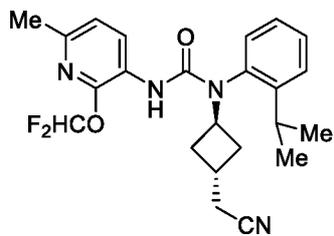
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



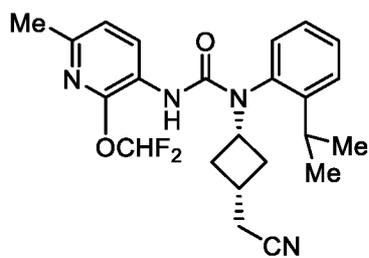
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



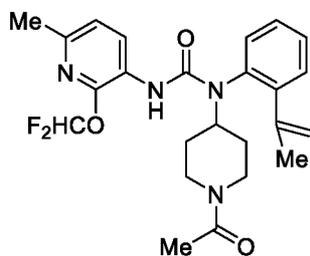
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



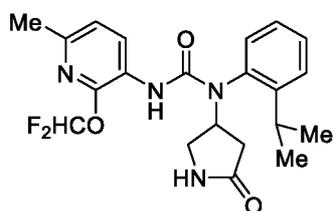
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



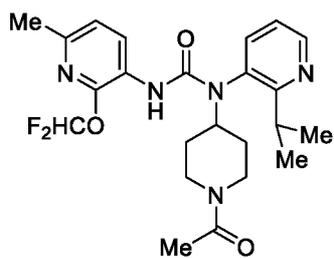
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



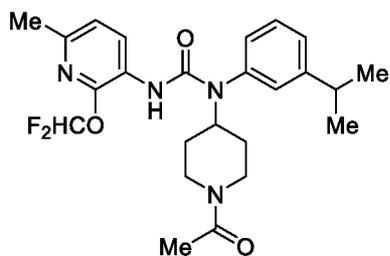
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



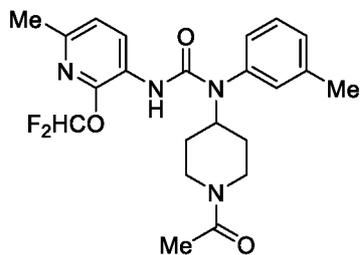
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



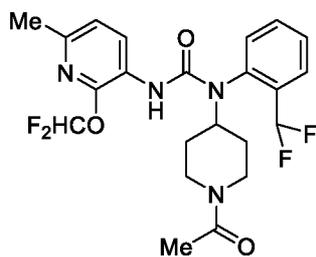
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



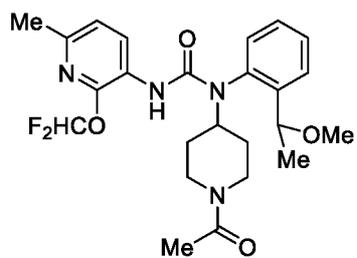
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



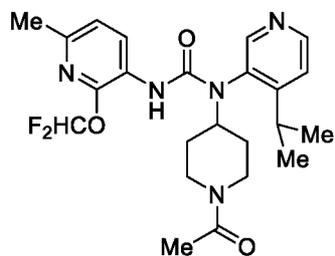
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



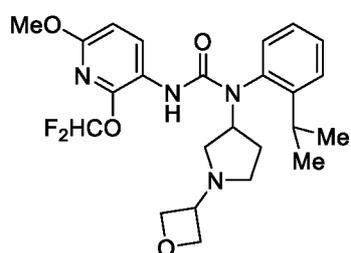
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



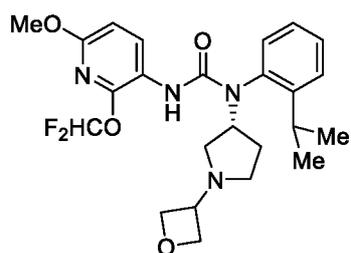
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



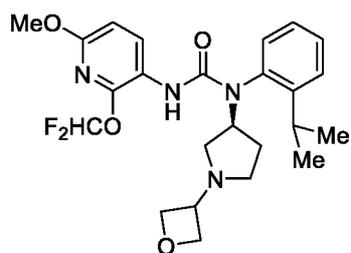
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



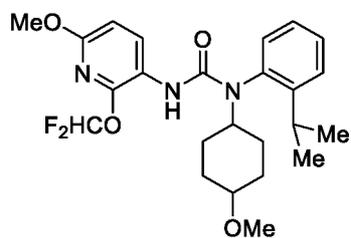
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



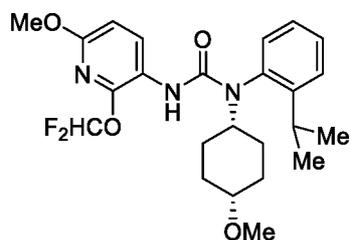
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



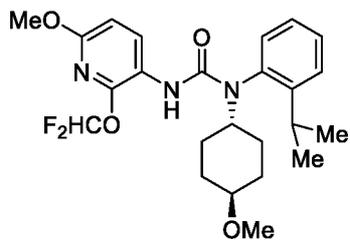
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



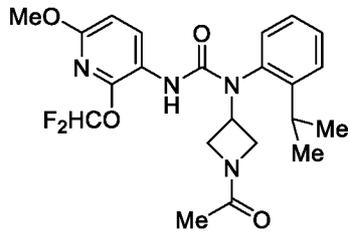
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



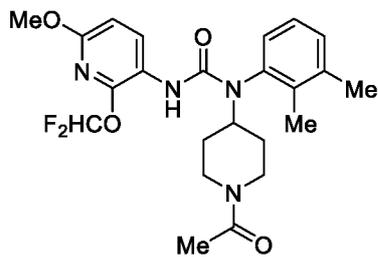
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



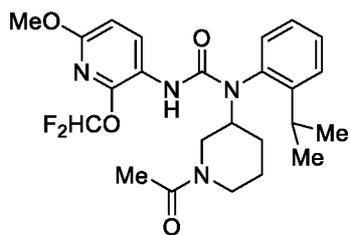
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



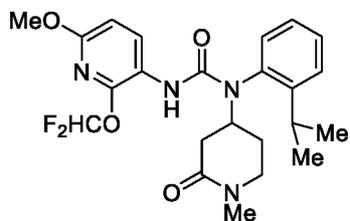
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



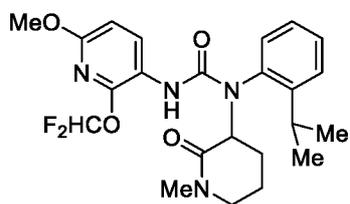
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



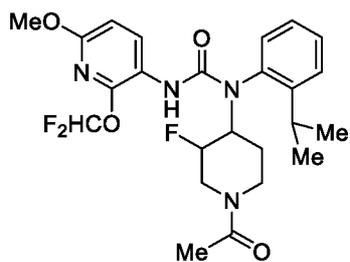
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



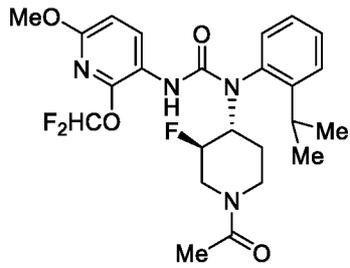
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



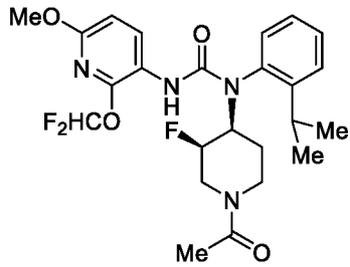
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



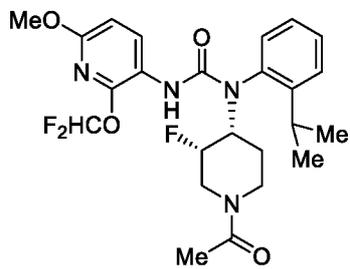
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



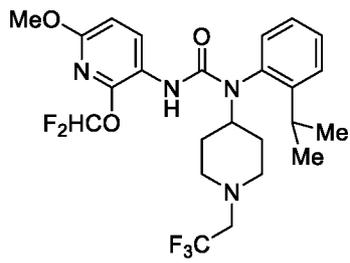
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



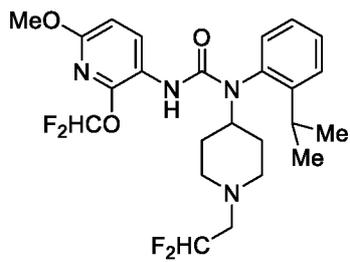
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



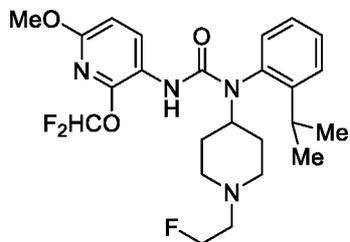
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



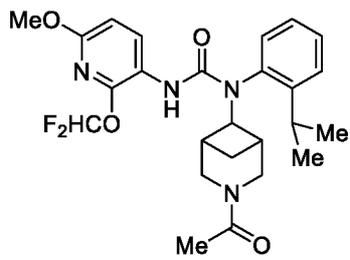
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



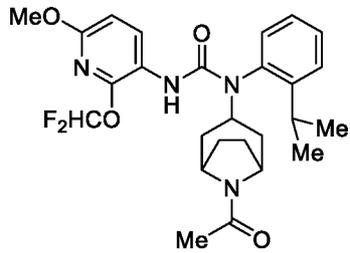
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



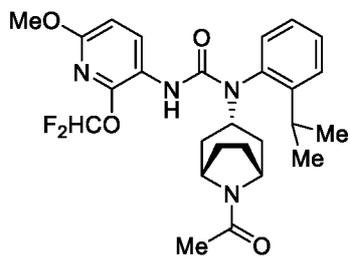
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



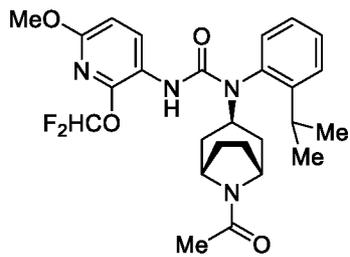
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



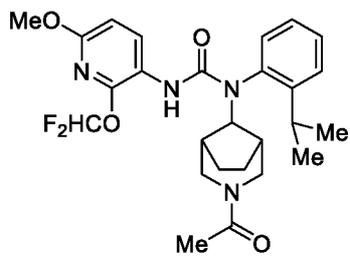
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



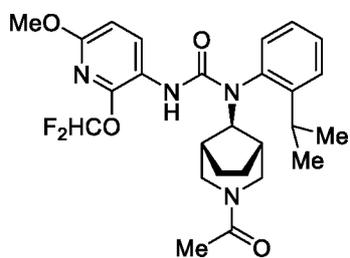
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



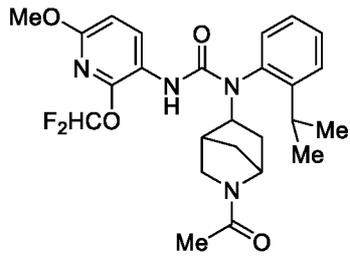
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



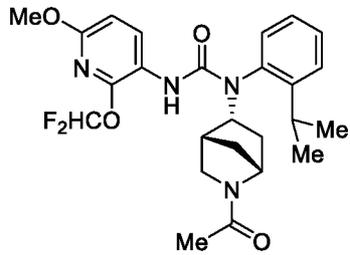
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



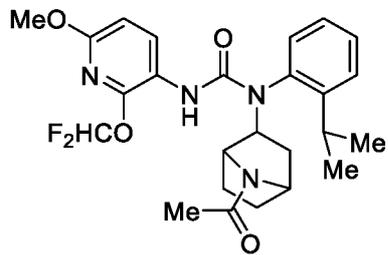
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



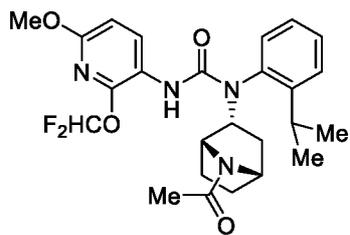
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



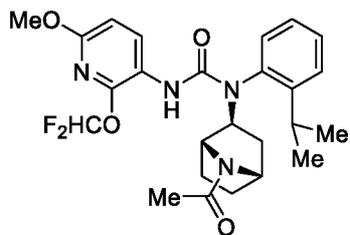
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



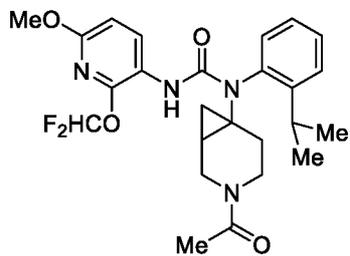
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



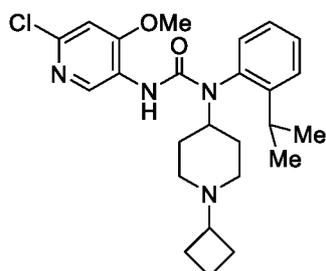
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



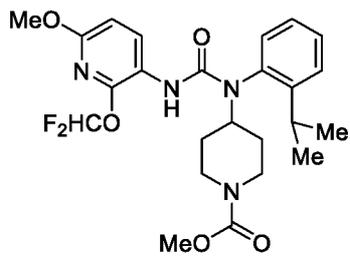
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



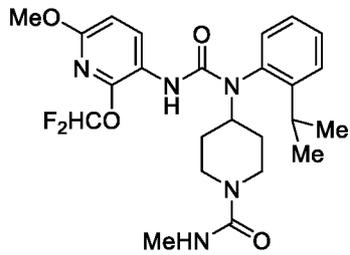
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



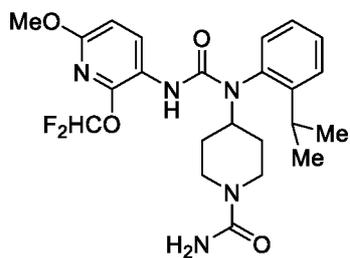
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



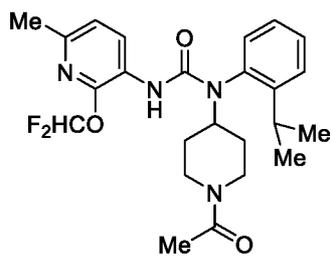
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



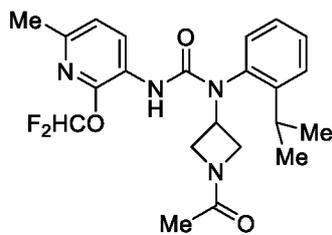
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



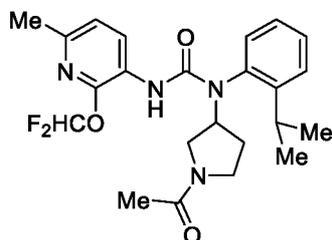
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



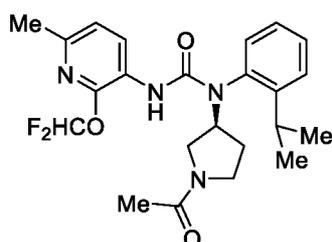
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



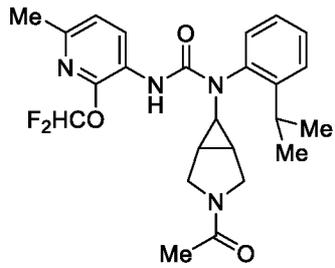
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



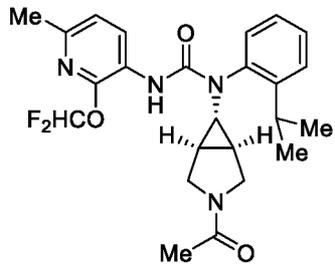
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



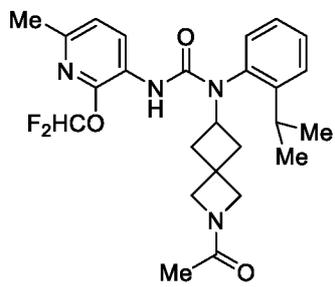
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



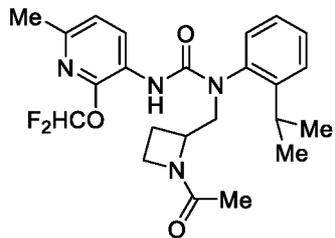
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



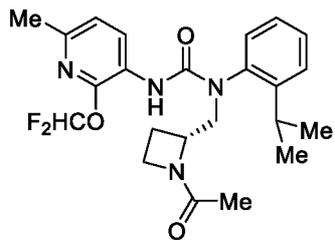
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



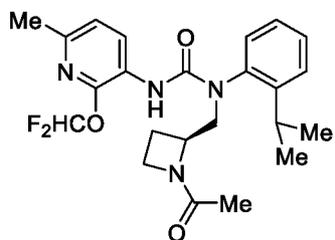
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



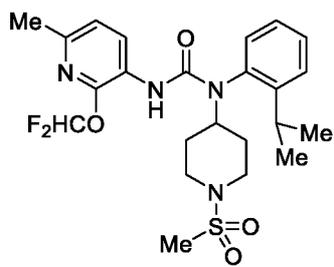
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



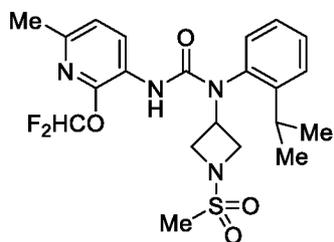
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



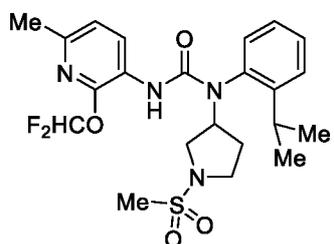
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



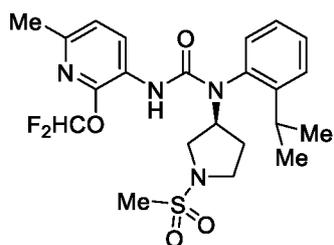
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



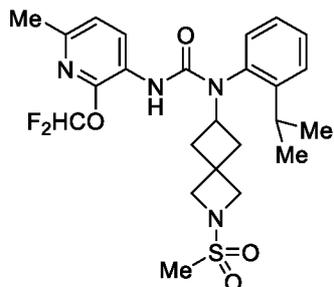
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



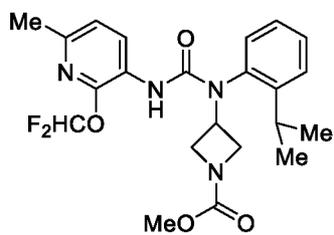
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



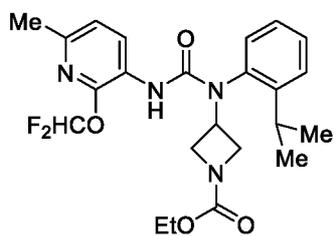
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



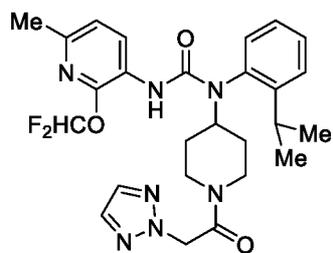
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



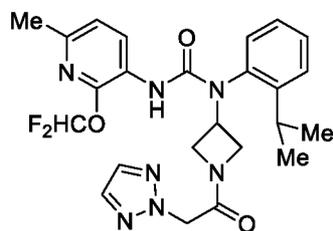
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



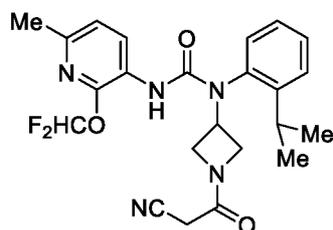
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



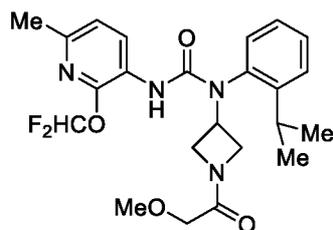
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



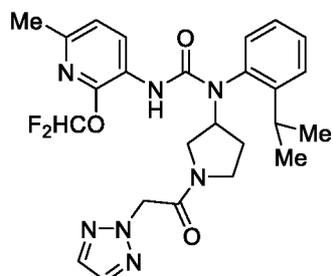
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



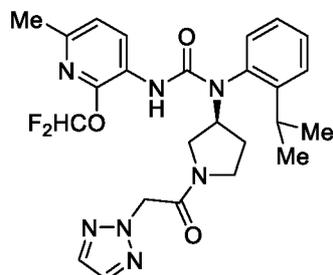
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



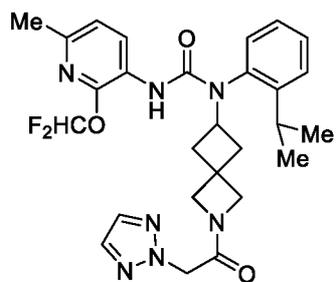
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



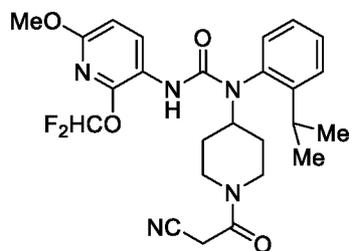
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



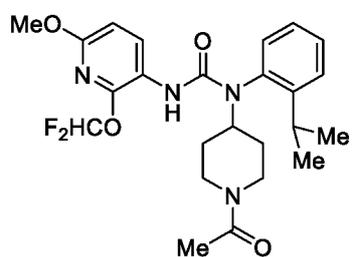
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



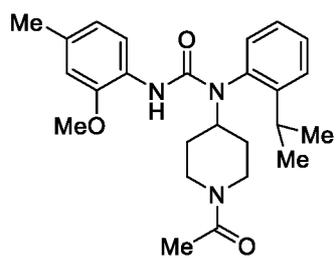
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



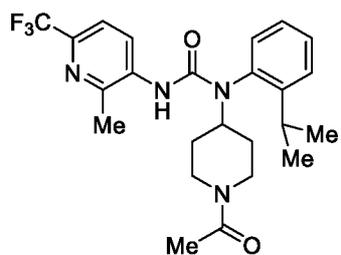
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



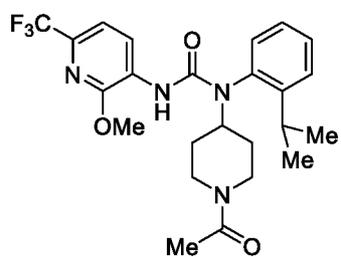
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



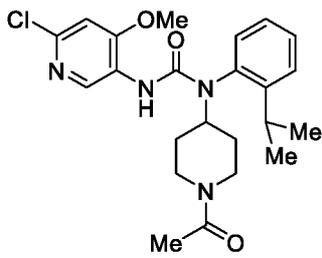
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



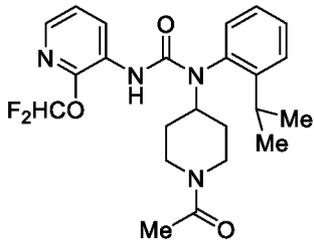
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



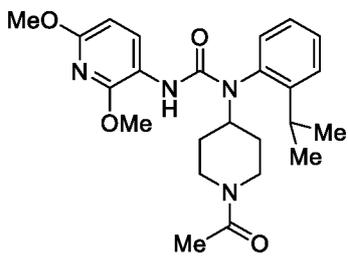
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



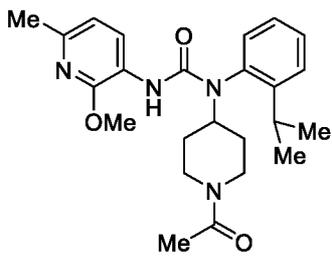
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



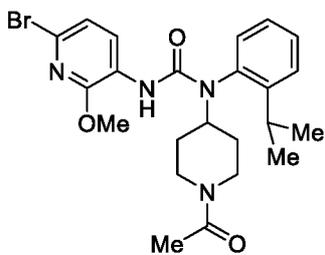
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



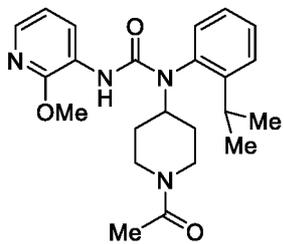
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



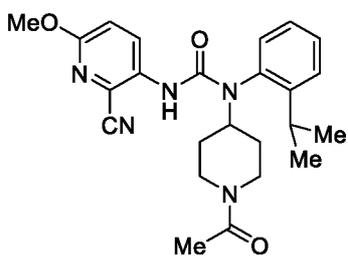
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



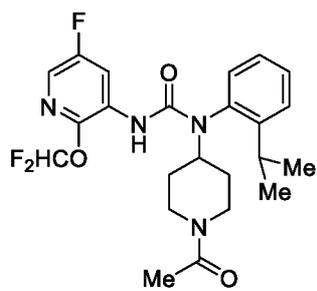
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



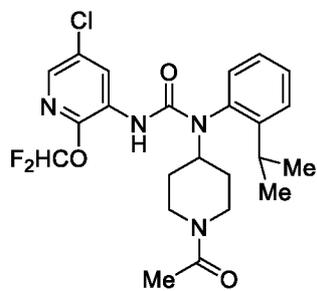
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



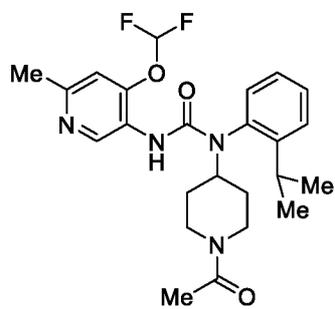
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



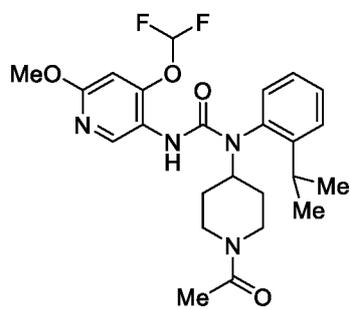
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



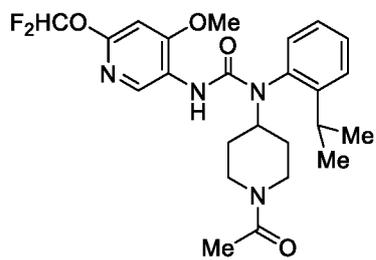
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



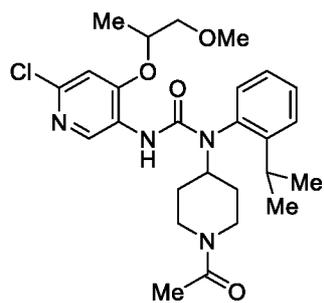
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



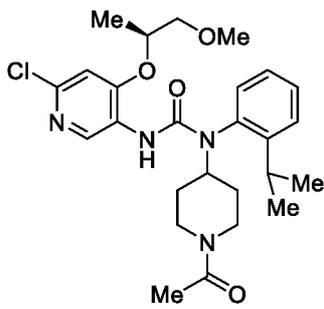
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



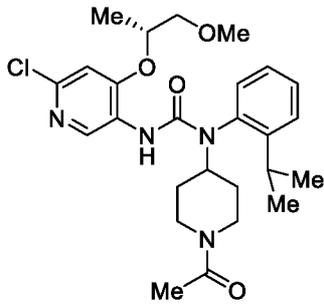
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



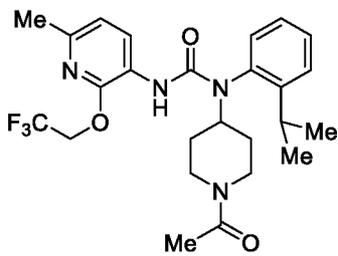
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



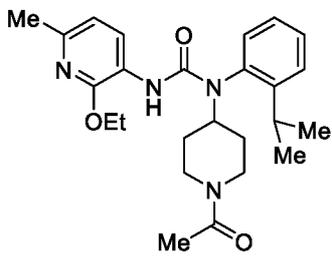
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



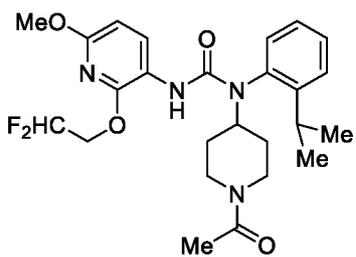
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



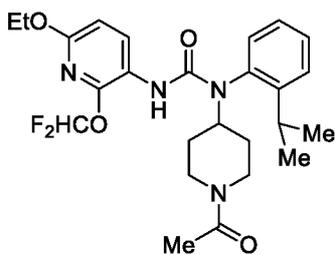
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



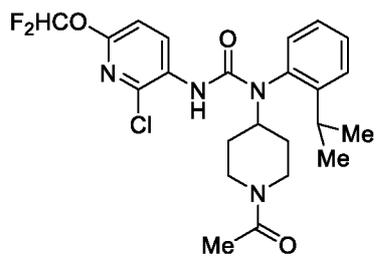
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



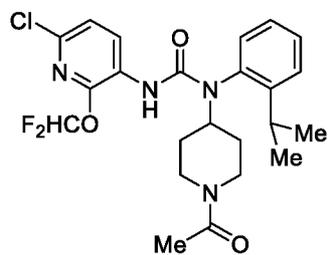
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



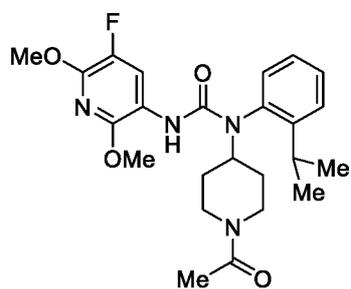
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



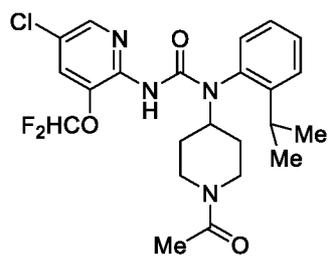
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



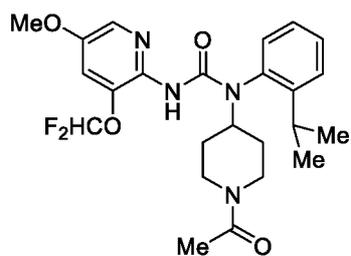
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



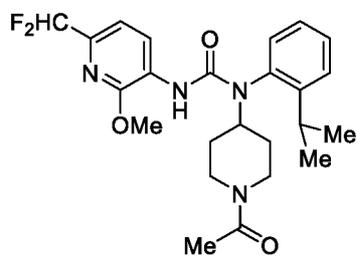
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



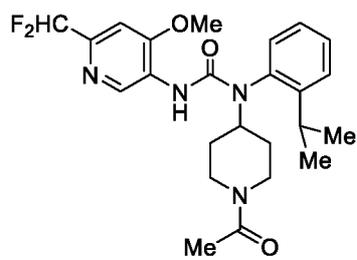
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



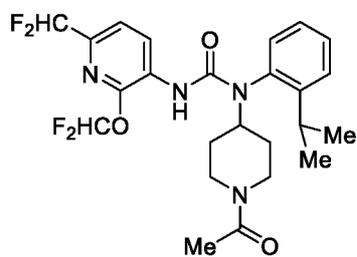
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



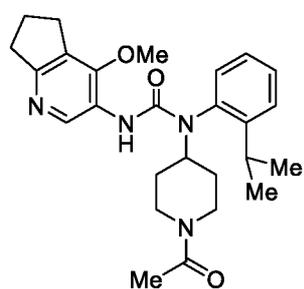
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



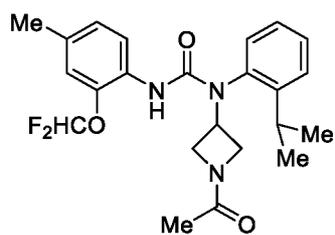
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



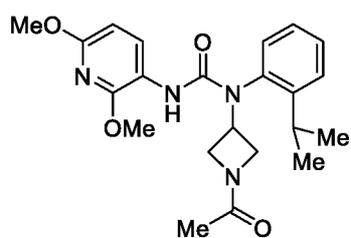
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



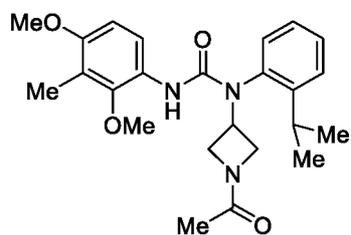
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



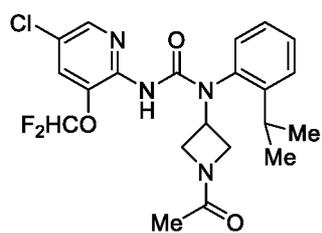
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



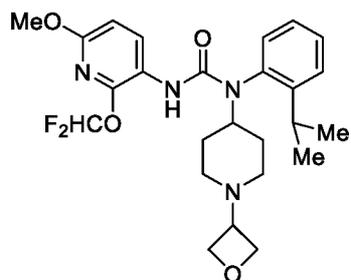
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



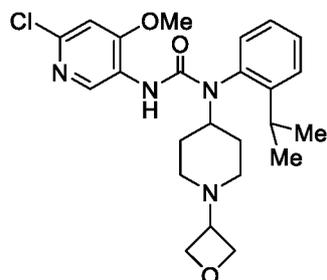
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



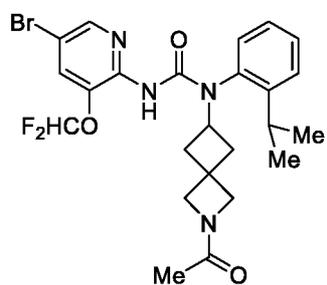
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



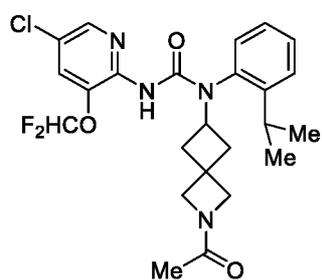
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



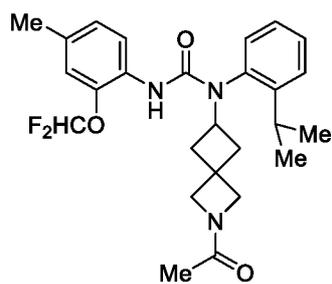
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



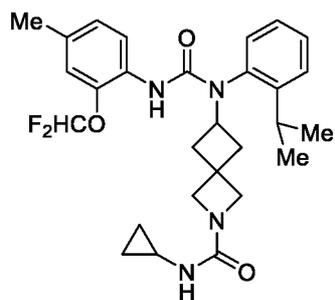
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



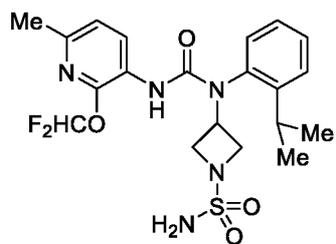
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



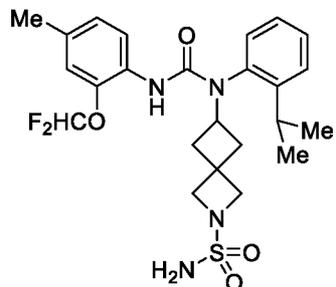
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



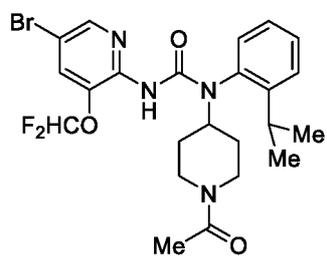
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



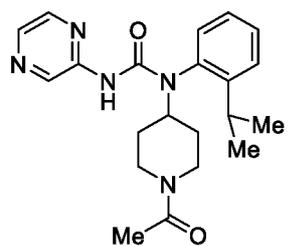
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



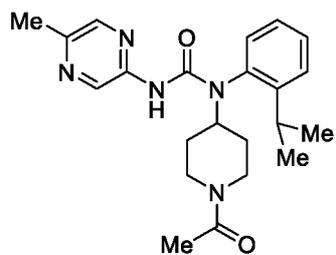
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



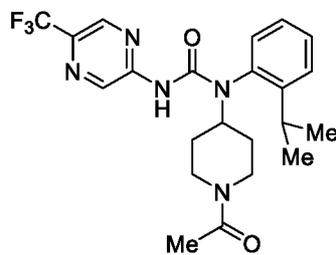
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



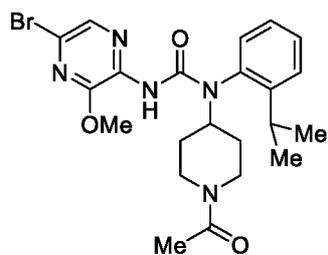
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



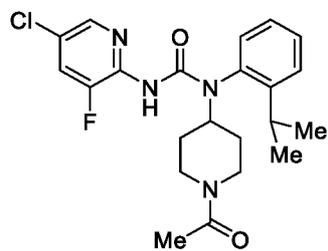
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



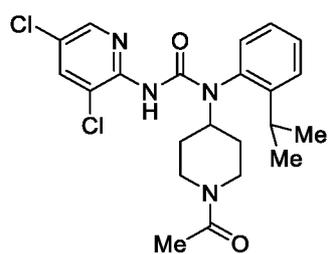
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



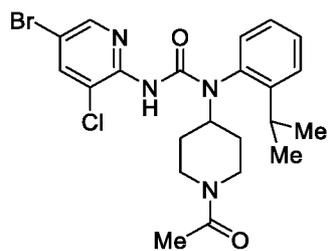
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



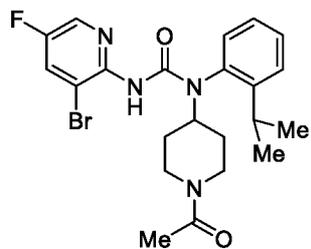
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



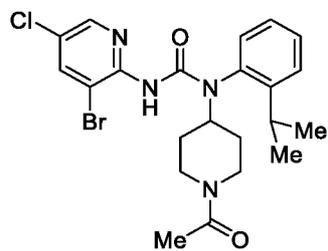
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



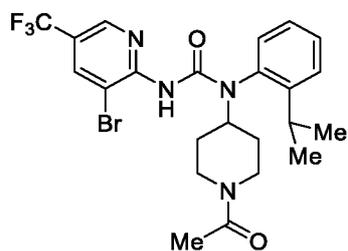
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



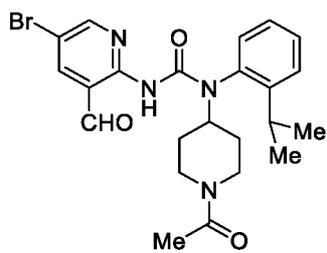
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



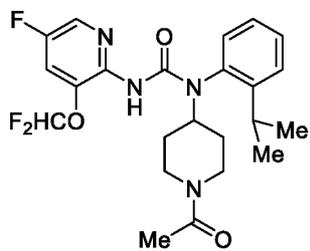
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



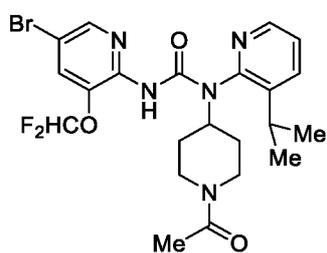
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



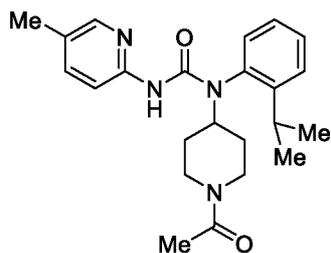
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



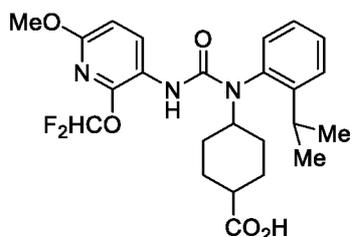
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



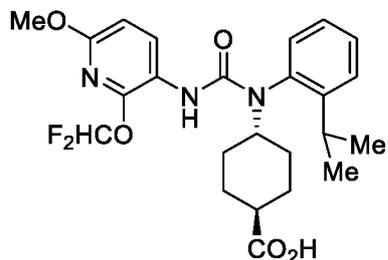
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



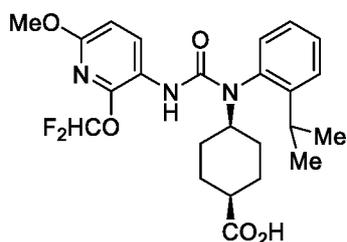
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



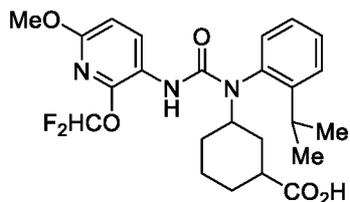
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



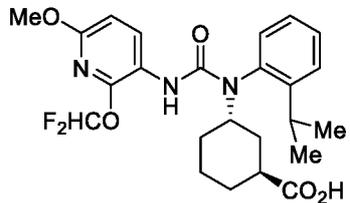
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



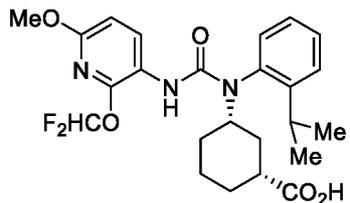
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



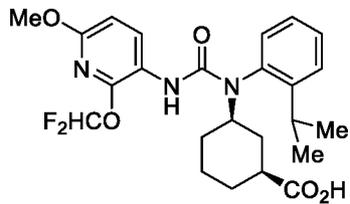
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



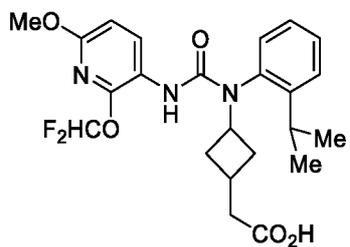
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



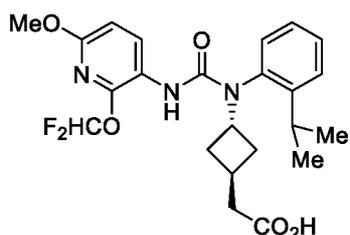
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



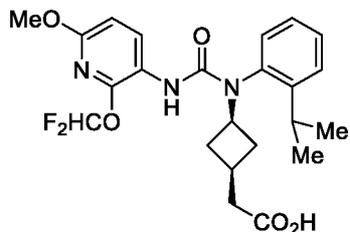
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



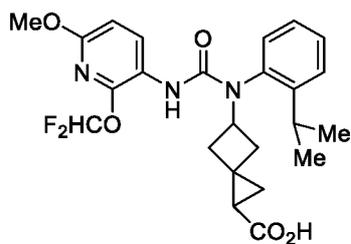
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



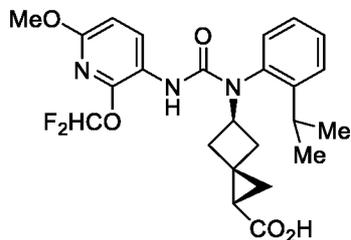
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



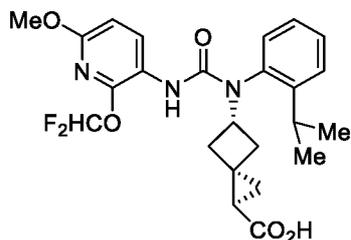
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



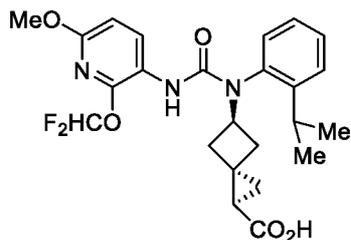
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



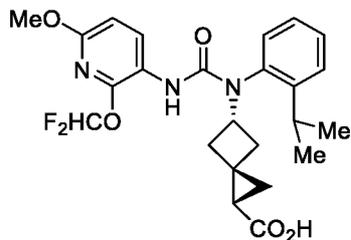
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



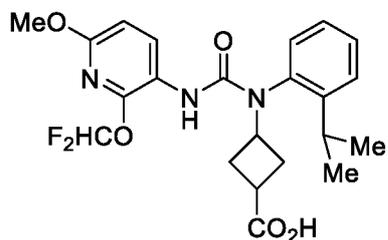
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



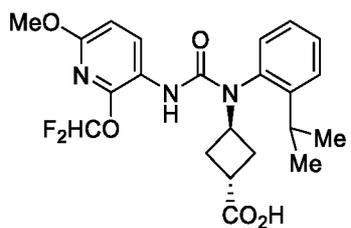
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



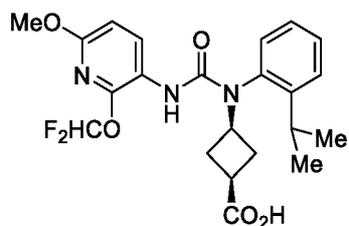
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



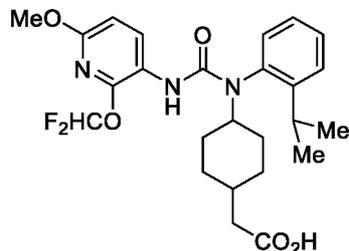
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



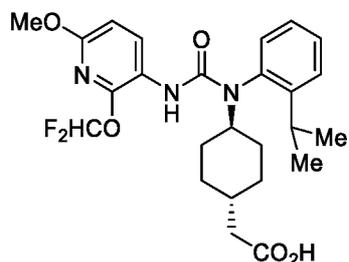
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



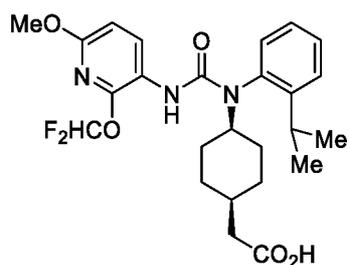
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



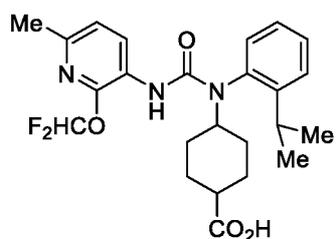
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



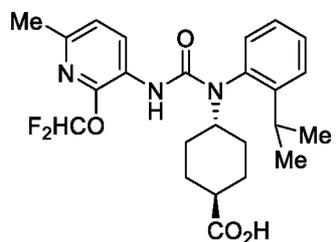
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



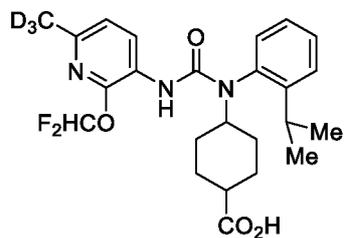
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



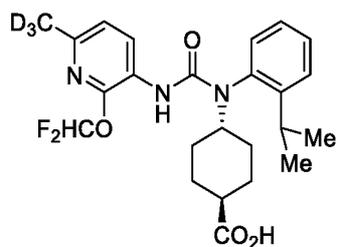
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



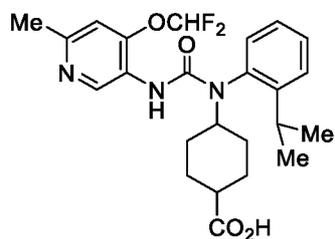
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



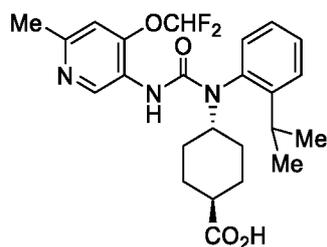
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



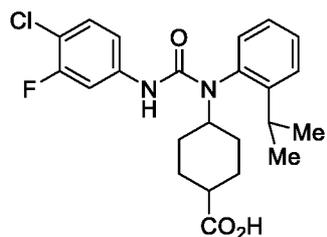
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



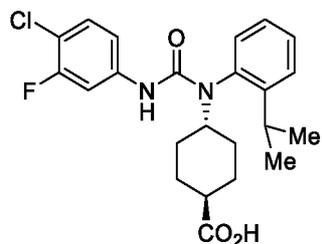
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



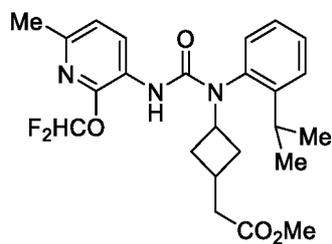
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



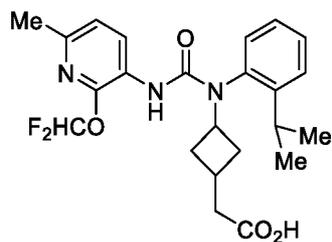
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



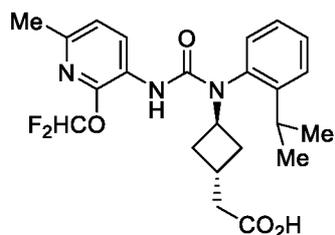
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



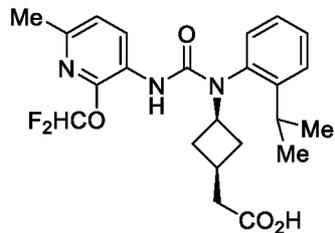
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



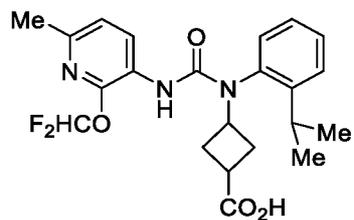
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



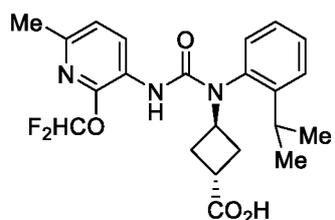
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



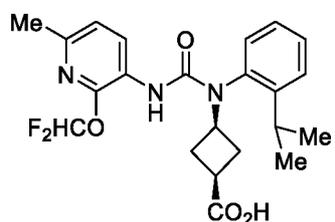
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



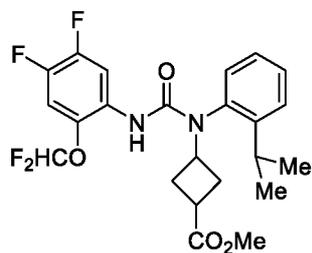
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



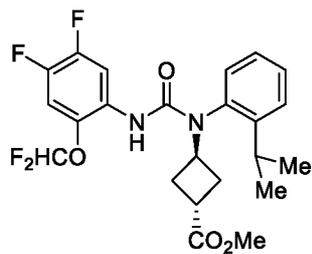
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



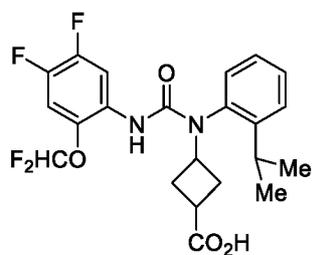
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



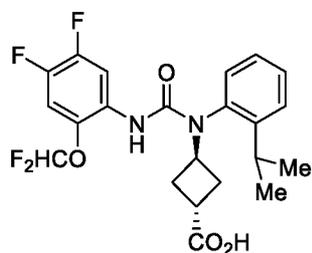
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



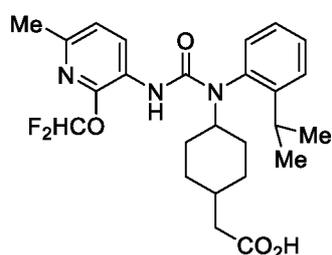
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



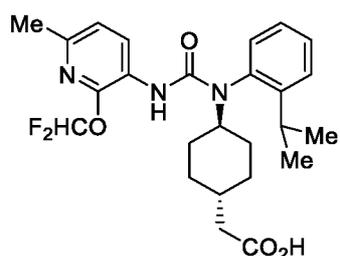
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



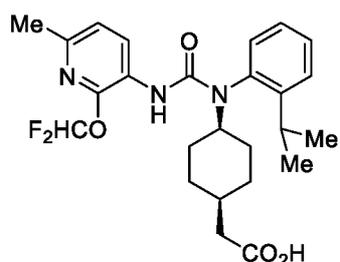
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



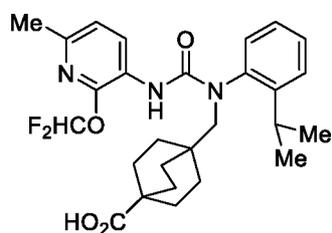
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



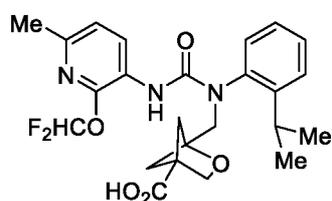
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



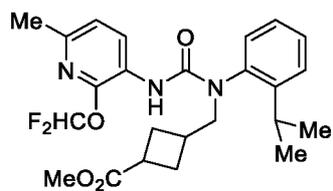
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



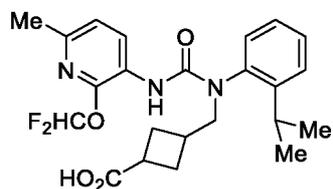
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



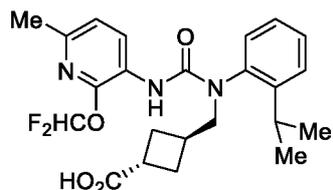
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



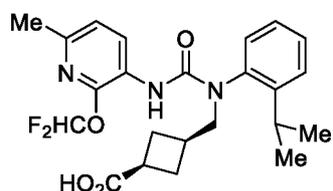
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



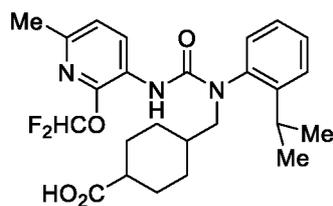
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



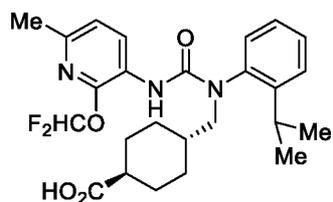
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



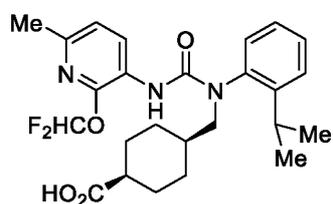
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



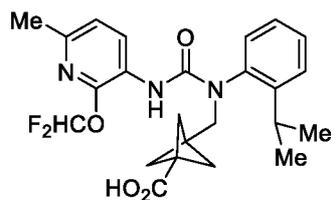
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



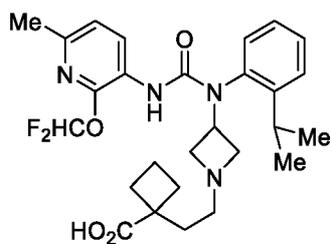
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



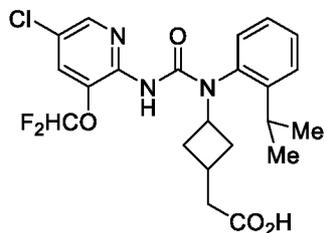
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



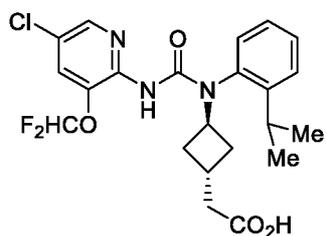
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



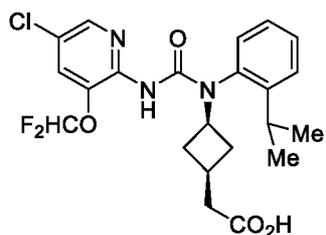
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



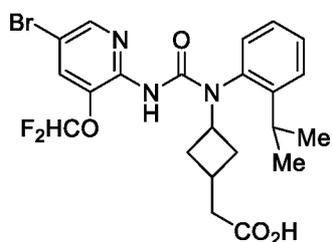
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



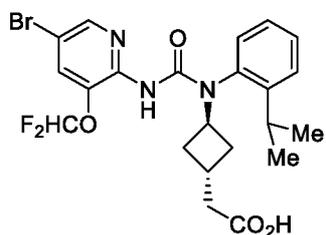
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



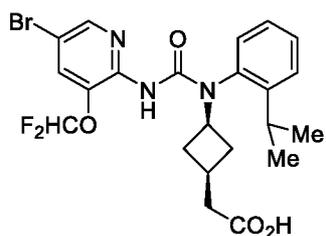
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



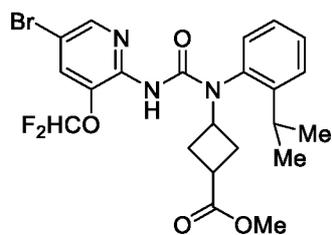
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



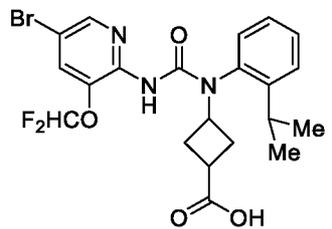
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



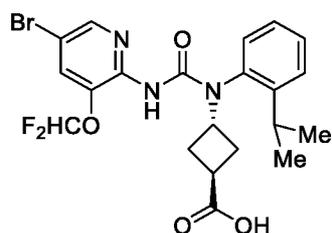
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



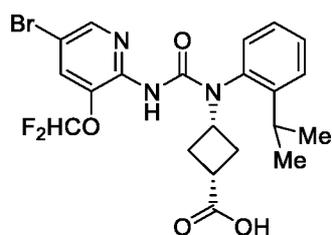
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



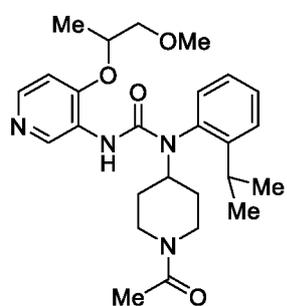
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



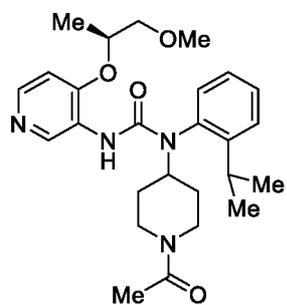
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



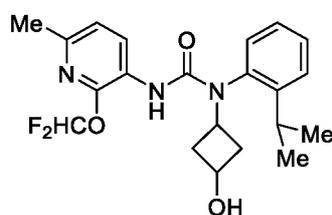
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



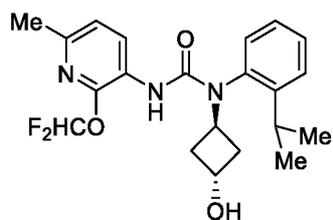
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



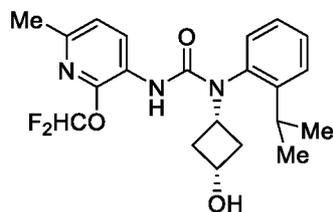
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



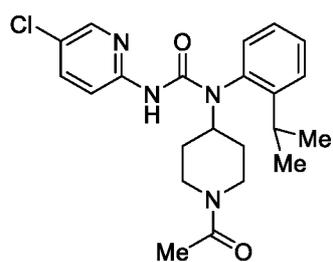
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



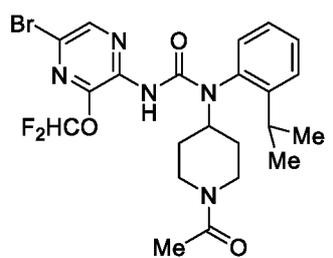
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



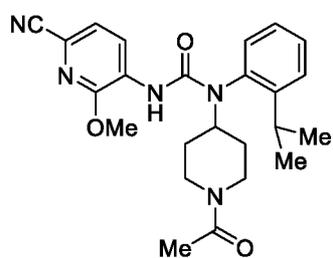
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



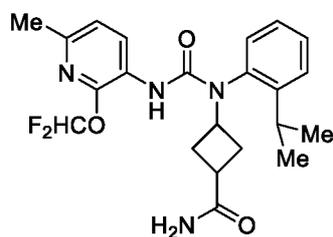
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



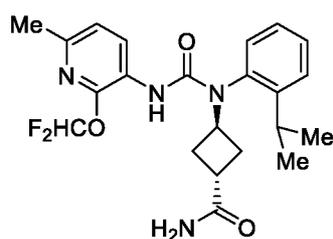
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



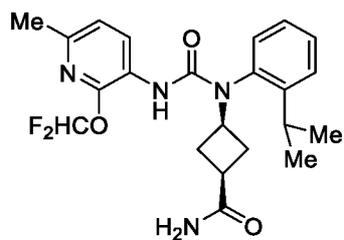
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



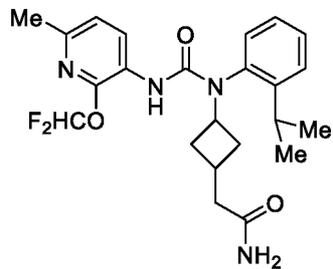
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



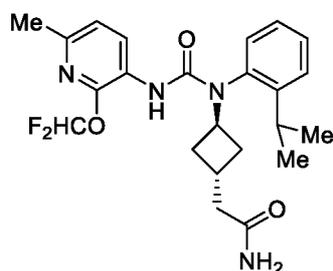
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



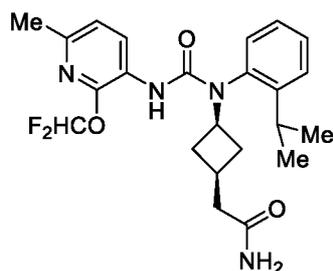
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



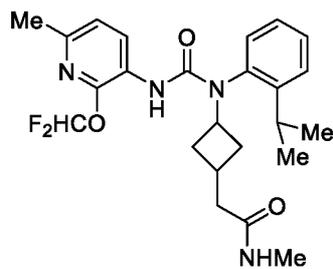
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



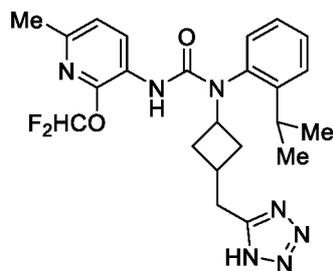
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



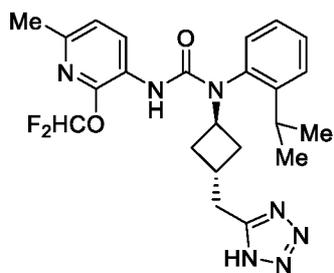
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



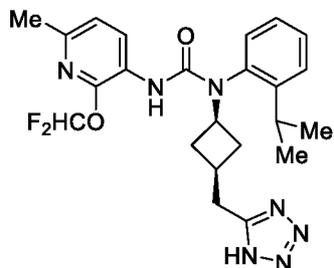
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



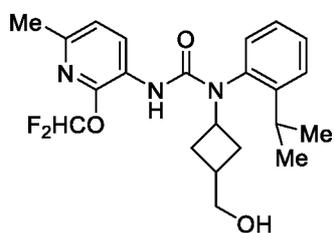
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



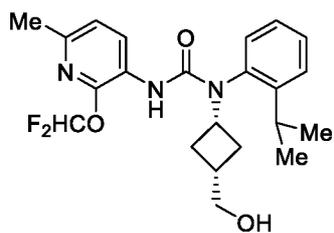
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



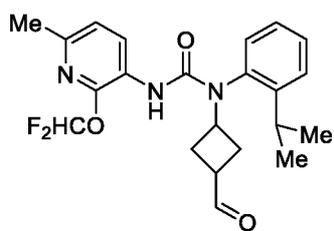
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



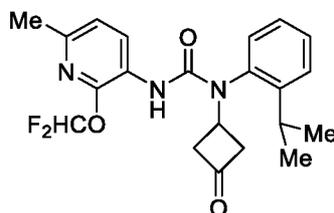
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



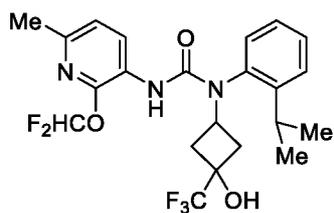
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



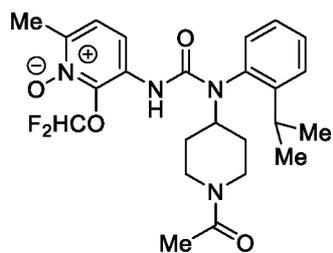
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



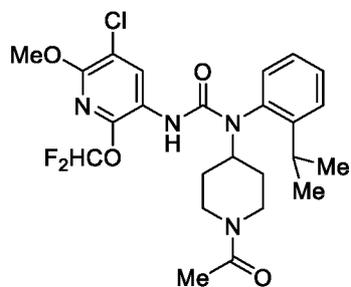
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



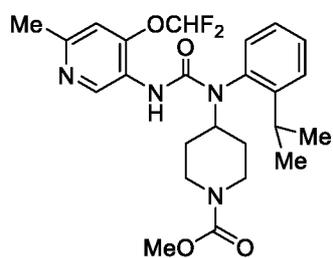
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



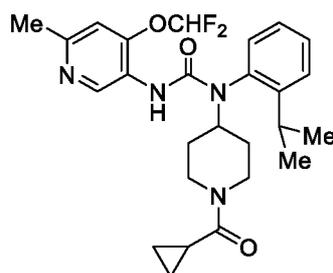
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



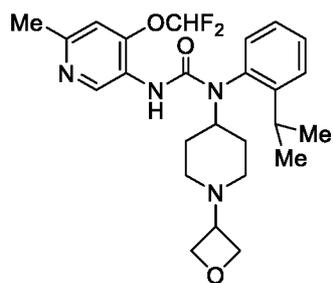
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



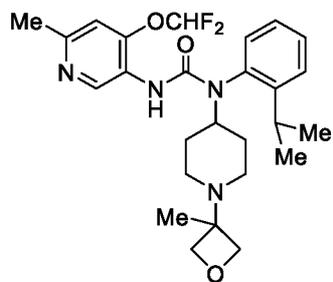
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



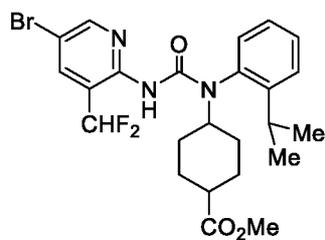
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



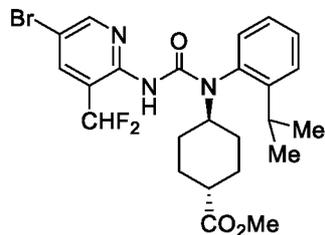
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



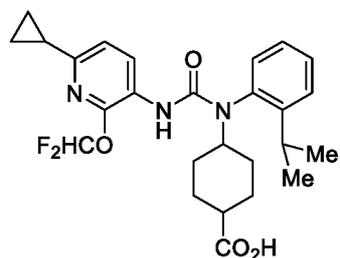
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



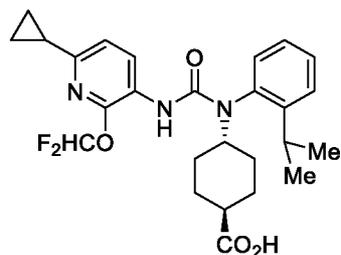
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



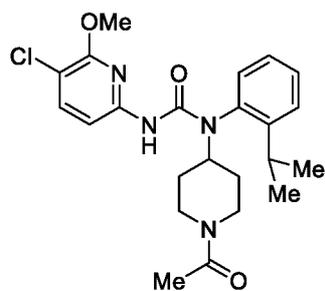
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



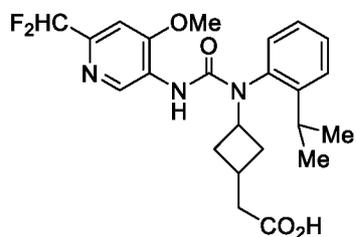
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



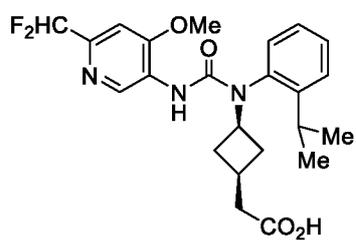
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



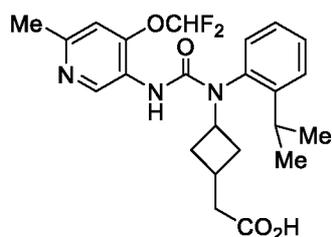
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



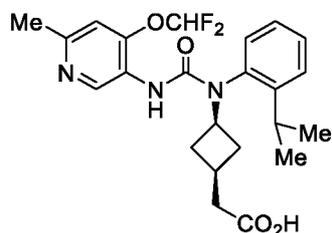
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



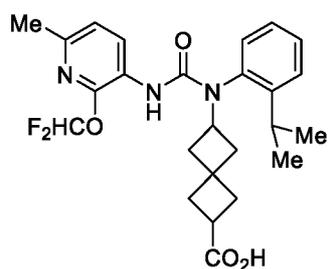
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



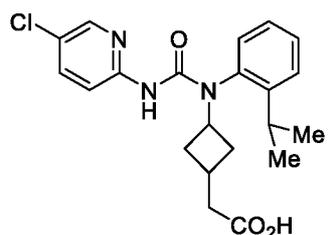
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



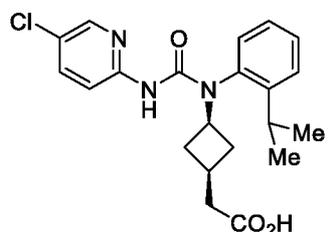
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



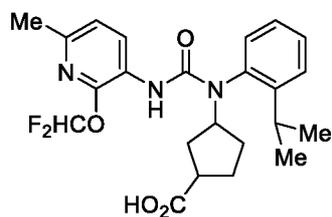
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



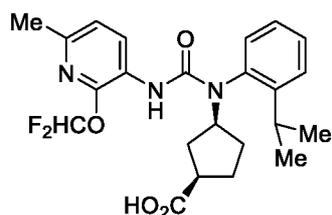
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



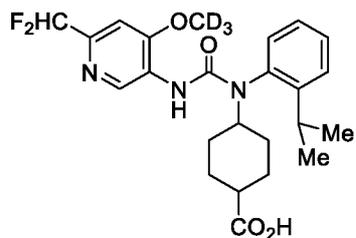
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



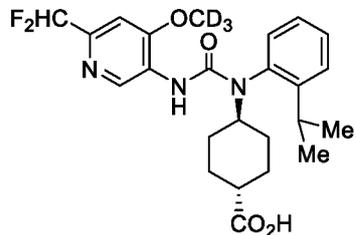
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



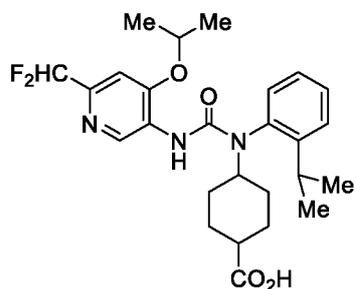
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



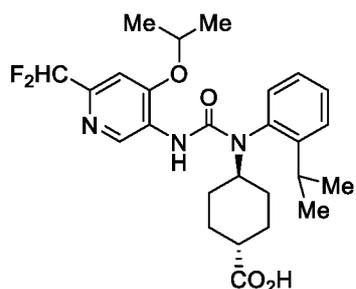
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



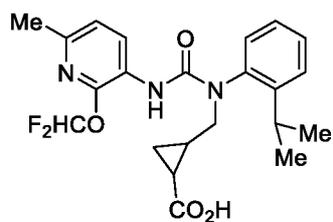
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



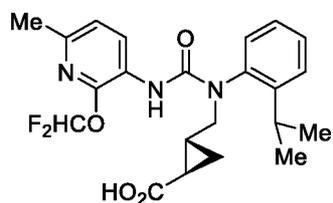
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



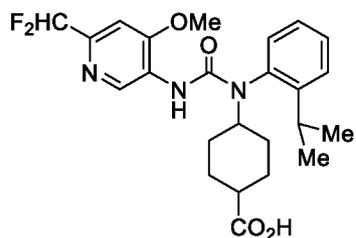
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



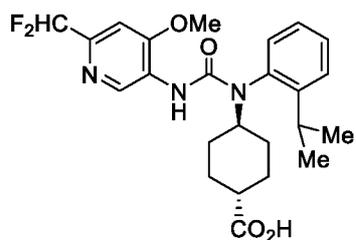
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



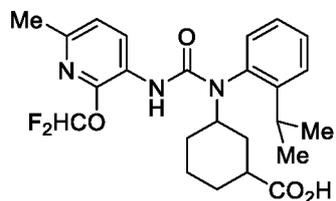
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



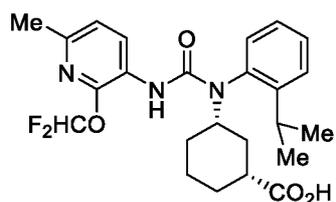
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



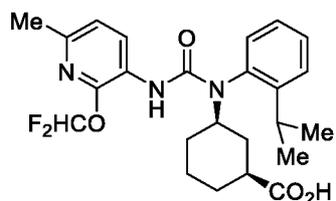
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



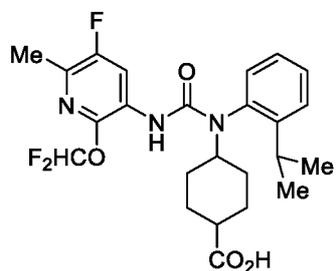
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



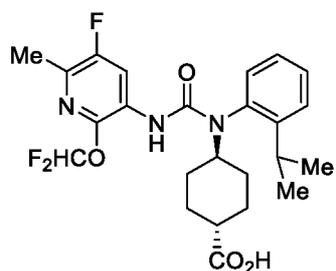
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



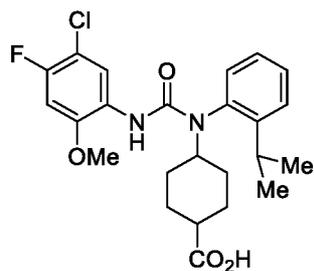
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



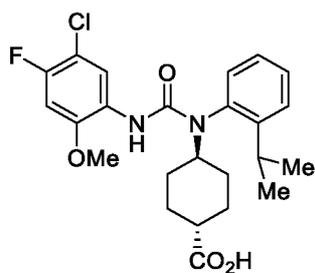
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



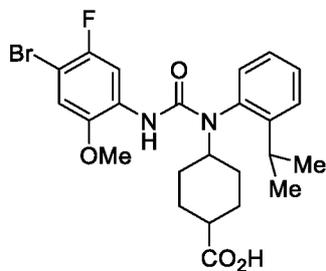
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



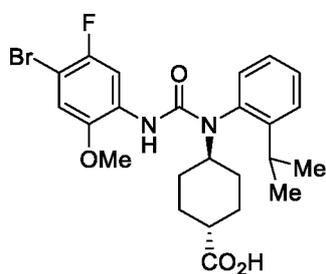
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



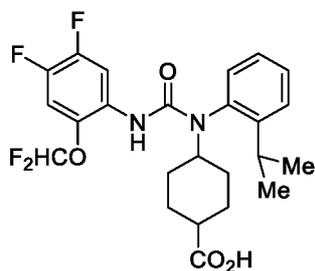
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



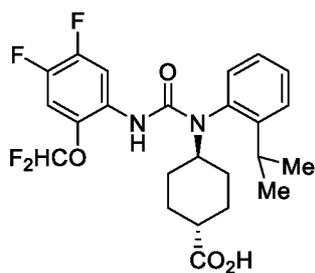
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



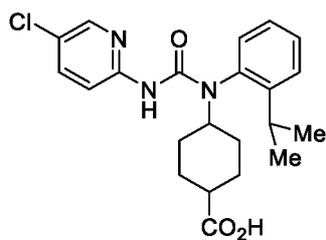
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



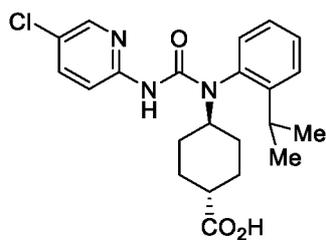
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



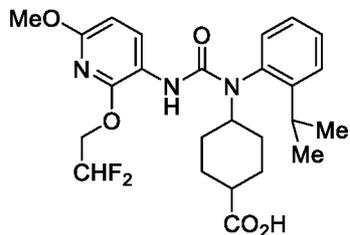
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



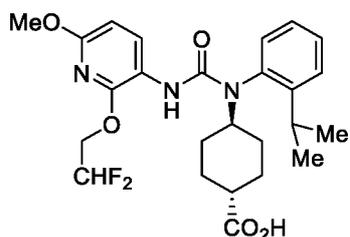
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



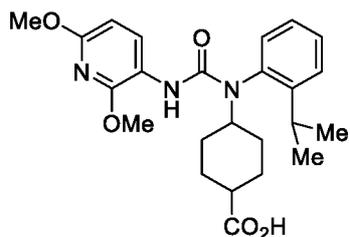
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



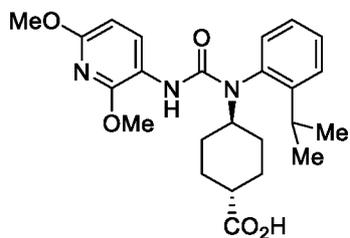
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



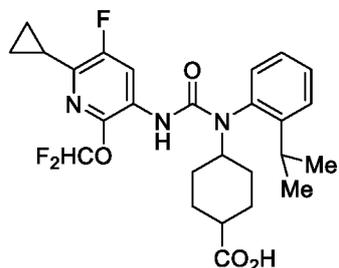
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



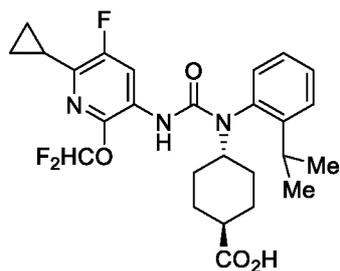
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



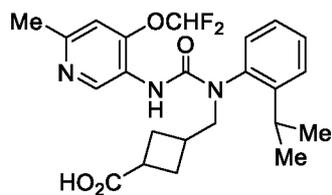
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



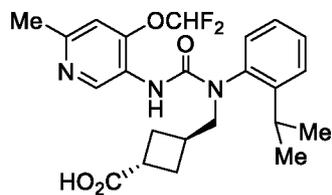
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



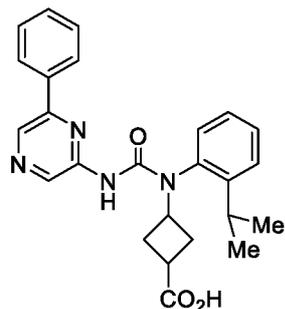
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



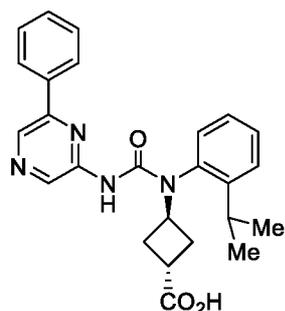
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



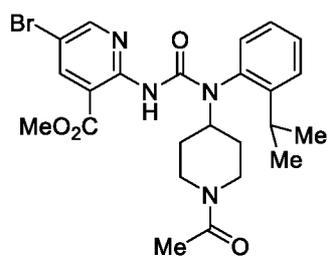
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



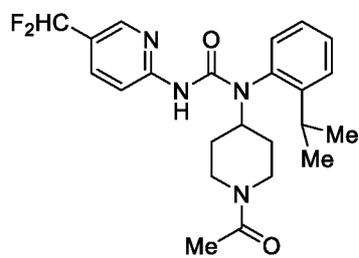
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



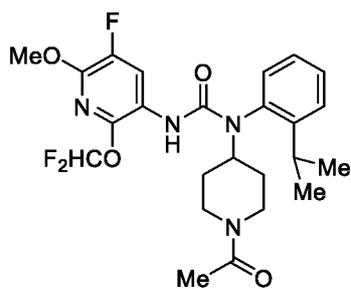
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



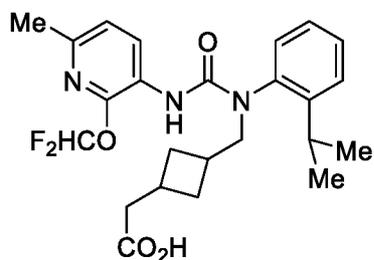
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



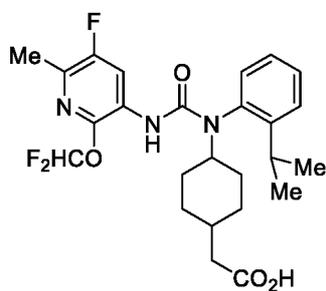
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



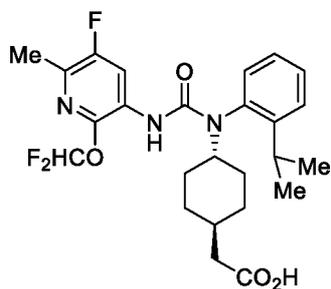
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



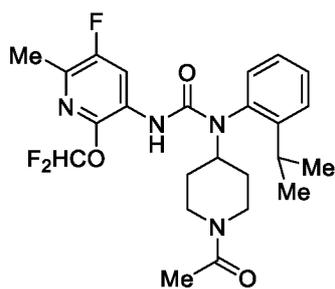
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



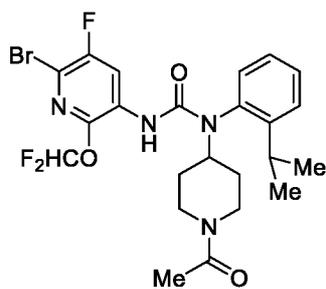
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



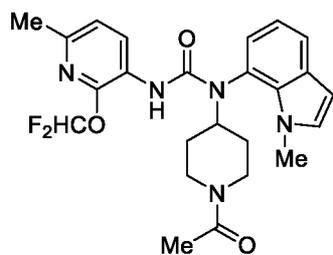
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



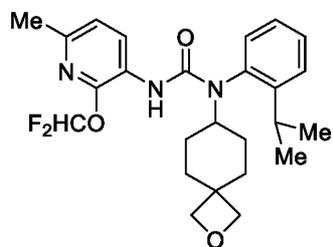
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



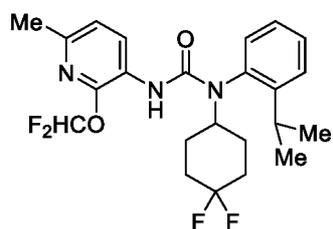
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



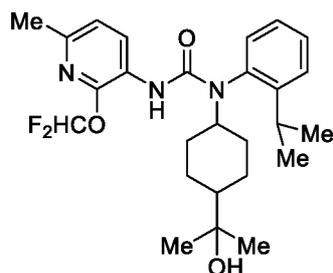
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



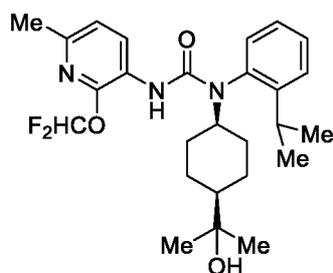
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



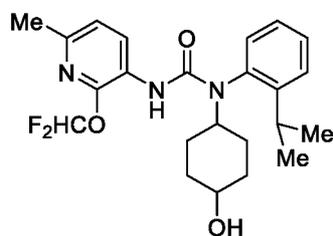
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



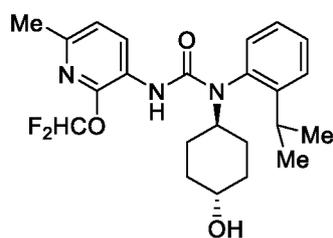
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



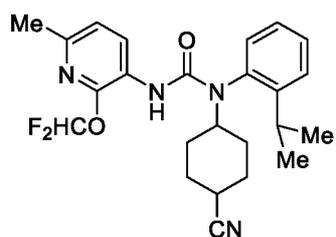
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



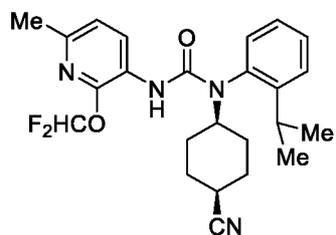
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



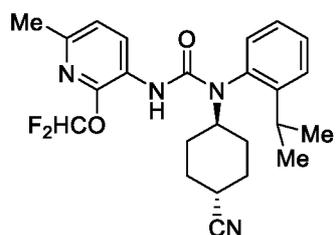
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



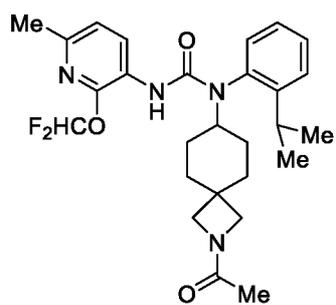
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



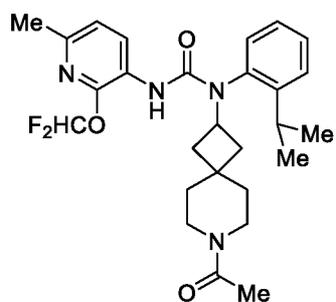
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



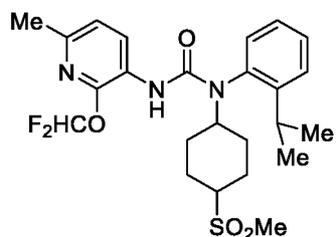
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



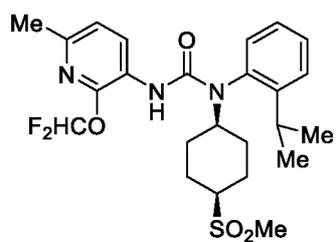
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



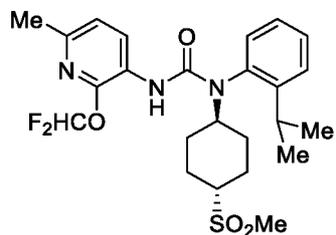
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



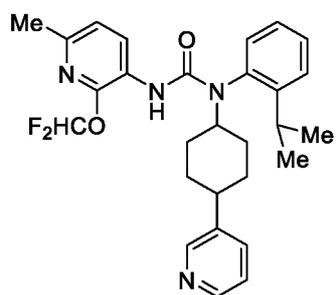
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



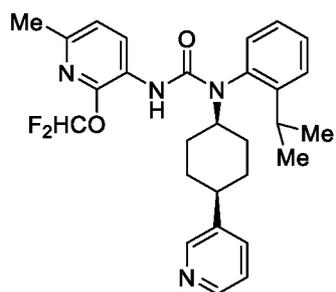
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



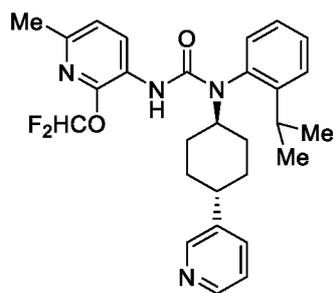
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



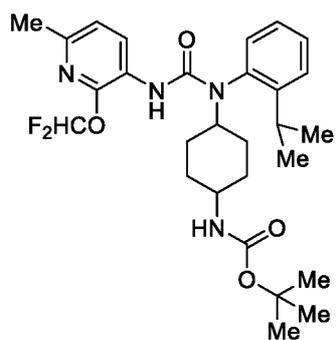
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



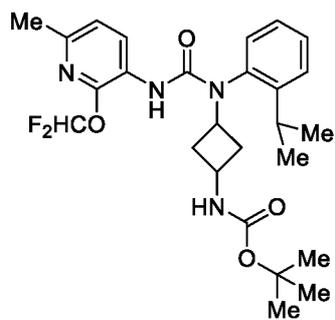
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



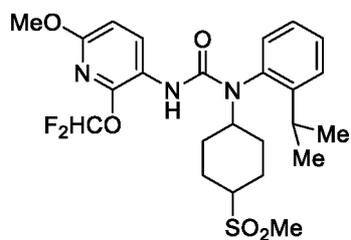
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



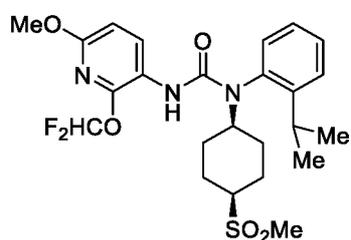
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



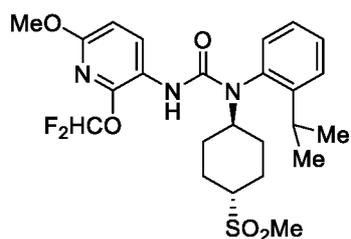
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



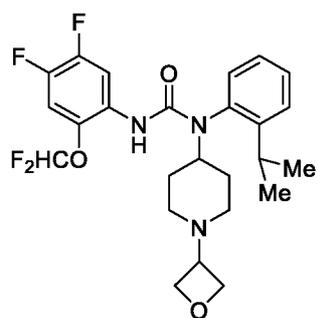
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



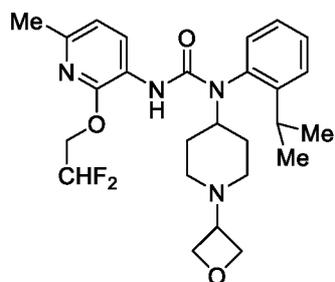
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



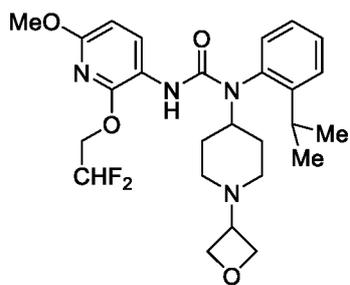
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



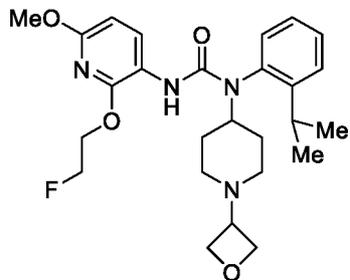
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



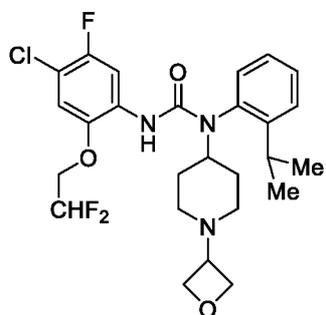
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



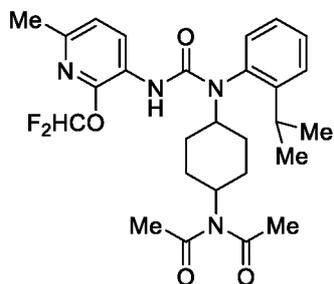
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



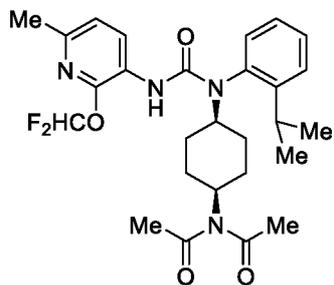
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



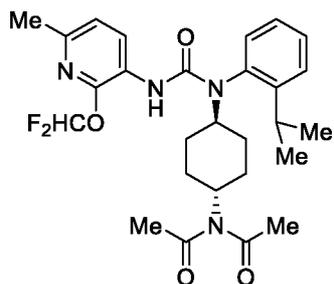
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



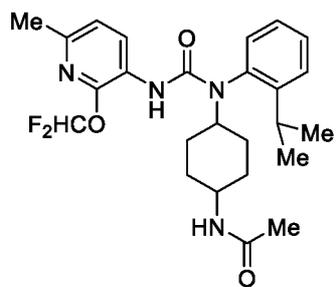
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



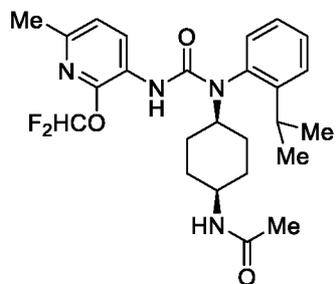
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



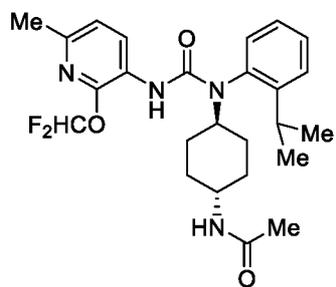
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



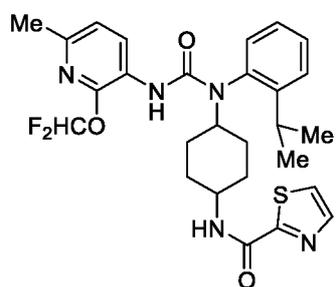
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



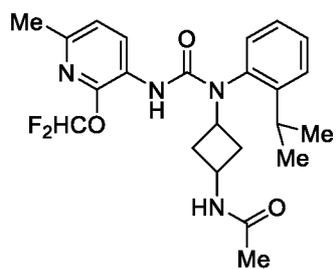
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



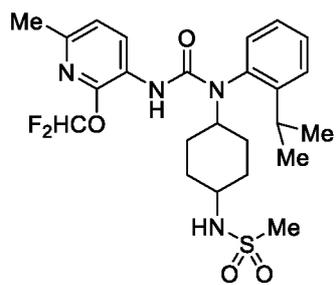
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



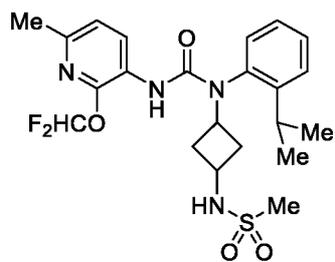
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



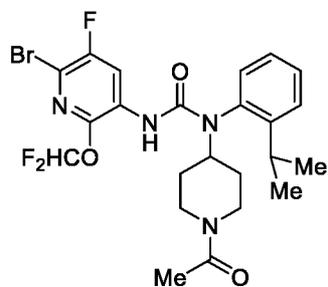
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



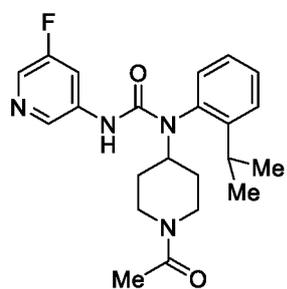
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



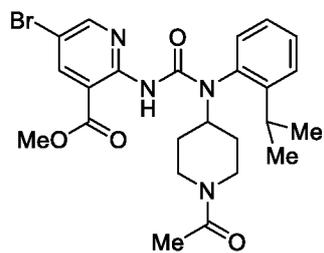
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



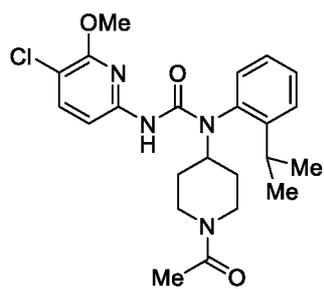
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



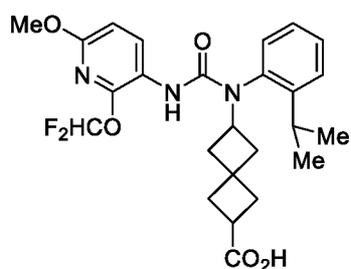
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



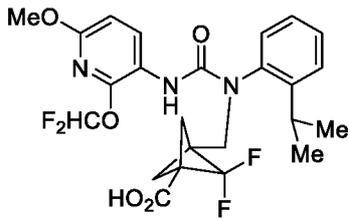
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



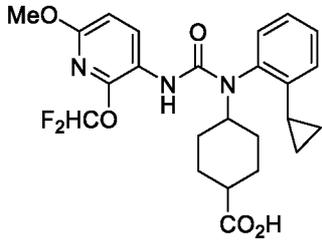
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



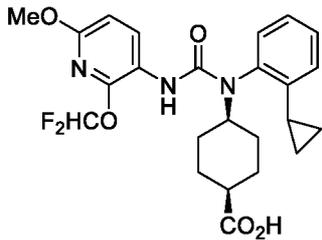
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



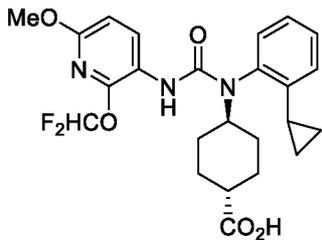
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



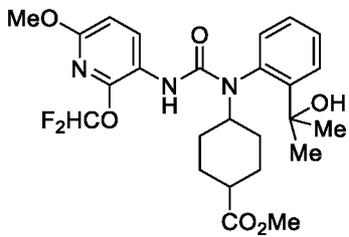
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



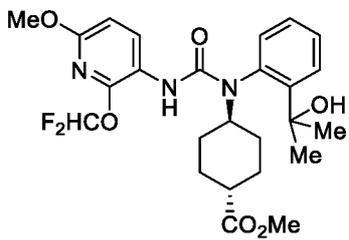
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



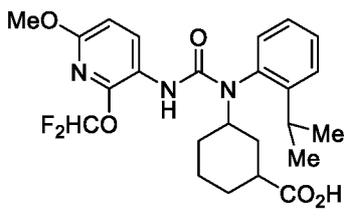
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



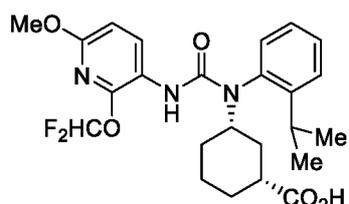
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



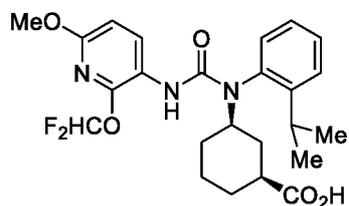
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



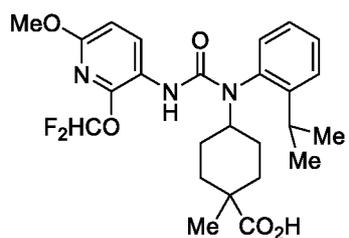
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



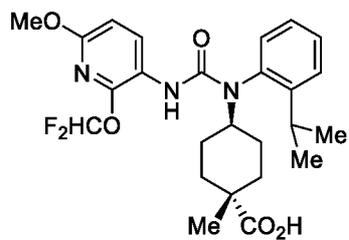
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



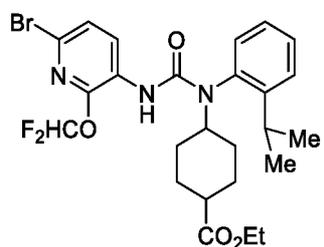
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



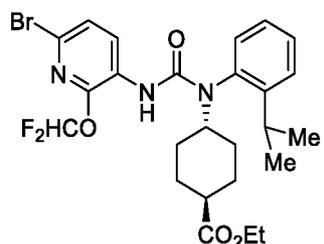
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



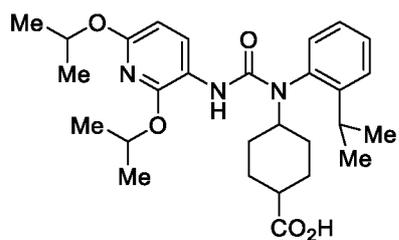
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



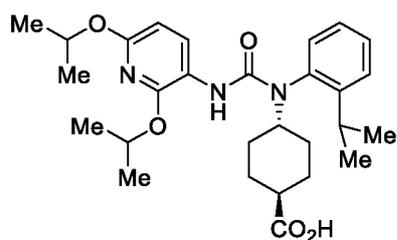
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



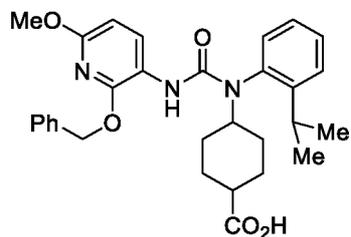
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



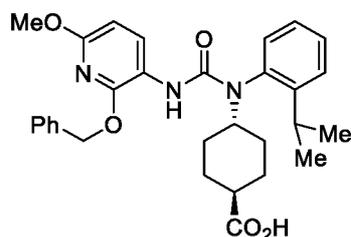
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



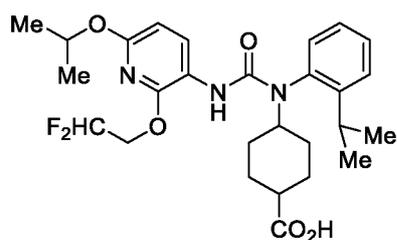
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



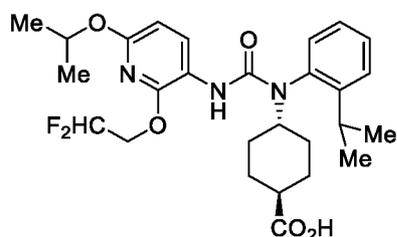
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



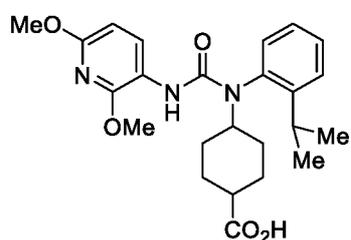
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



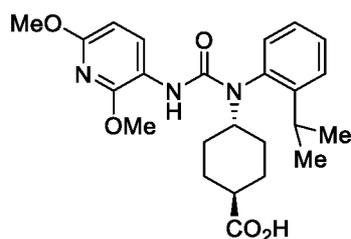
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



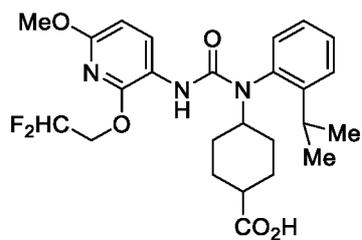
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



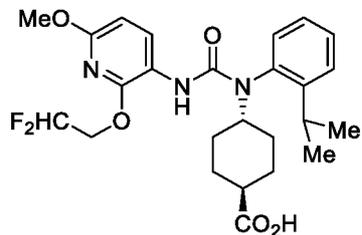
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



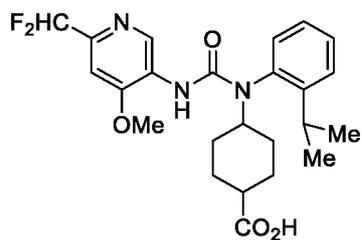
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



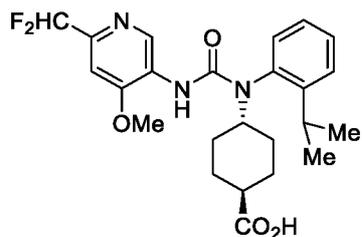
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



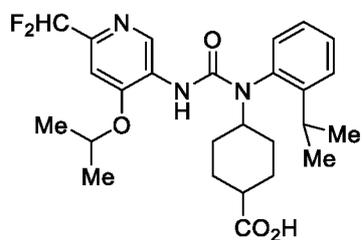
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



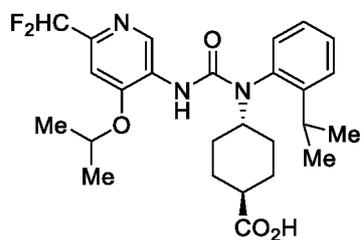
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



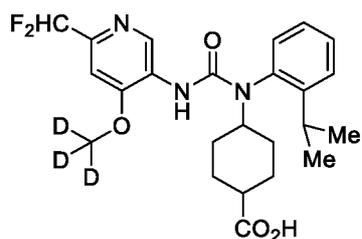
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



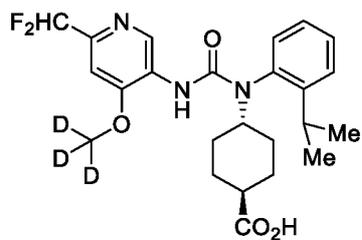
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



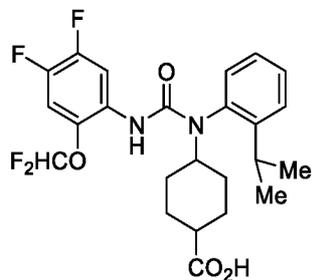
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



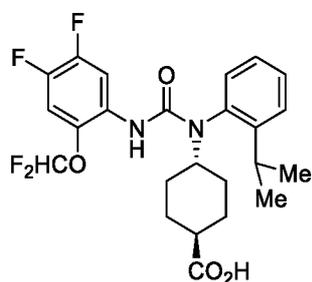
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



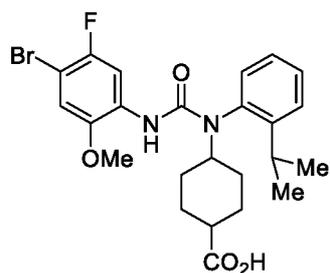
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



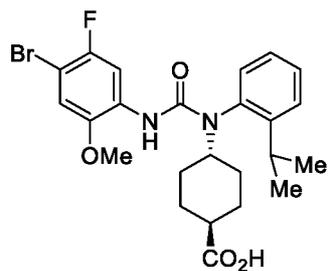
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



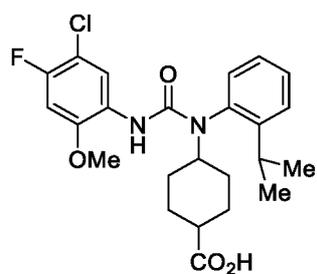
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



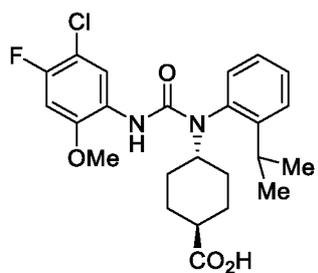
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



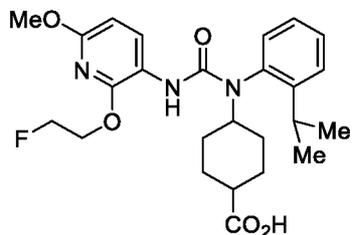
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



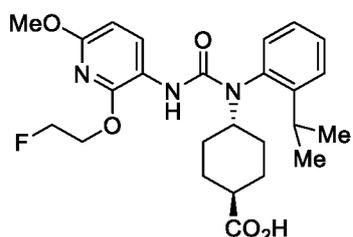
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



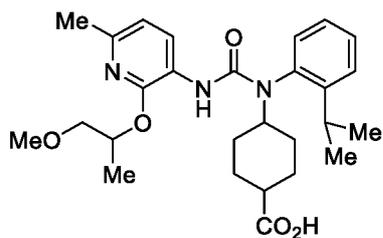
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



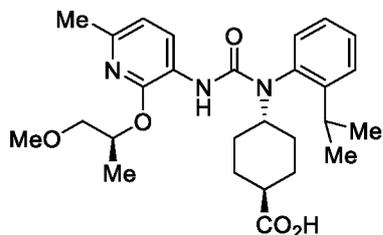
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



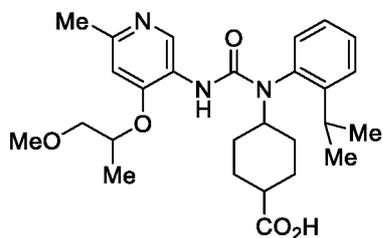
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



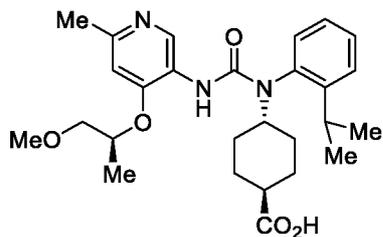
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



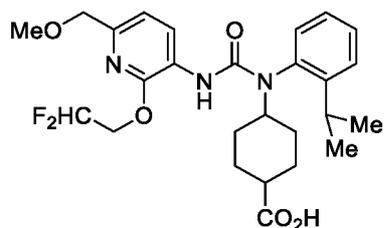
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



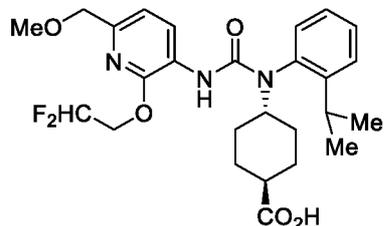
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



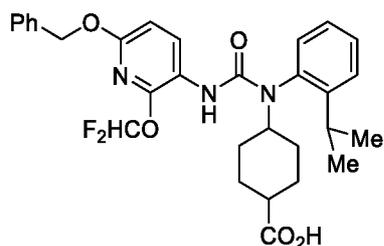
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



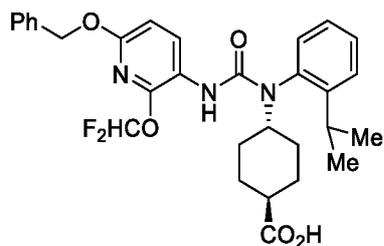
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



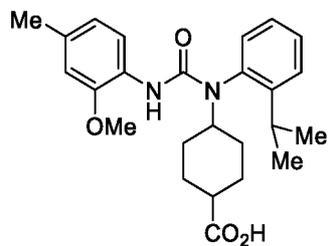
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



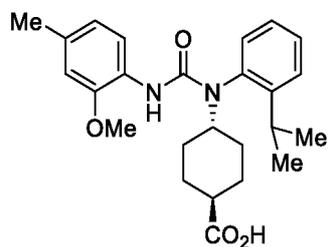
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



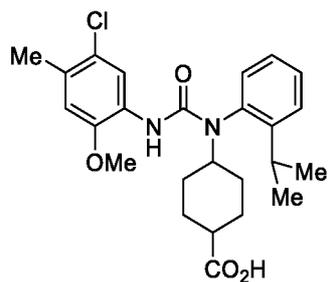
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



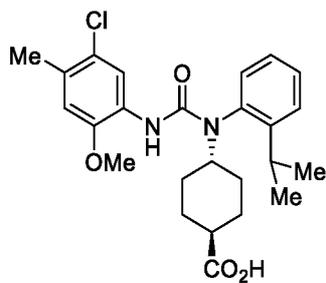
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



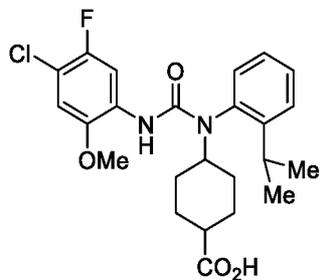
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



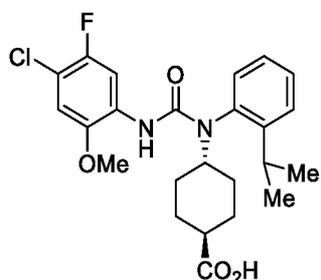
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



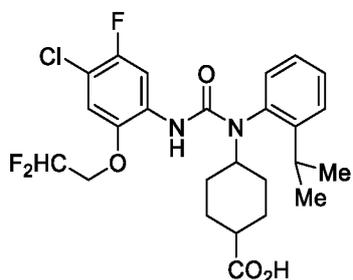
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



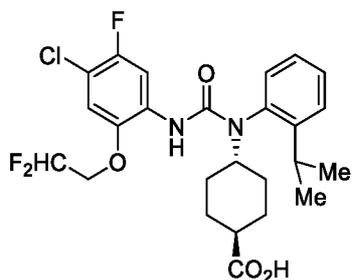
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



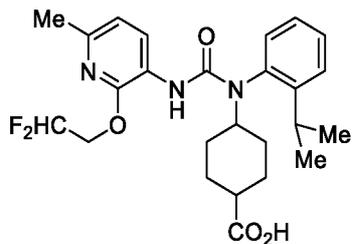
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



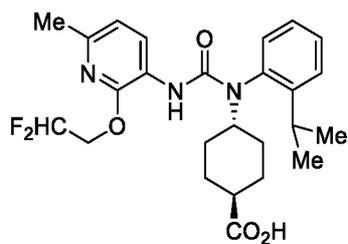
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



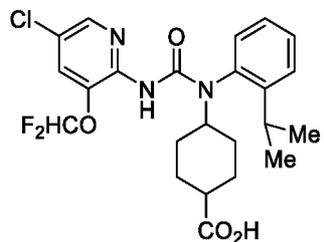
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



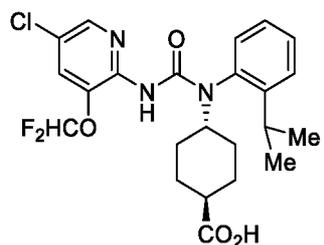
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



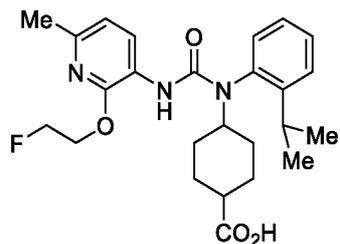
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



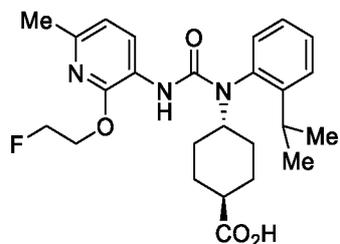
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



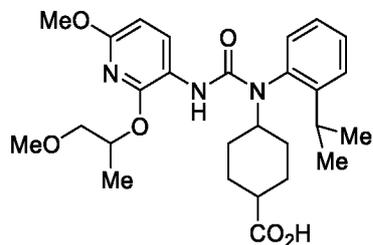
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



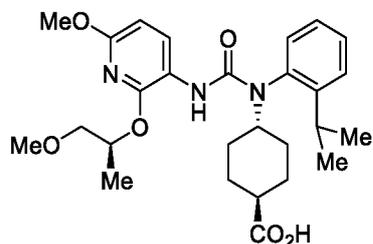
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



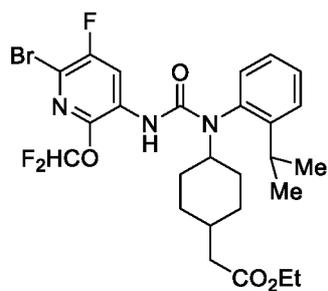
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



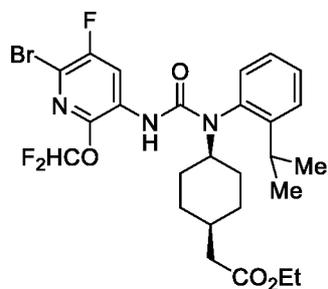
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



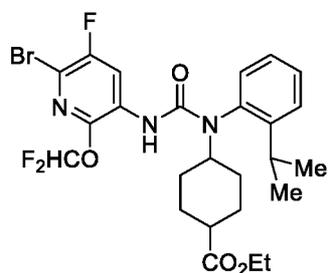
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



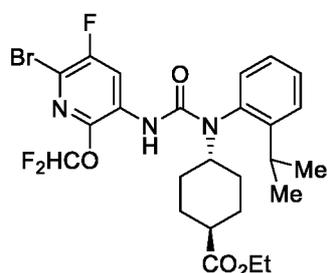
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



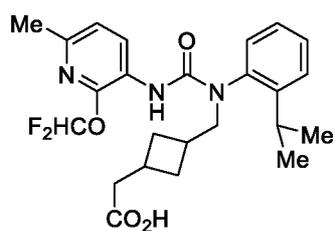
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



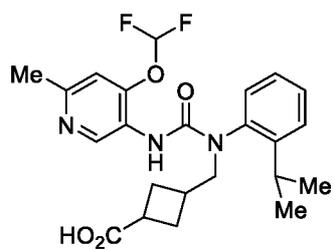
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



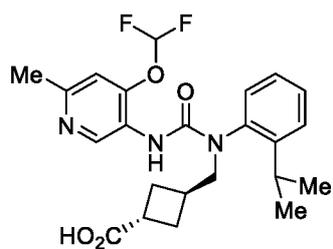
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



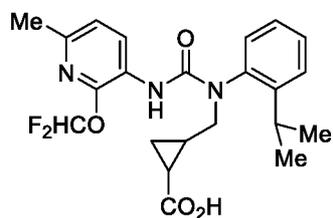
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



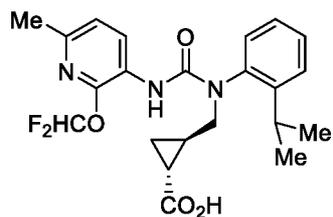
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



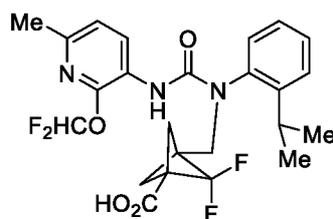
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



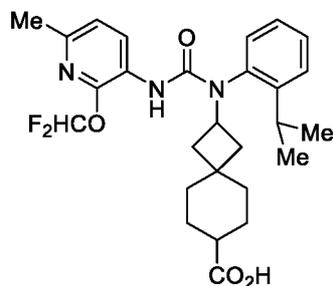
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



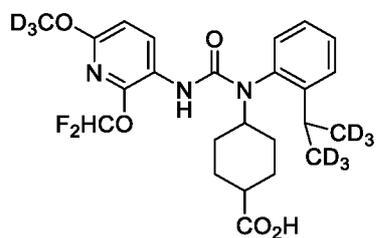
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



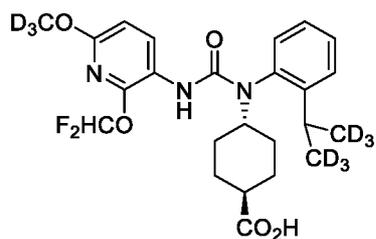
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



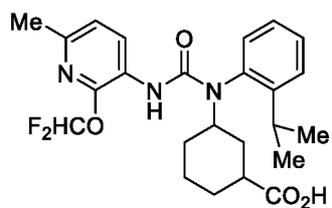
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



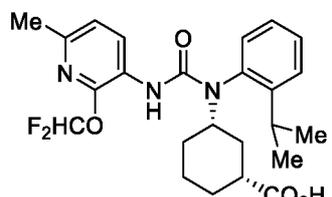
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



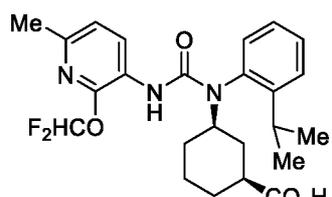
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



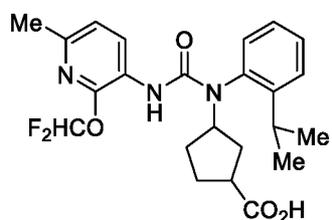
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



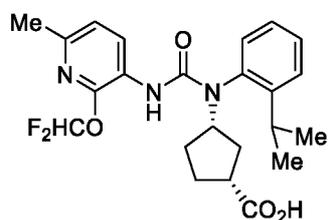
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



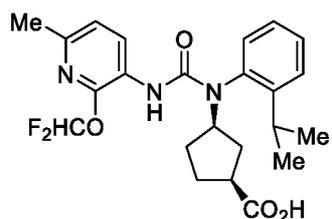
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



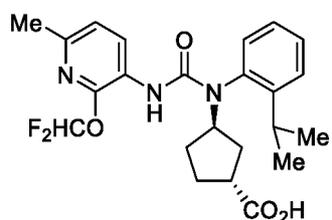
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



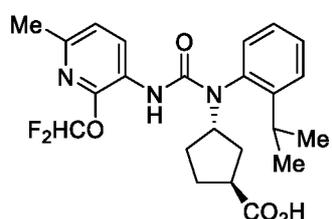
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



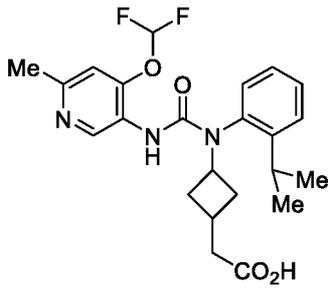
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



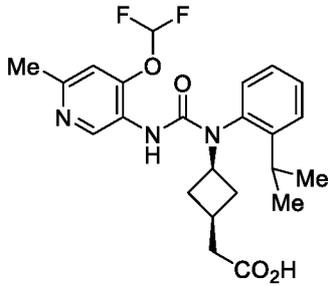
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



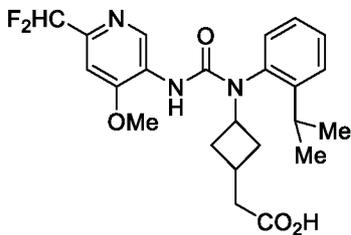
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



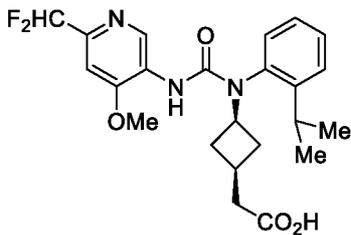
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



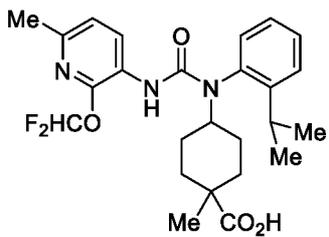
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



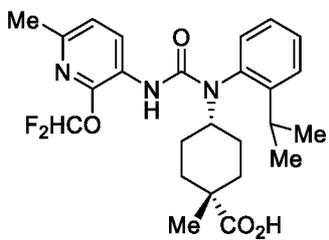
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



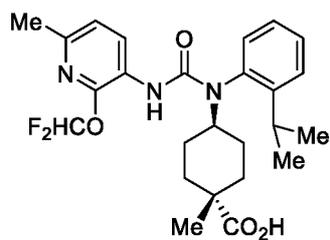
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



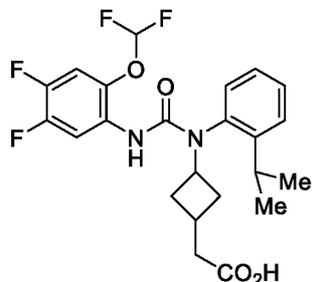
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



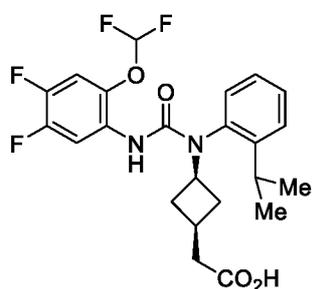
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



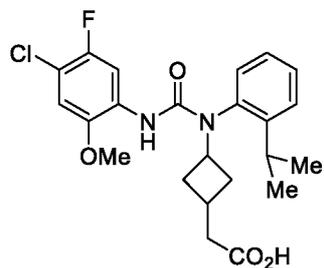
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



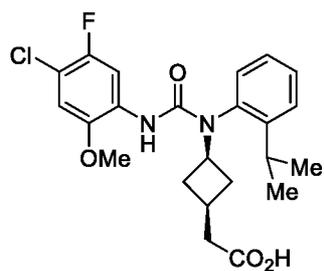
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



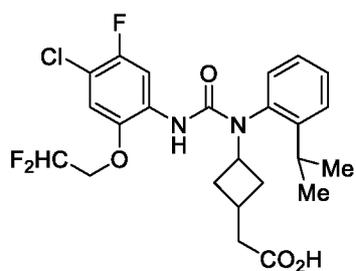
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



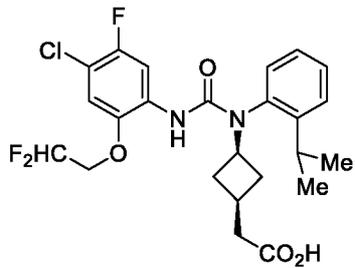
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



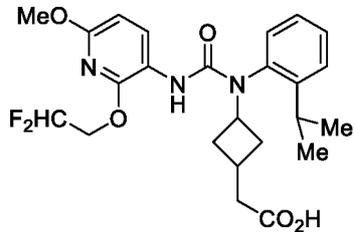
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



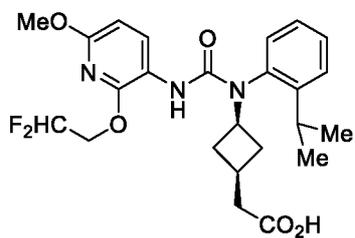
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



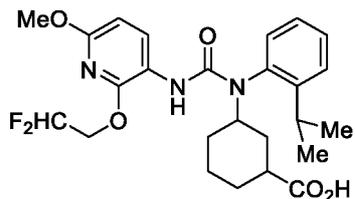
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



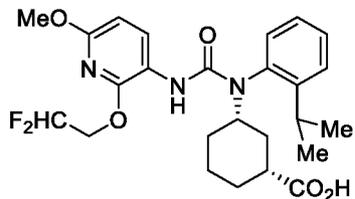
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



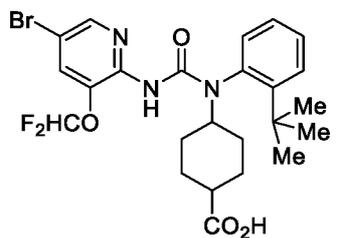
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



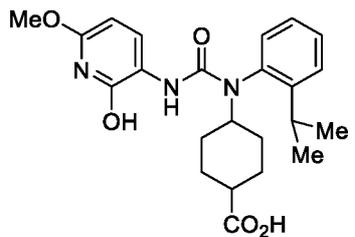
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



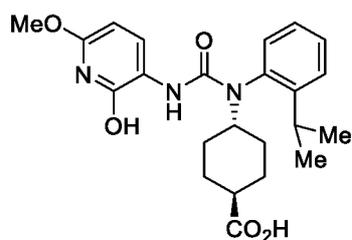
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



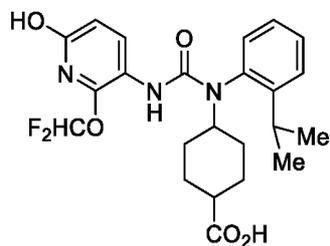
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



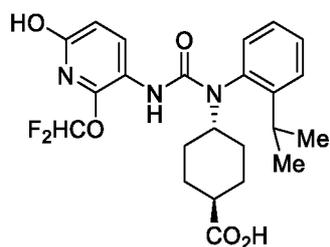
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



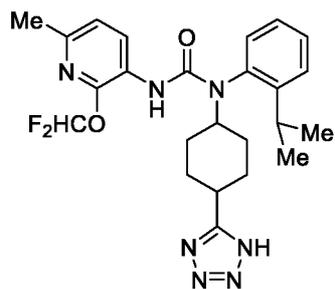
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



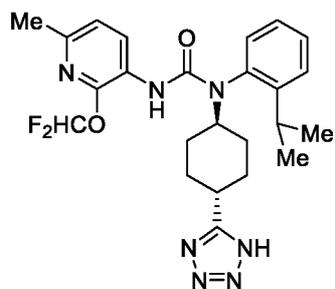
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



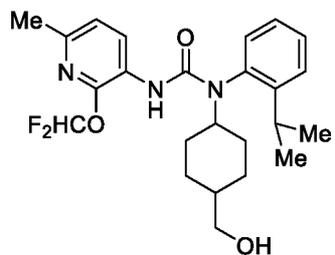
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



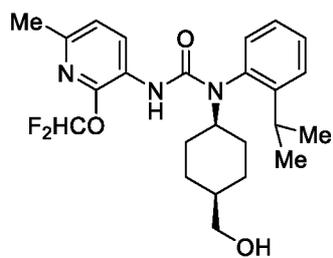
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



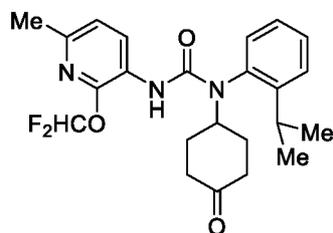
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



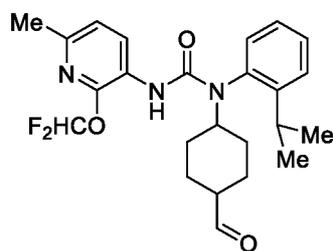
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



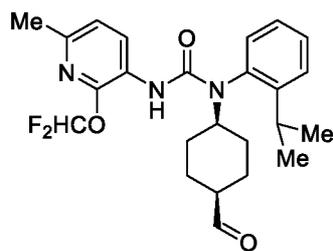
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



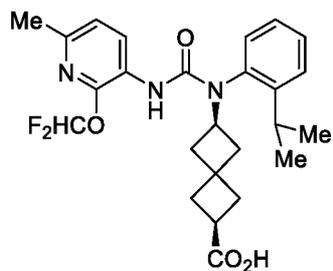
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



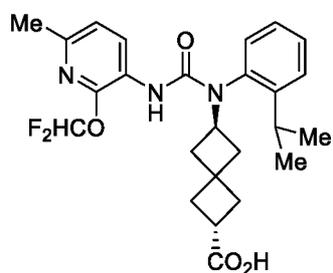
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



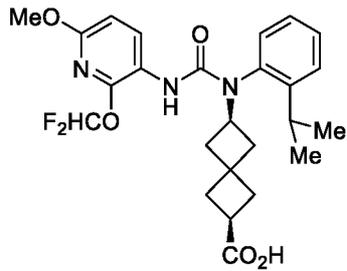
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



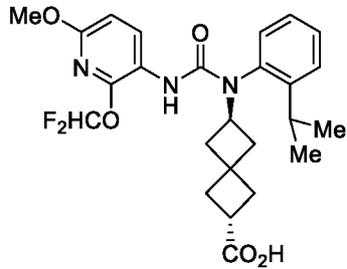
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



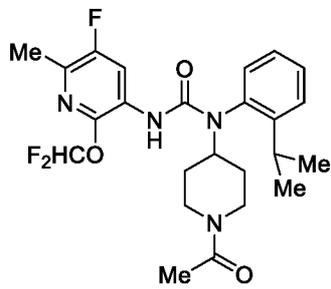
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



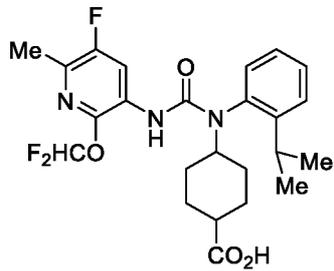
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



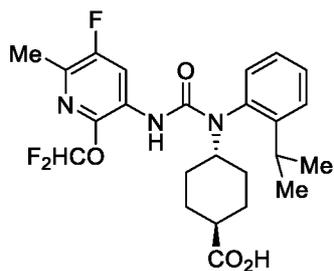
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



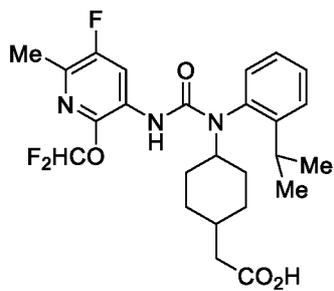
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



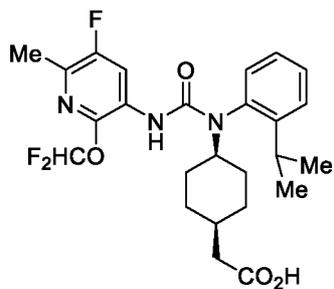
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



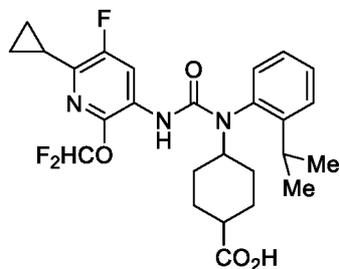
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



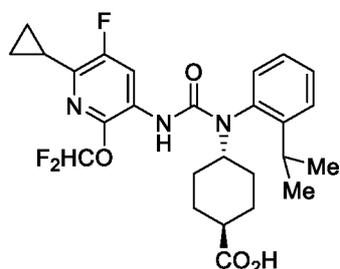
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



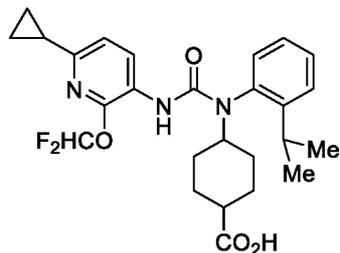
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



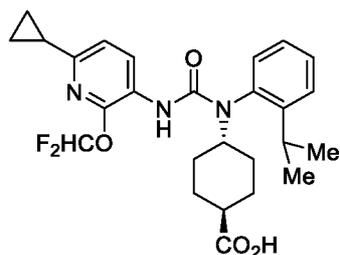
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



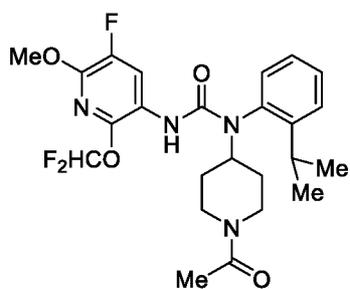
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



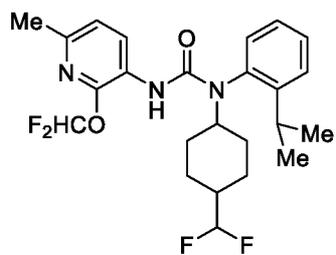
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



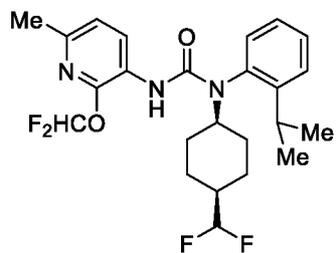
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



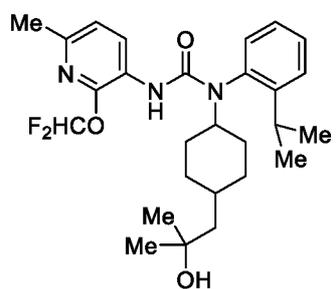
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



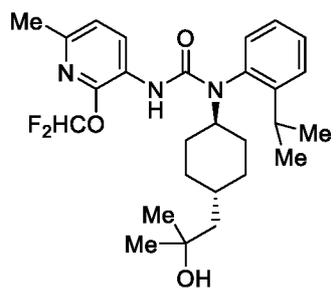
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



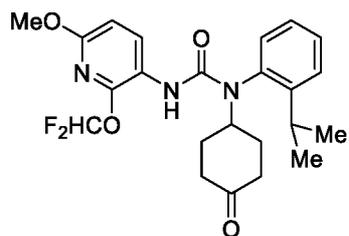
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



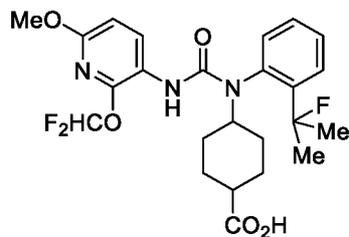
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



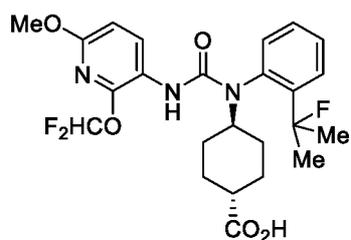
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



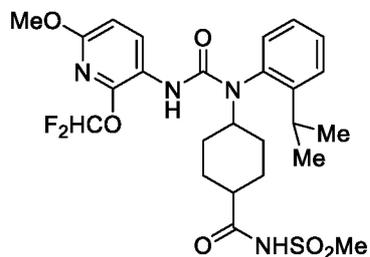
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



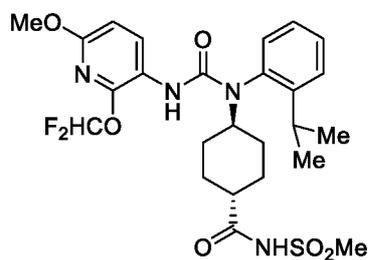
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



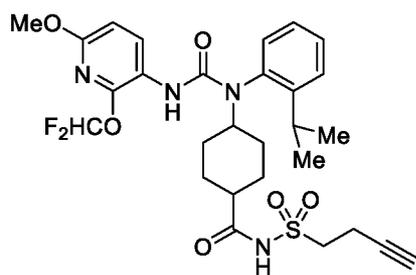
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



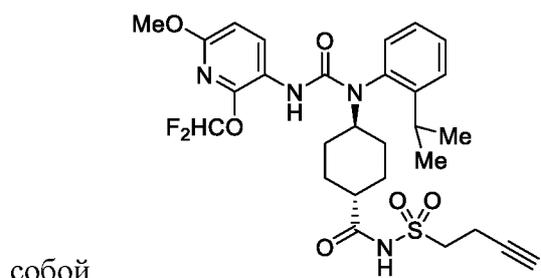
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



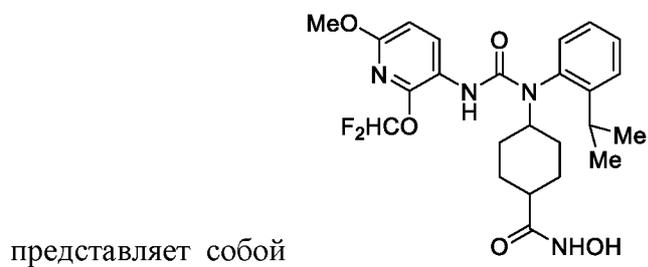
. В вариантах осуществления соединение представляет собой



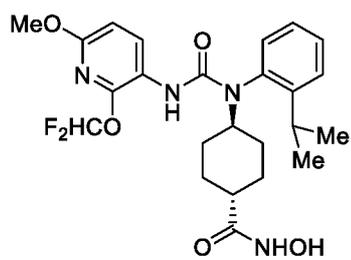
. В вариантах осуществления соединение представляет



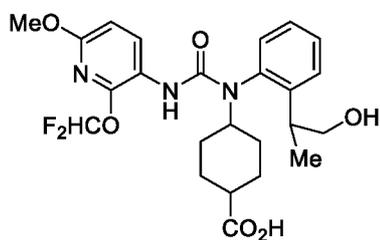
собой . В вариантах осуществления соединение



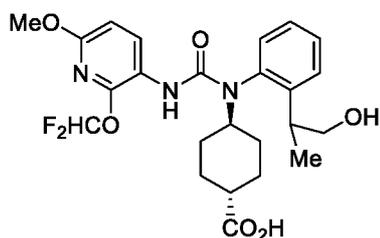
представляет собой . В вариантах осуществления соединение



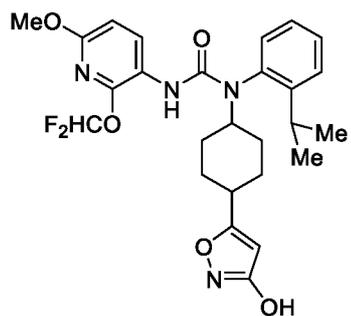
представляет собой . В вариантах осуществления соединение



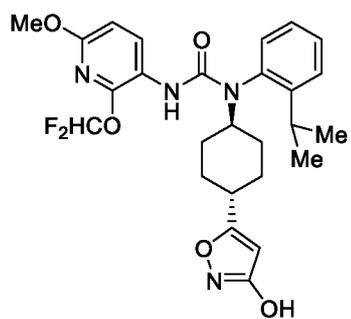
представляет собой . В вариантах осуществления соединение



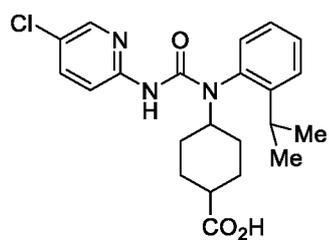
представляет собой . В вариантах осуществления соединение



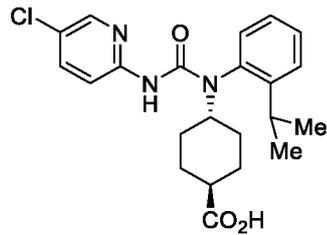
представляет собой . В вариантах осуществления соединение



представляет собой . В вариантах осуществления соединение

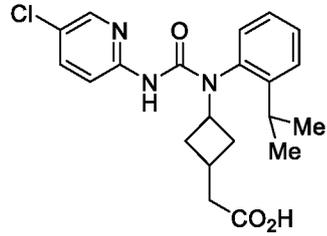


представляет собой . В вариантах осуществления соединение



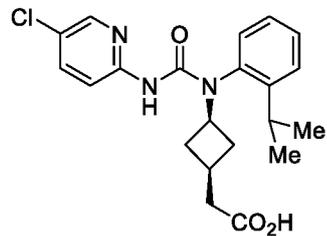
представляет собой

. В вариантах осуществления соединение



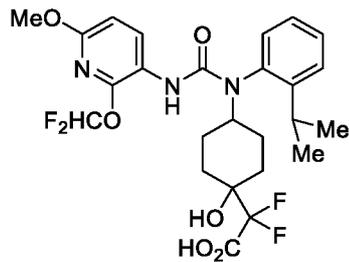
представляет собой

. В вариантах осуществления соединение



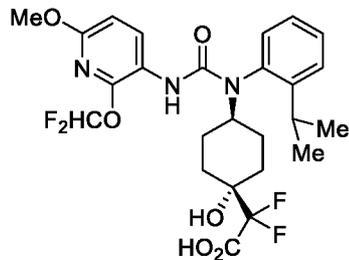
представляет собой

. В вариантах осуществления соединение



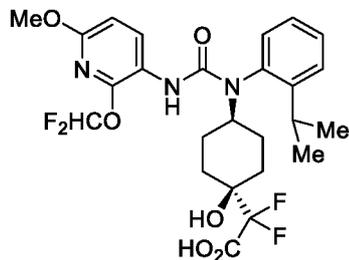
представляет собой

. В вариантах осуществления соединение



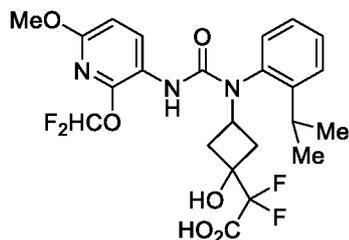
представляет собой

. В вариантах осуществления соединение



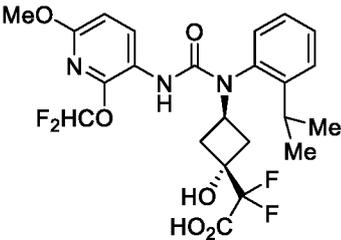
представляет собой

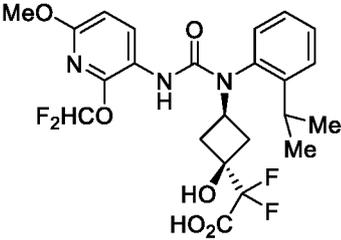
. В вариантах осуществления соединение

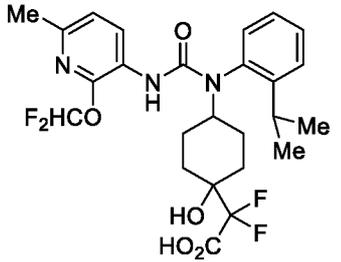


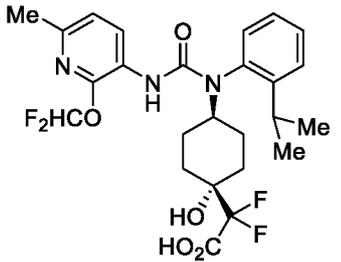
представляет собой

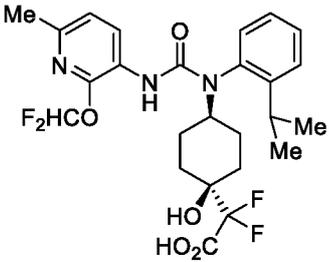
. В вариантах осуществления соединение

представляет собой  . В вариантах осуществления соединение

представляет собой  . В вариантах осуществления соединение

представляет собой  . В вариантах осуществления соединение

представляет собой  . В вариантах осуществления соединение

представляет собой  .

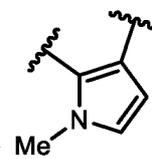
[0472] В вариантах осуществления соединение пригодно в качестве соединения-компаратора В вариантах осуществления соединение-компаратор можно использовать для оценки активности исследуемого соединения, как изложено в анализе, описанном в данном документе (например, в разделе «Примеры», на фигурах или в таблицах).

[0473] В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение, описанное в данном документе, включая варианты осуществления. В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение, описанное в данном документе (например, в разделе «Примеры», на фигурах, в таблицах или формуле изобретения).

[0474] В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой водород, галоген, незамещенный метил или незамещенный алкокси. В вариантах осуществления R^{10} не

представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой галоген. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой -F. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой -Cl. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой -CH₃. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой незамещенный алкокси. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой незамещенный пропокси. В вариантах осуществления R^{10} не представляет собой незамещенный бутокси.

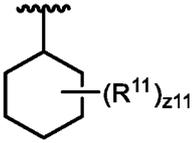
[0475] В вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 не соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 не соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 не соединены с образованием замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарила. В вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 не соединены с образованием метилзамещенного 5-6-членного гетероарила. В

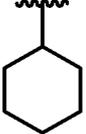


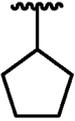
вариантах осуществления заместители R^{10} и R^2 не соединены с образованием

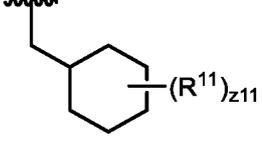
[0476] В вариантах осуществления R^3 не представляет собой галоген. В вариантах осуществления R^3 не представляет собой -F. В вариантах осуществления R^3 не представляет собой -Cl. В вариантах осуществления R^3 не представляет собой -OH. В вариантах осуществления R^3 не представляет собой -S(O)₂CH₃. В вариантах осуществления R^3 не представляет собой -CH₃.

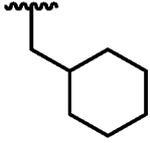
[0477] В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный C₃-C₈ циклоалкил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклопропил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклобутил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклопентил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклобутил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклопентил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклогексил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклогептил. В вариантах осуществления R^9 не представляет собой незамещенный циклооктил.

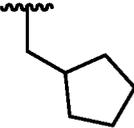
[0478] В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой , где R^{11} и z_{11} таковы, как описано в данном документе, включая варианты осуществления. В

вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой . В вариантах осуществления

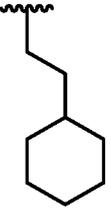
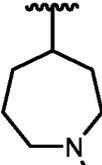
$-L^1-R^9$ не представляет собой . В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет

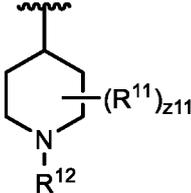
собой . В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой , где R^{11} и z_{11} таковы, как описано в данном документе, включая варианты осуществления.

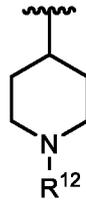
В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой . В вариантах

осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой . В вариантах осуществления $-L^1-$

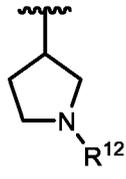
R^9 не представляет собой . В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет

собой . В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой , где R^{12} такой, как описано в данном документе, включая варианты осуществления. В вариантах

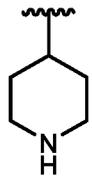
осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой , где R^{11} , z_{11} и R^{12} таковы, как описано в данном документе, включая варианты осуществления. В вариантах



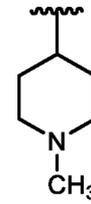
осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой , где R^{12} такой, как описано в данном документе, включая варианты осуществления. В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не



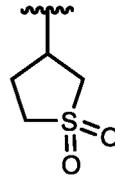
представляет собой , где R^{12} такой, как описано в данном документе, включая



варианты осуществления. В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой



. В вариантах осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой . В вариантах



осуществления $-L^1-R^9$ не представляет собой .

III. Фармацевтические композиции

[0479] В одном из аспектов приведена фармацевтическая композиция, включающая соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0480] В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I), (I-1a), (I-1b), (I-1c), (I-1d), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-3a), (I-3b), (I-3c), (I-3d), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-4d), (II), (II-1a), (II-1b), (II-2a), (II-2b), (II-3a) или (II-3b). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-1a). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-1b). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-1c). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-1d). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-2a). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-2b). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-2c). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-2d). В вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-3a). В вариантах

осуществления соединения представляет собой соединение формулы (I-3b). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (I-3c). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (I-3d). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (I-4a). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (I-4b). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (I-4c). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (I-4d). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (II). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (II-1a). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (II-1b). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (II-2a). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (II-2b). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (II-3a). В вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (II-3b).

[0481] В вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает эффективное количество соединения. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соединения.

IV. Способы применения

[0482] В одном из аспектов приведен способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0483] В одном из аспектов приведен способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0484] В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой энцефалит. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой постгеморрагический энцефалит. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой воспаление глаз. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой конъюнктивит. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой аллергический конъюнктивит. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой весенний кератоконъюнктивит. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой папиллярный конъюнктивит. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой синдром Шегрена. В вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание с сухостью глаз.

[0485] В одном из аспектов приведен способ лечения демиелинизирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение

нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0486] В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз. В вариантах осуществления демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0487] В одном из аспектов приведен способ лечения фиброзирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0488] В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз кожи. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз печени. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз глаз. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой склеродермию. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз глаз. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой гипертрофическое рубцевание или келоиды (например, вызванные ожогами или хирургические, саркоидоз, склеродермия, повреждение спинного мозга/фиброз, миелофиброз, рестеноз сосудов, атеросклероз, артериосклероз, гранулематоз Вегенера, смешанное заболевание соединительной ткани или заболевание Пейрони). В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой ятрогенный фиброз легких. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой постлучевой фиброз. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, вызванный силикозом. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, вызванный асбестом. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз плевры. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, ассоциированный с инфекцией SARS-CoV-2 и/или COVID-19. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, вторичный по отношению к системному воспалительному заболеванию. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, вторичный по отношению к саркоидозу. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз кишечника. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз головы и шеи. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой цирроз. В вариантах

осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз печени, вызванный алкоголем. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой эндометриоз. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз спинного мозга. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой миелофиброз. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз миокарда. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой периваскулярный фиброз. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой заболевание Пейрони. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой спайки в брюшной полости или кишечнике. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз мочевого пузыря. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз носовых ходов. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз, опосредованный фибробластами. В вариантах осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой почечный фиброз, ассоциированный с хроническим заболеванием почек (CKD).

[0489] В одном из аспектов приведен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0490] В вариантах осуществления рак представляет собой рак головного мозга. В вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому. В вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль (например, мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, лимфатической ткани (например, лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (например, щитовидной железы), предстательной железы, кожи (например, меланомы или базальноклеточного рака)) или гематологических опухолей (например, лейкоза) на любой стадии заболевания с метастазами или без них. В вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей (например, остеосаркому или злокачественную фиброзную гистиоцитому), глиому ствола мозга, опухоли мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей саркомы Юинга, рак глаза, ретинобластому, рак желчного пузыря, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), герминогенную опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи,

гепатоцеллюлярный рак, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, опухоли островков поджелудочной железы (например, эндокринные опухоли поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, лингергансоклеточный гистиоцитоз, рак гортани, лейкоз, рак печени, лимфому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, мезотелиому, рак полости рта, миелоидный лейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичников, эпителиальный рак яичников, герминогенную опухоль яичников, опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак паращитовидных желез, рак полового члена, рак глотки, шишковидные паренхимальные опухоли промежуточной дифференцировки, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плазмноклеточное новообразование/множественную миелому, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, рак желудка (например, гастральный), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и тимическую карциному, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

[0491] В одном из аспектов приведен способ лечения ассоциированного с LPAR1 заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0492] В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой постгеморрагический энцефалит. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой рассеянный склероз. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой фиброзирующее заболевание. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой фиброз легких. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких. В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой рак (например, рак мозга, рак яичников, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак молочной железы, меланому, рак головы и шеи, рак кишечника, колоректальный рак или рак щитовидной железы). В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1

заболевание представляет собой боль (например, нейропатическую боль, острую боль или хроническую боль).

[0493] В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой респираторное или аллергическое расстройство. В вариантах осуществления респираторное или аллергическое расстройство представляет собой астму, перибронхиоларный фиброз, облитерирующий бронхиолит или хроническое обструктивное заболевание легких (COPD). В вариантах осуществления COPD представляет собой хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей или муковисцидоз. В вариантах осуществления респираторное заболевание представляет собой респираторный дистресс-синдром взрослых или аллергическую (наружную) астму, неаллергическую (внутреннюю) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, астму, вызванную аллергенами, аспириночувствительную астму, астму, вызванную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию, астму, возникающую у детей, астму, возникающую у взрослых, кашлевую астму, профессиональную астму, резистентную к стероидам астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, многолетний аллергический ринит и гипоксию.

[0494] В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой расстройство нервной системы. В вариантах осуществления расстройство нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, церебральную ишемию, инсульт, рассеянный склероз, невропатию, болезнь Паркинсона, нервное расстройство, выявленное после тупой или хирургической травмы (включая послеоперационную когнитивную дисфункцию и повреждение спинного мозга или ствола мозга), дегенеративное заболевание диска или радикулит.

[0495] В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой сердечно-сосудистое расстройство. В вариантах осуществления сердечно-сосудистое расстройство представляет собой аритмию (например, предсердную или желудочковую); атеросклероз и его последствия; ангину; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; аневризму сердца или сосудов; васкулит; инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии мозга, сердца или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертензию; порок клапана сердца; сердечную недостаточность; аномальное кровяное давление; шок; сужение сосудов (включая ассоциированное с мигренью); сосудистую аномалию или сердечно-сосудистую недостаточность, ограниченную одним органом или тканью.

[0496] В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой фиброз легких, фиброз почек, фиброз печени, рубцевание, астму, ринит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких, артрит, аллергию, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму,

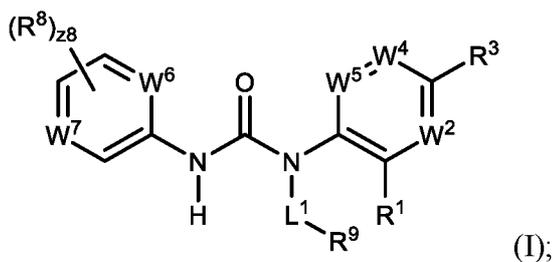
инсульт, рак, боль, пролиферативные расстройства или воспалительные состояния.

[0497] В вариантах осуществления ассоциированное с LPAR1 заболевание представляет собой заболевание печени. В вариантах осуществления заболевание печени представляет собой гепатит С, рак печени, семейную комбинированную гиперлипидемию, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза, первичный билиарный цирроз (PBC) или первичный склерозирующий холангит (PSC). В вариантах осуществления заболевание печени представляет собой первичный склерозирующий холангит (PSC). В вариантах осуществления заболевание печени включает портальную гипертензию. В вариантах осуществления рак печени включает гепатоцеллюлярную карциному (HCC), холангиокарциному, ангиосаркому или гемангиосаркому. В вариантах осуществления NAFLD включает стеатоз. В вариантах осуществления NAFLD включает NASH. В вариантах осуществления NAFLD или NASH включает фиброз печени. В вариантах осуществления NAFLD или NASH включает цирроз печени. В вариантах осуществления NAFLD или NASH включает компенсированный цирроз печени. В вариантах осуществления NAFLD или NASH включает декомпенсированный фиброз печени. В вариантах осуществления NAFLD включает гепатоцеллюлярную карциному (HCC). В вариантах осуществления заболевание представляет собой NASH.

[0498] В одном из аспектов приведен способ модуляции активности LPAR1 у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

V. Варианты осуществления

[0499] Вариант осуществления P1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



где

L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_1 - C_5 алкилен;

R^1 представляет собой незамещенный C_2 - C_5 алкил;

W^2 представляет собой N или $C(R^2)$;

R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-OCX^2_3$, $-OCH_2X^2$, $-OCHX^2_2$, $-CN$, $-SO_{n2}R^{2D}$, $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$, $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$, $-ONR^{2A}R^{2B}$, $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$, $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{2A}R^{2B}$, $-C(O)R^{2C}$, $-C(O)OR^{2C}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, $-OR^{2D}$, $-SR^{2D}$, $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$, $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$, $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$, $-NR^{2A}OR^{2C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный

гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCX^3_3$, $-OCH_2X^3$, $-OCHX^3_2$, $-CN$, $-SO_{n3}R^{3D}$, $-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$, $-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$, $-ONR^{3A}R^{3B}$, $-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$, $-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{3A}R^{3B}$, $-C(O)R^{3C}$, $-C(O)OR^{3C}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, $-OR^{3D}$, $-SR^{3D}$, $-NR^{3A}SO_2R^{3D}$, $-NR^{3A}C(O)R^{3C}$, $-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$, $-NR^{3A}OR^{3C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^4 представляет собой N или $C(R^4)$;

R^4 представляет собой водород, галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCX^4_3$, $-OCH_2X^4$, $-OCHX^4_2$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{4D}$, $-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-ONR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^{4C}$, $-C(O)OR^{4C}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4D}$, $-SR^{4D}$, $-NR^{4A}SO_2R^{4D}$, $-NR^{4A}C(O)R^{4C}$, $-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$, $-NR^{4A}OR^{4C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^5 представляет собой N или $C(R^5)$;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCX^5_3$, $-OCH_2X^5$, $-OCHX^5_2$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{5D}$, $-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-ONR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^{5C}$, $-C(O)OR^{5C}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-OR^{5D}$, $-SR^{5D}$, $-NR^{5A}SO_2R^{5D}$, $-NR^{5A}C(O)R^{5C}$, $-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$, $-NR^{5A}OR^{5C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^2 и R^3 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^3 и R^4 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^4 и R^5 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

W^6 представляет собой N или C(R^6);

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCH_2X^6$, $-OCHX^6_2$, $-CN$, $-SO_{n6}R^{6D}$, $-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$, $-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-ONR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-N(O)_{m6}$, $-NR^{6A}R^{6B}$, $-C(O)R^{6C}$, $-C(O)OR^{6C}$, $-C(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-OR^{6D}$, $-SR^{6D}$, $-NR^{6A}SO_2R^{6D}$, $-NR^{6A}C(O)R^{6C}$, $-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$, $-NR^{6A}OR^{6C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^7 представляет собой N, N^+-O^- или C(R^7);

R^7 представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCX^7_3$, $-OCH_2X^7$, $-OCHX^7_2$, $-CN$, $-SO_{n7}R^{7D}$, $-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-ONR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-C(O)R^{7C}$, $-C(O)OR^{7C}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-OR^{7D}$, $-SR^{7D}$, $-NR^{7A}SO_2R^{7D}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$, $-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$, $-NR^{7A}OR^{7C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^8 независимо представляет собой галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-ONR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-N(O)_{m8}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-NR^{8A}OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} и R^{8D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного

или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

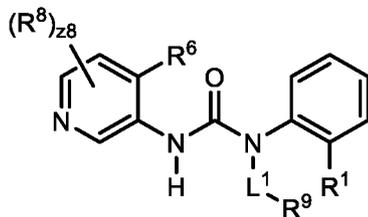
X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 независимо представляют собой -F, -Cl, -Br или -I;

n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_7 и n_8 независимо представляют собой целое число от 0 до 4;

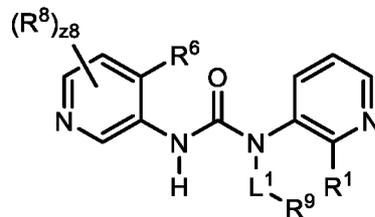
m_2 , m_3 , m_4 , m_5 , m_6 , m_7 , m_8 , v_2 , v_3 , v_4 , v_5 , v_6 , v_7 и v_8 независимо равны 1 или 2; и

z_8 представляет собой целое число от 0 до 3.

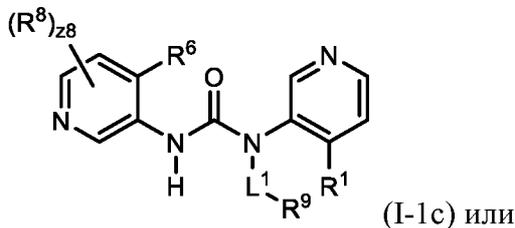
[0500] Вариант осуществления P2. Соединение по варианту осуществления P1, имеющее формулу:



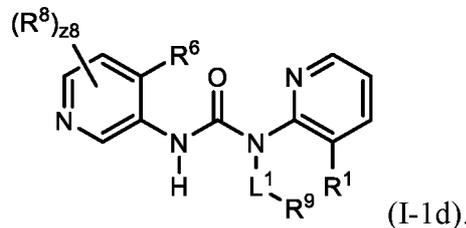
(I-1a),



(I-1b),

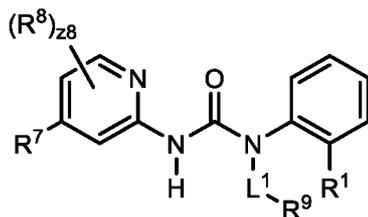


(I-1c) или

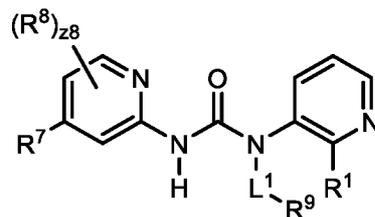


(I-1d).

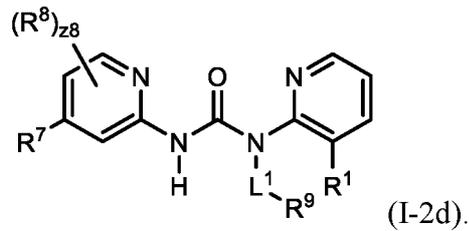
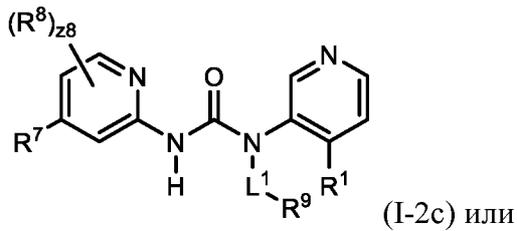
[0501] Вариант осуществления P3. Соединение по варианту осуществления P1, имеющее формулу:



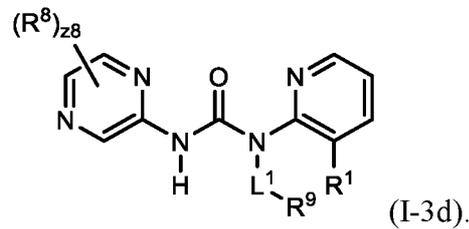
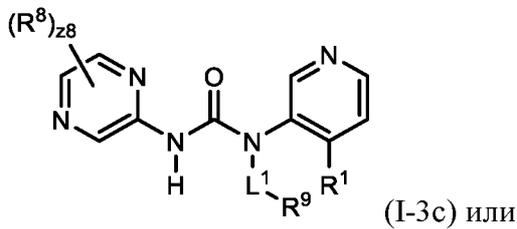
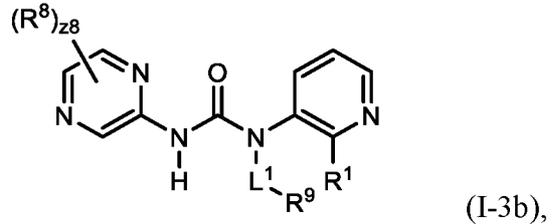
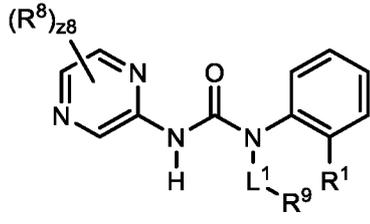
(I-2a),



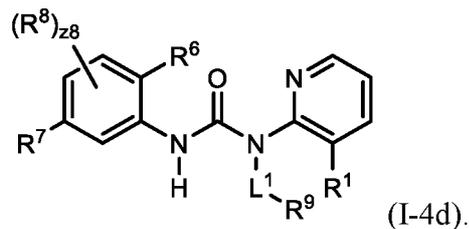
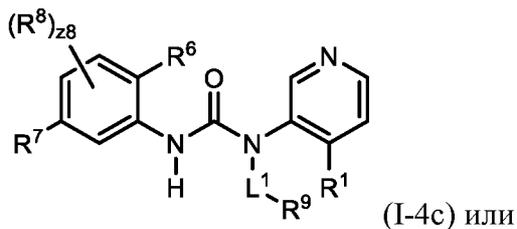
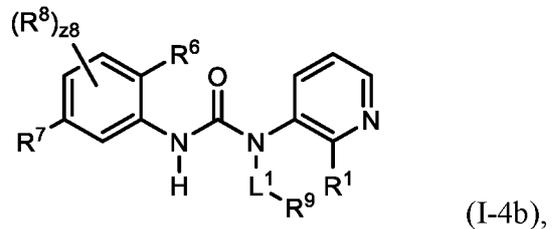
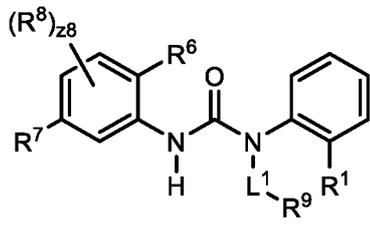
(I-2b),



[0502] Вариант осуществления P4. Соединение по варианту осуществления P1, имеющее формулу:



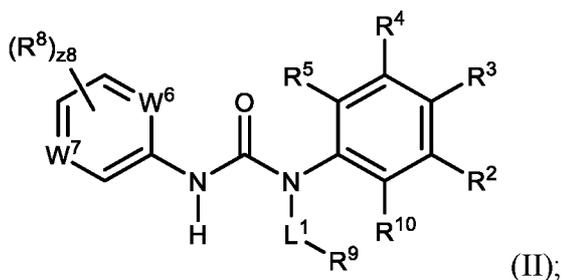
[0503] Вариант осуществления P5. Соединение по варианту осуществления P1, имеющее формулу:



[0504] Вариант осуществления P6. Соединение по одному из вариантов осуществления P1 - P5, где R¹ представляет собой незамещенный C₃ алкил.

[0505] Вариант осуществления P7. Соединение по одному из вариантов осуществления P1 - P5, где R¹ представляет собой изопропил.

[0506] Вариант осуществления P8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



где

L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_1 - C_5 алкилен;

R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-OCX^2_3$, $-OCH_2X^2$, $-OCHX^2_2$, $-CN$, $-SO_{n2}R^{2D}$, $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$, $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$, $-ONR^{2A}R^{2B}$, $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$, $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{2A}R^{2B}$, $-C(O)R^{2C}$, $-C(O)OR^{2C}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, $-OR^{2D}$, $-SR^{2D}$, $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$, $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$, $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$, $-NR^{2A}OR^{2C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCX^3_3$, $-OCH_2X^3$, $-OCHX^3_2$, $-CN$, $-SO_{n3}R^{3D}$, $-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$, $-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$, $-ONR^{3A}R^{3B}$, $-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$, $-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{3A}R^{3B}$, $-C(O)R^{3C}$, $-C(O)OR^{3C}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, $-OR^{3D}$, $-SR^{3D}$, $-NR^{3A}SO_2R^{3D}$, $-NR^{3A}C(O)R^{3C}$, $-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$, $-NR^{3A}OR^{3C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^4 представляет собой водород, галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCX^4_3$, $-OCH_2X^4$, $-OCHX^4_2$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{4D}$, $-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-ONR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^{4C}$, $-C(O)OR^{4C}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4D}$, $-SR^{4D}$, $-NR^{4A}SO_2R^{4D}$, $-NR^{4A}C(O)R^{4C}$, $-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$, $-NR^{4A}OR^{4C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCX^5_3$, $-OCH_2X^5$, $-OCHX^5_2$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{5D}$, $-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-ONR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^{5C}$, $-C(O)OR^{5C}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-OR^{5D}$, $-SR^{5D}$, $-NR^{5A}SO_2R^{5D}$, $-NR^{5A}C(O)R^{5C}$, $-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$, $-NR^{5A}OR^{5C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^2 и R^3 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^3 и R^4 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^4 и R^5 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

W^6 представляет собой N или $C(R^6)$;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCH_2X^6$, $-OCHX^6_2$, $-CN$, $-SO_{n6}R^{6D}$, $-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$, $-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-ONR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-N(O)_{m6}$, $-NR^{6A}R^{6B}$, $-C(O)R^{6C}$, $-C(O)OR^{6C}$, $-C(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-OR^{6D}$, $-SR^{6D}$, $-NR^{6A}SO_2R^{6D}$, $-NR^{6A}C(O)R^{6C}$, $-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$, $-NR^{6A}OR^{6C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^7 представляет собой N, N^+O^- или $C(R^7)$;

R^7 представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCX^7_3$, $-OCH_2X^7$, $-OCHX^7_2$, $-CN$, $-SO_{n7}R^{7D}$, $-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-ONR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-C(O)R^{7C}$, $-C(O)OR^{7C}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-OR^{7D}$, $-SR^{7D}$, $-NR^{7A}SO_2R^{7D}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$, $-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$, $-NR^{7A}OR^{7C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^8 независимо представляет собой галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-ONR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-N(O)_{m8}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-NR^{8A}OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или

замещенного или незамещенного гетероарила;

R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^{10} представляет собой водород, галоген, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-OCX^{10}_3$, $-OCH_2X^{10}$, $-OCHX^{10}_2$, $-CN$, $-SO_{n10}R^{10D}$, $-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-ONR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-N(O)_{m10}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10C}$, $-C(O)OR^{10C}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-OR^{10D}$, $-SR^{10D}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10D}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10C}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$, $-NR^{10A}OR^{10C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{10} и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} , R^{8D} , R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} и R^{10D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или

замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{10A} и R^{10B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

$X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ и X^{10} независимо представляют собой -F, -Cl, -Br или -I;

$n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7, n_8$ и n_{10} независимо представляют собой целое число от 0 до 4;

$m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_{10}, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8$ и v_{10} независимо равны 1 или 2; и

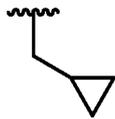
z_8 представляет собой целое число от 0 до 3;

где по меньшей мере один из W^6 или W^7 представляет собой N;

где если W^6 представляет собой $C(R^6)$ или W^7 представляет собой $C(R^7)$, тогда R^{10} не представляет собой водород;

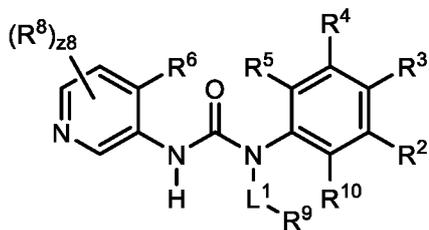
где если W^6 и W^7 оба представляют собой N, тогда R^3 не представляет собой $-S(O)_2CH_3$; и

где если W^6 представляет собой CH и W^7 представляет собой N, тогда $-L^1-R^9$ не

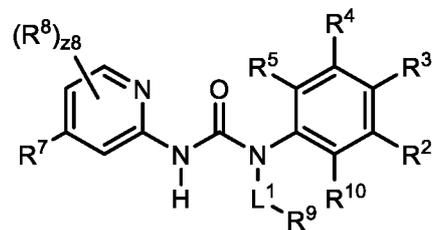


представляет собой

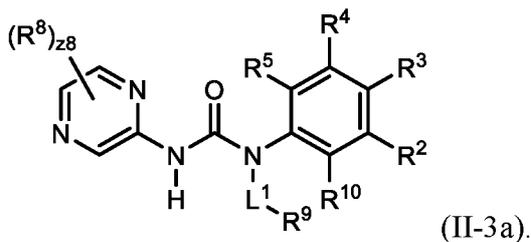
[0507] Вариант осуществления P9. Соединение по варианту осуществления P8, имеющее формулу:



(II-1a),

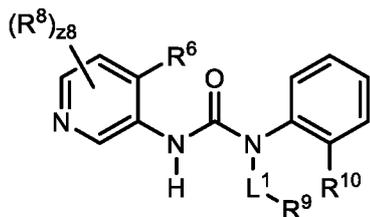


(II-2a) или

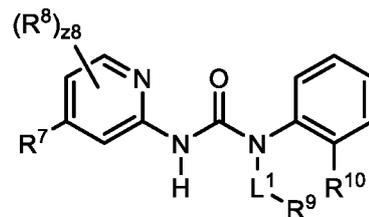


(II-3a).

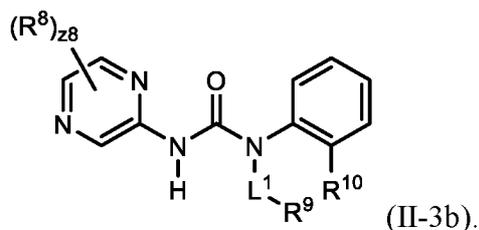
[0508] Вариант осуществления P10. Соединение по варианту осуществления P8, имеющее формулу:



(II-1b),



(II-2b) или



[0509] Вариант осуществления P11. Соединение по одному из вариантов осуществления P8-P10, где R^{10} представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0510] Вариант осуществления P12. Соединение по одному из вариантов осуществления P8-P10, где R^{10} представляет собой изопропил.

[0511] Вариант осуществления P13. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P12, где R^6 представляет собой водород, $-OCHF_2$, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный 2-6-членный гетероалкил.

[0512] Вариант осуществления P14. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P12, где R^6 представляет собой водород, $-OCHF_2$, незамещенный метокси или незамещенный изопропокси.

[0513] Вариант осуществления P15. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P14, где R^7 представляет собой водород, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-OCHF_2$.

[0514] Вариант осуществления P16. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P15, где R^8 независимо представляет собой галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0515] Вариант осуществления P17. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P15, где R^8 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CN$, $-OCHF_2$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-OR^{8D}$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный 2-8-членный гетероалкил, незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или незамещенный фенил.

[0516] Вариант осуществления P18. Соединение по варианту осуществления P17, где R^{8C} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0517] Вариант осуществления P19. Соединение по варианту осуществления P17, где R^{8D} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0518] Вариант осуществления P20. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P15, где R^8 независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-OCH_2CHF_2$, незамещенный метил, незамещенный циклопропил или незамещенный фенил.

[0519] Вариант осуществления P21. Соединение по одному из вариантов

осуществления P1-P15, где два заместителя R⁸ соединены с образованием незамещенного C₅ циклоалкила.

[0520] Вариант осуществления P22. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P21, где L¹ представляет собой связь или незамещенный C₁-C₅ алкилен.

[0521] Вариант осуществления P23. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P21, где L¹ представляет собой связь.

[0522] Вариант осуществления P24. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P21, где L¹ представляет собой незамещенный метилен.

[0523] Вариант осуществления P25. Соединение по одному из вариантов осуществления P1-P24, где R⁹ представляет собой R¹¹-замещенный или незамещенный циклоалкил или R¹¹-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R¹¹ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX¹¹₃, -CHX¹¹₂, -CH₂X¹¹, -OCX¹¹₃, -OCH₂X¹¹, -OCHX¹¹₂, -CN, -SO_{n11}R^{11D}, -SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}, —NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}, —ONR^{11A}R^{11B}, —NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}, -NHC(O)NR^{11A}R^{11B}, -N(O)_{m11}, -NR^{11A}R^{11B}, -C(O)R^{11C}, -C(O)OR^{11C}, -C(O)NR^{11A}R^{11B}, -OR^{11D}, -SR^{11D}, -NR^{11A}SO₂R^{11D}, -NR^{11A}C(O)R^{11C}, -NR^{11A}C(O)OR^{11C}, -NR^{11A}OR^{11C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R¹¹ могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{11A}, R^{11B}, R^{11C} и R^{11D} независимо представляют собой водород, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{11A} и R^{11B}, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

X¹¹ независимо представляет собой -F, -Cl, -Br или -I;

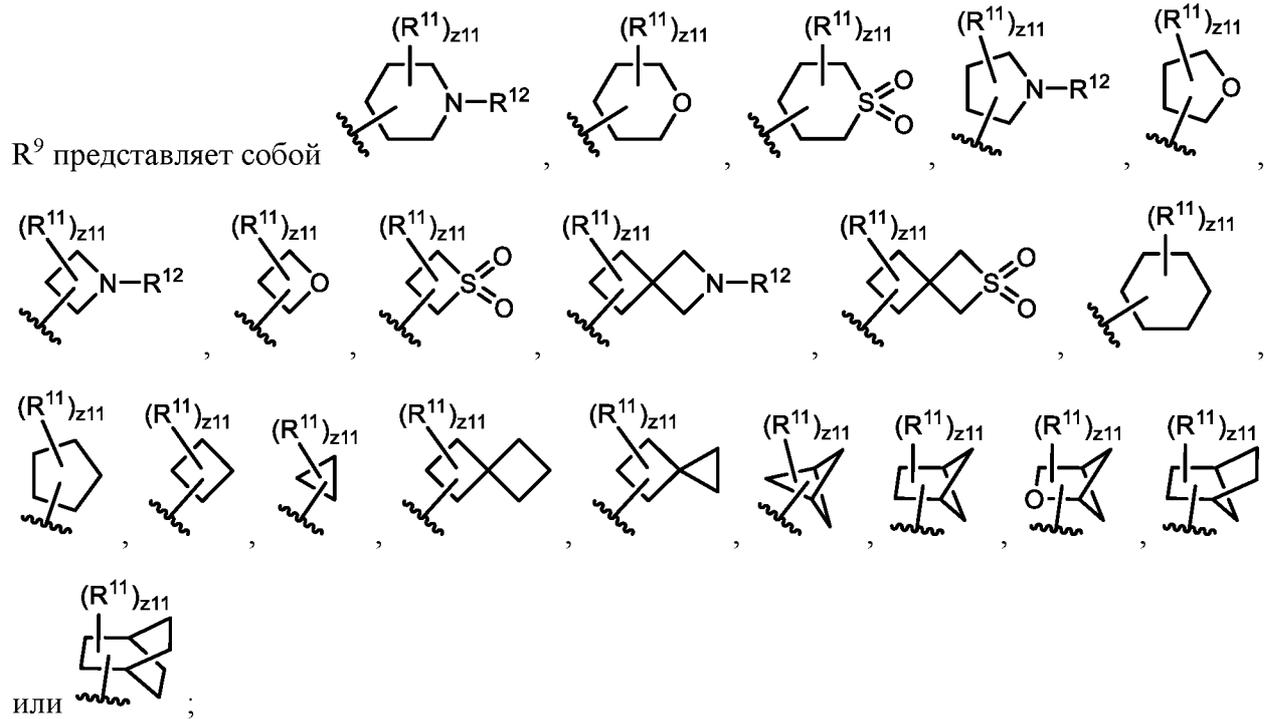
n₁₁ независимо представляет собой целое число от 0 до 4; и

m₁₁ и v₁₁ независимо представляют собой 1 или 2.

[0524] Вариант осуществления P26. Соединение по варианту осуществления P25, где R⁹ представляет собой R¹¹-замещенный или незамещенный C₃-C₈ циклоалкил или R¹¹-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

[0525] Вариант осуществления P27. Соединение по варианту осуществления P25, где R⁹ представляет собой R¹¹-замещенный или незамещенный спироциклический циклоалкил или R¹¹-замещенный или незамещенный спироциклический гетероциклоалкил.

[0526] Вариант осуществления P28. Соединение по варианту осуществления P25, где



R^{12} представляет собой водород, галоген, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-OCX^{12}_3$, $-OCH_2X^{12}$, $-OCHX^{12}_2$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)R^{12C}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, $-OR^{12D}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^{12A} , R^{12B} , R^{12C} и R^{12D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{12A} и R^{12B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

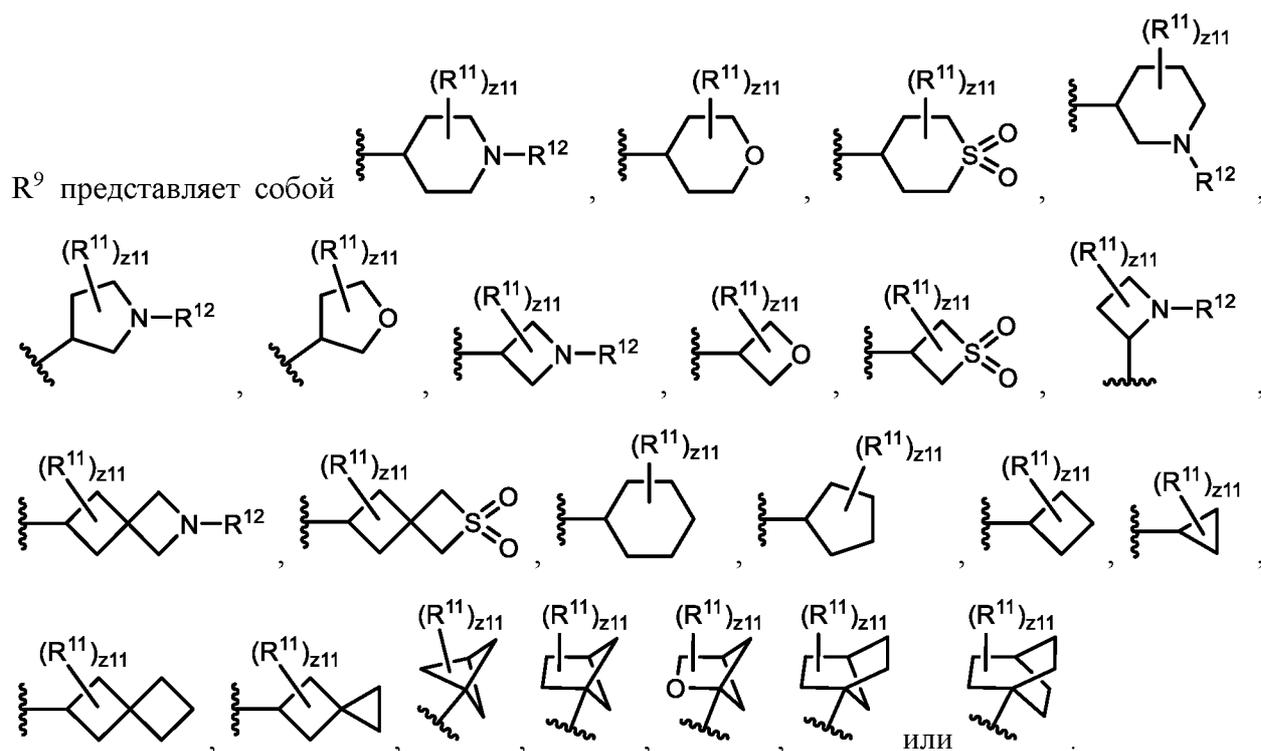
X^{12} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$;

n_{12} независимо представляет собой целое число от 0 до 4;

v_{12} независимо равен 1 или 2; и

z_{11} представляет собой целое число от 0 до 13.

[0527] Вариант осуществления P29. Соединение по варианту осуществления P28, где



[0528] Вариант осуществления P30. Соединение по одному из вариантов осуществления P25-P29, где R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{11}_3$, $-CN$, $-C(O)OR^{11C}$, $-C(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-C(O)R^{11C}$, $-OR^{11D}$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный 2-5-членный гетероалкил.

[0529] Вариант осуществления P31. Соединение по варианту осуществления P30, где R^{11A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил; и R^{11B} независимо представляет собой водород.

[0530] Вариант осуществления P32. Соединение по варианту осуществления P30, где R^{11C} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0531] Вариант осуществления P33. Соединение по варианту осуществления P30, где R^{11D} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0532] Вариант осуществления P34. Соединение по одному из вариантов осуществления P25-P29, где два заместителя R^{11} соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила.

[0533] Вариант осуществления P35. Соединение по одному из вариантов осуществления P28-P29, где R^{12} представляет собой водород, $-C(O)R^{12C}$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

[0534] Вариант осуществления P36. Соединение по варианту осуществления P35, где R^{12A} представляет собой водород, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил; и R^{12B} представляет собой водород.

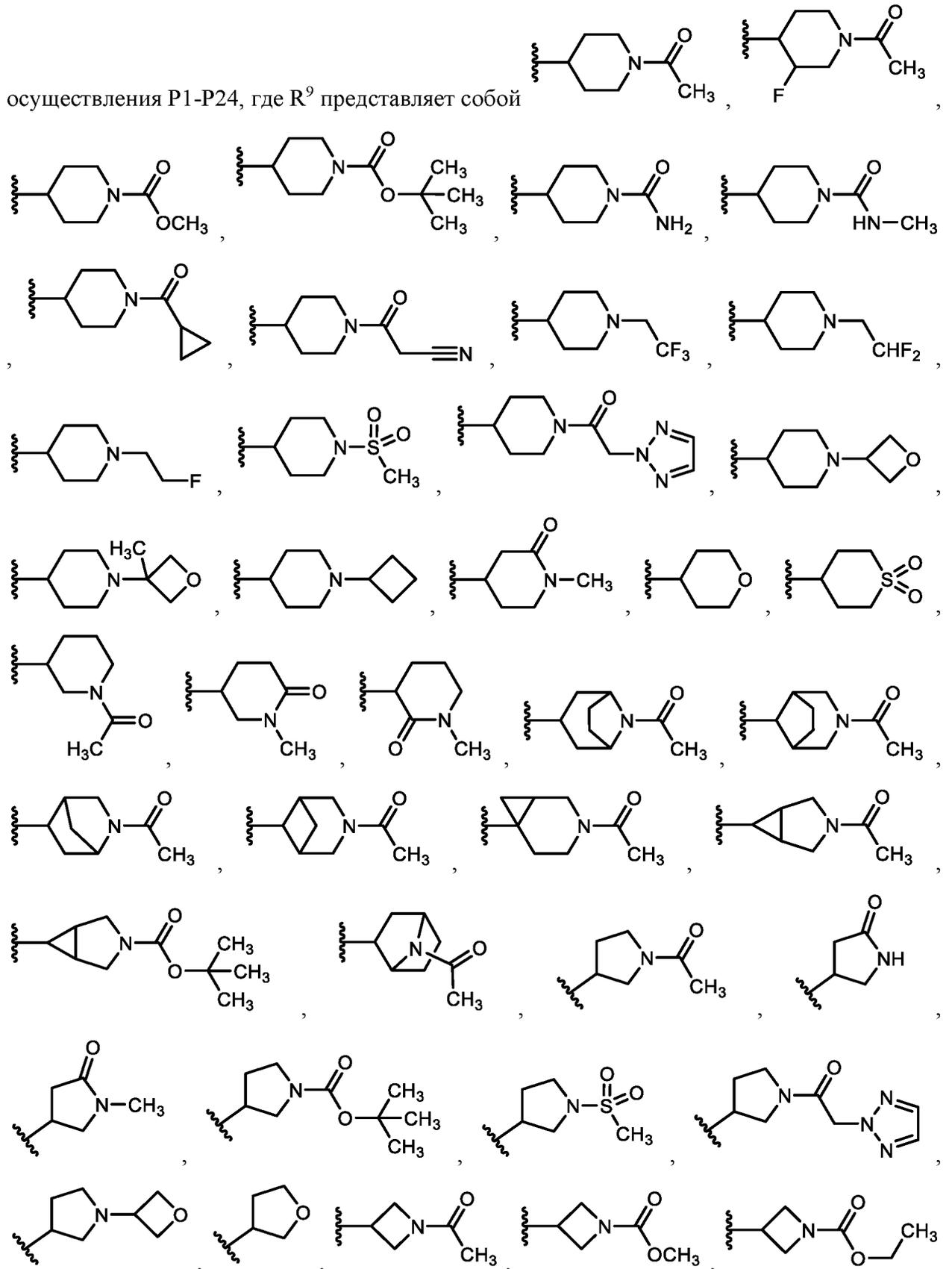
[0535] Вариант осуществления P37. Соединение по варианту осуществления P35, где R^{12C} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_8

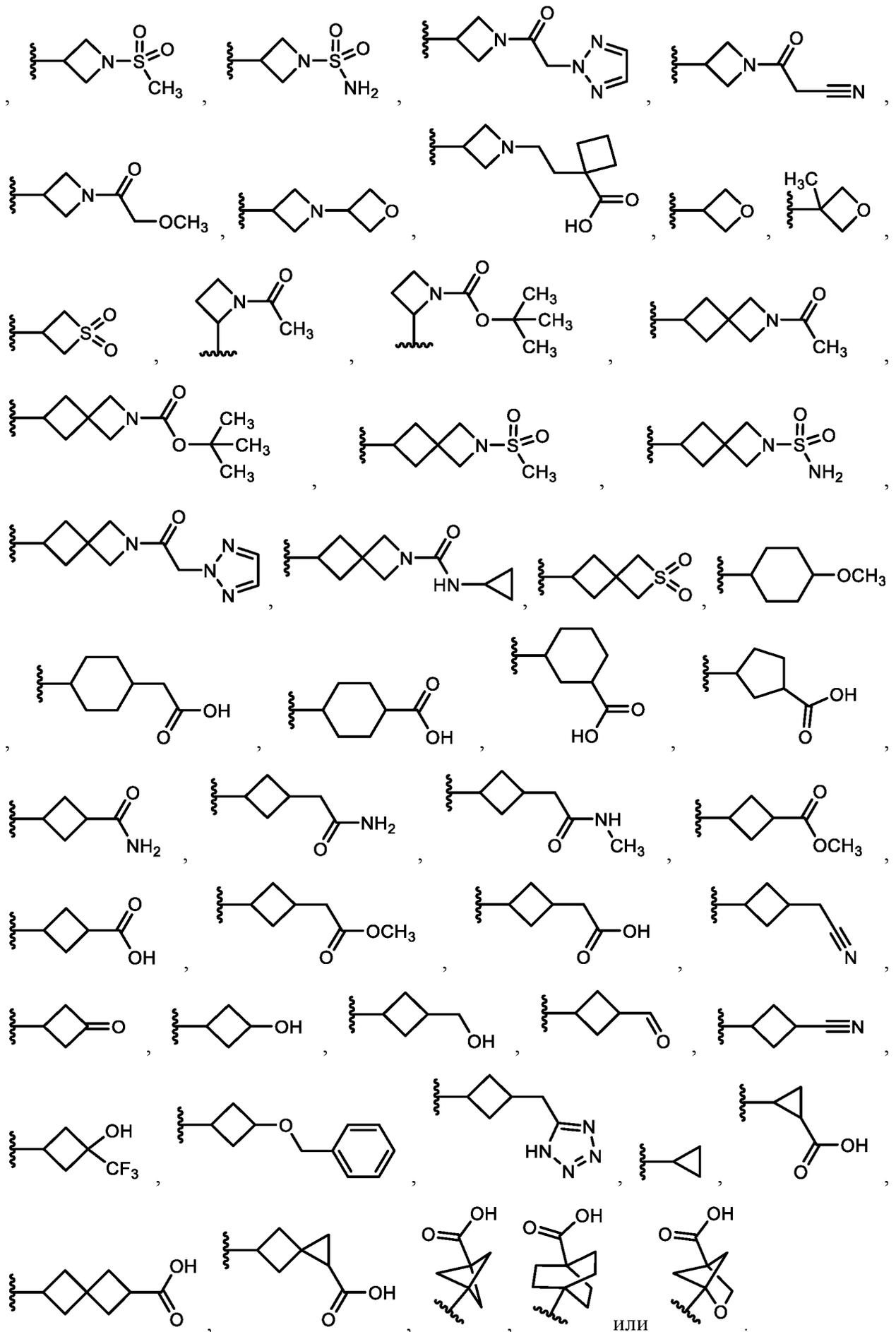
циклоалкил.

[0536] Вариант осуществления P38. Соединение по варианту осуществления P35, где R^{12D} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

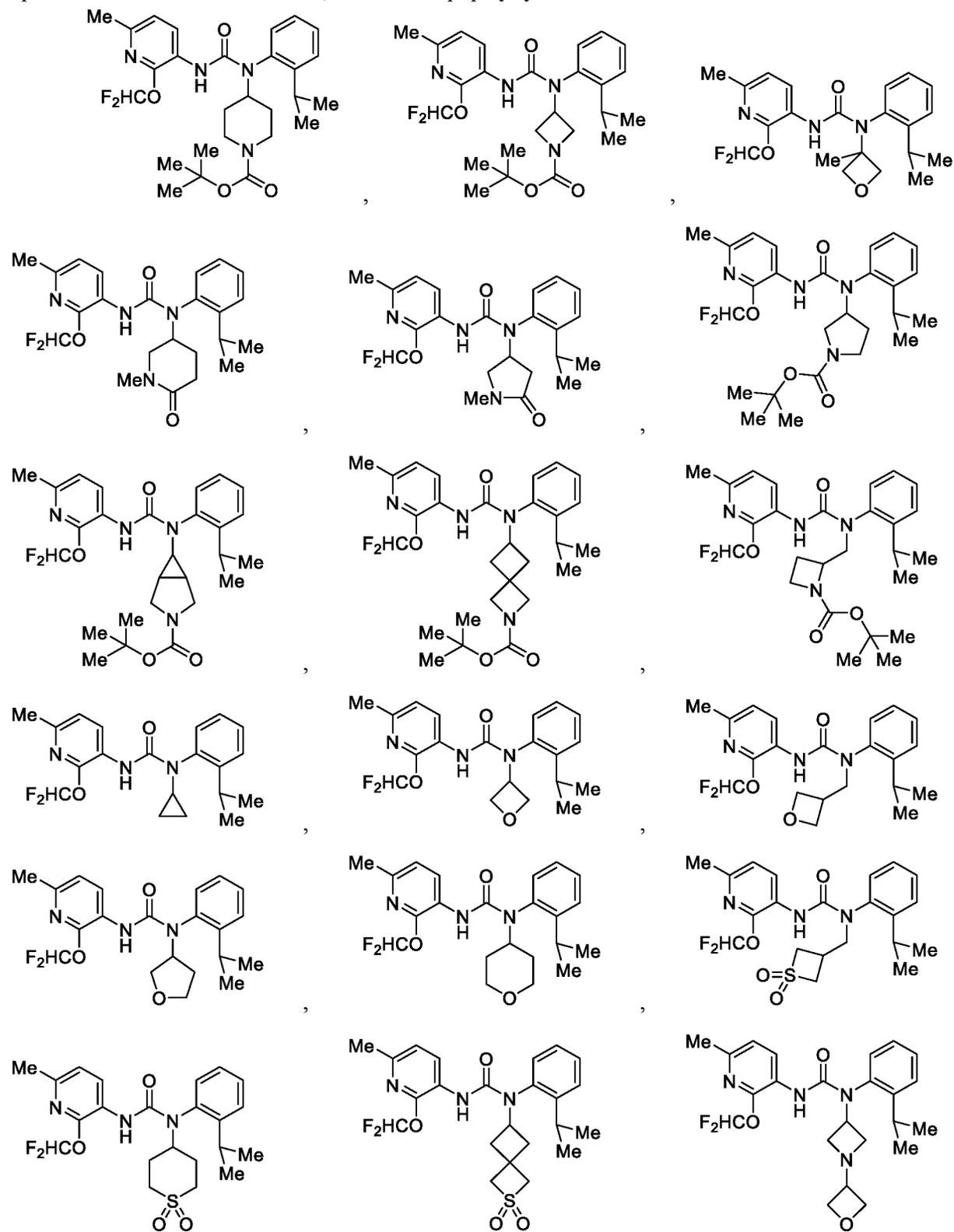
[0537] Вариант осуществления P39. Соединение по одному из вариантов

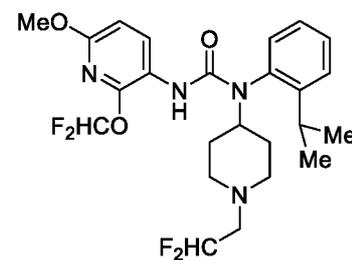
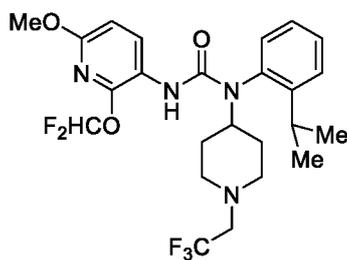
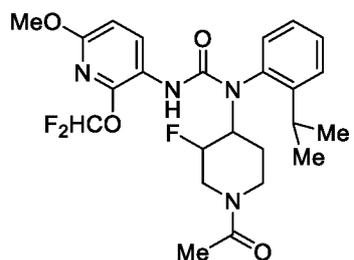
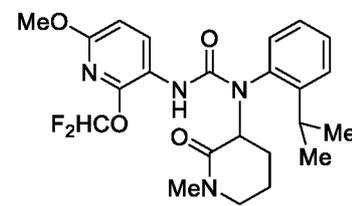
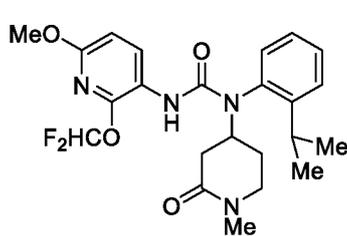
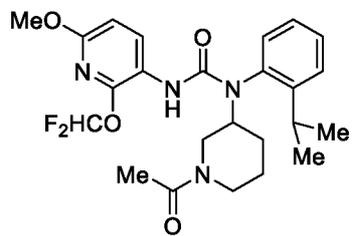
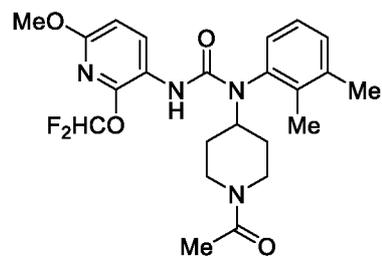
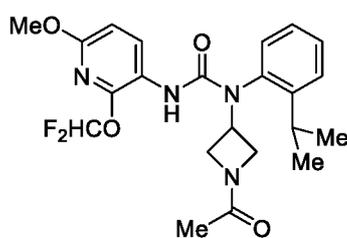
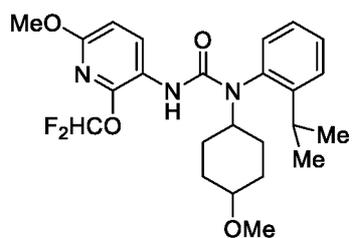
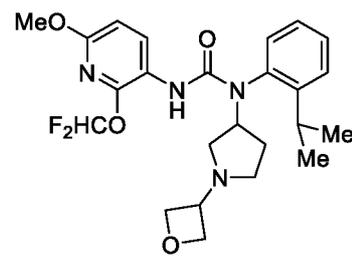
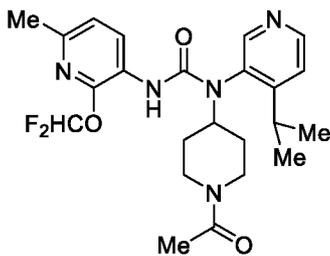
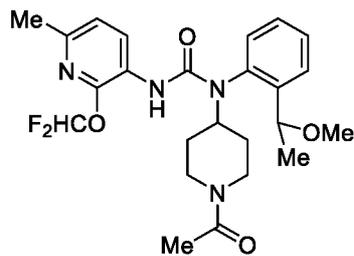
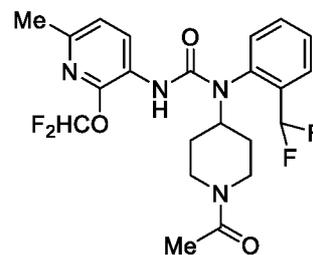
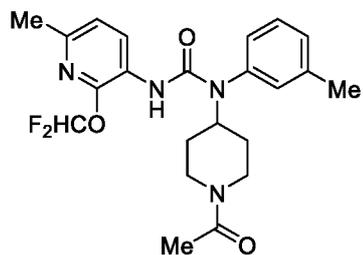
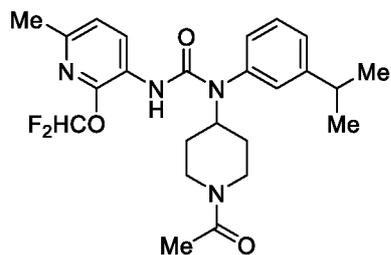
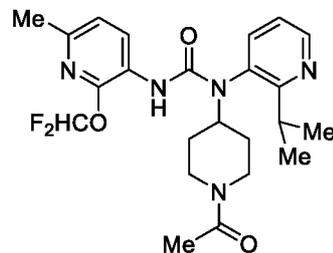
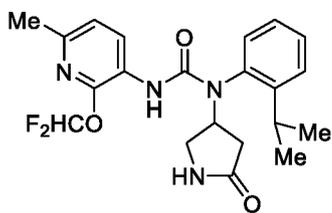
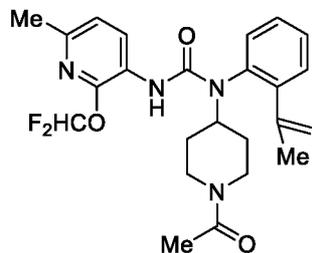
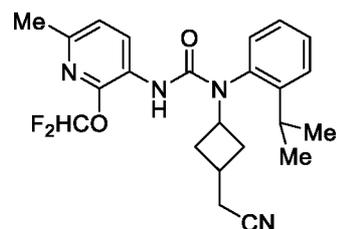
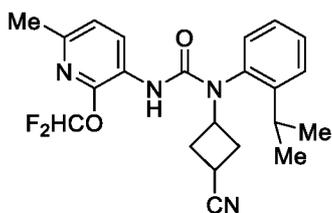
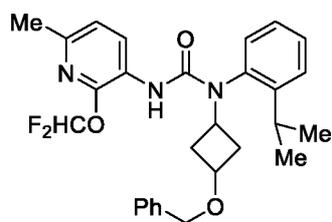
осуществления P1-P24, где R^9 представляет собой

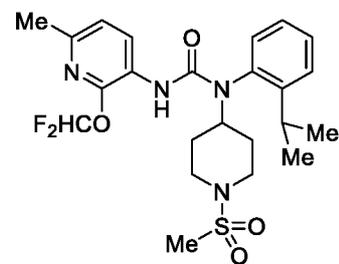
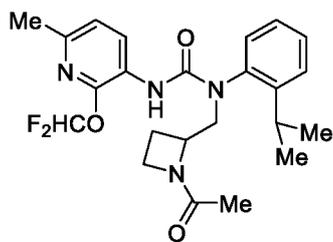
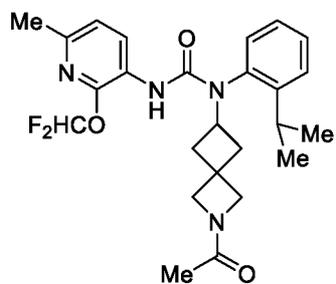
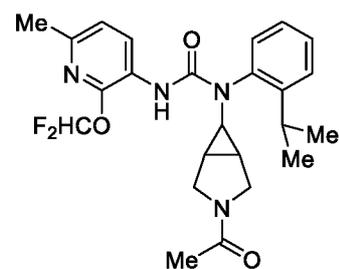
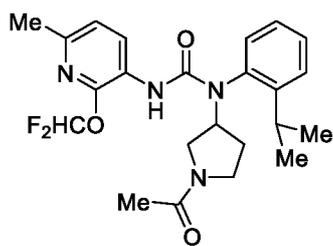
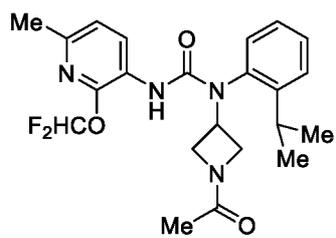
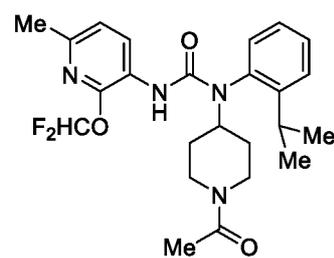
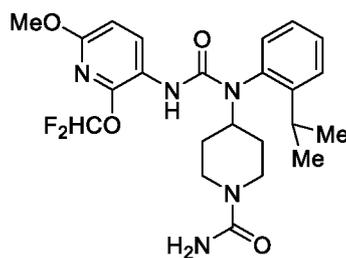
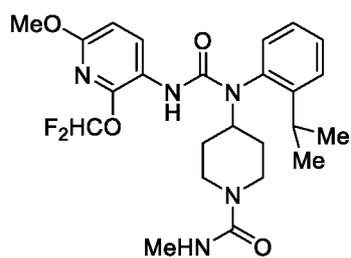
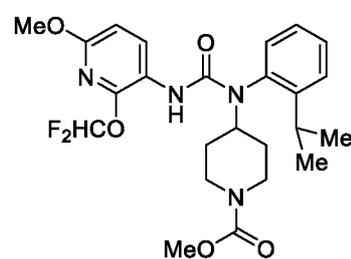
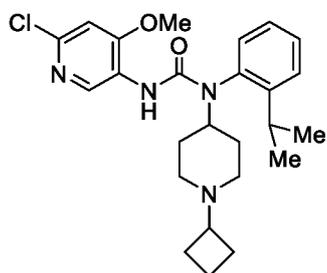
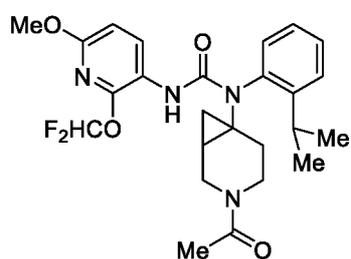
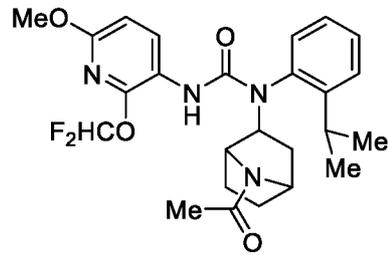
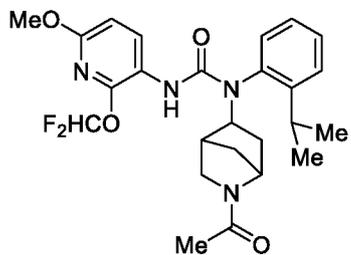
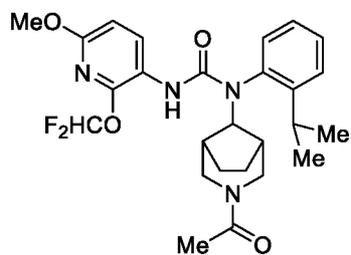
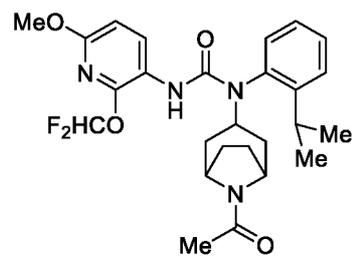
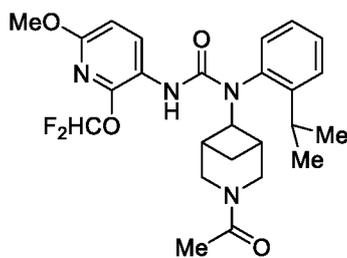
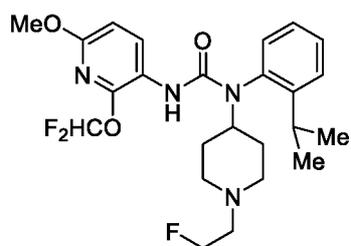


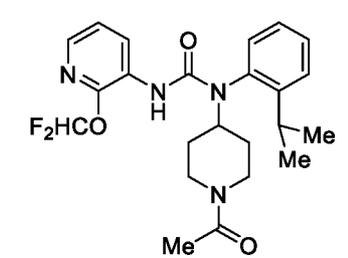
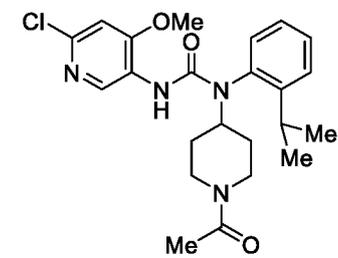
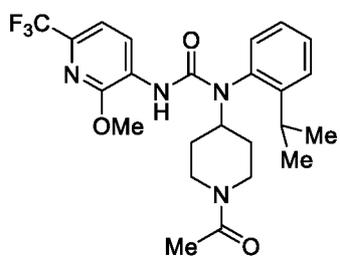
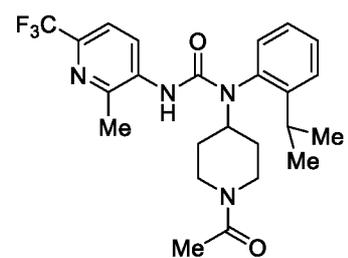
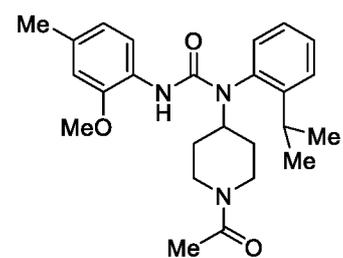
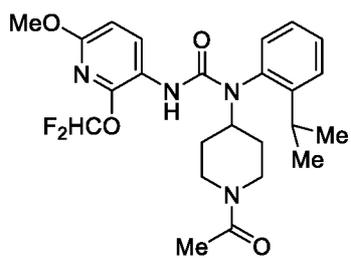
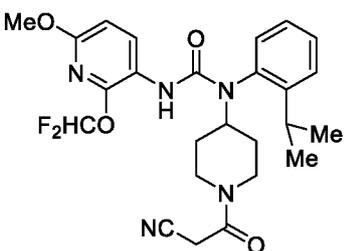
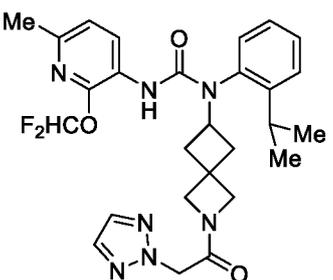
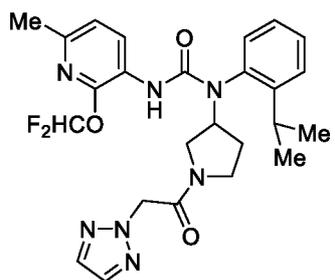
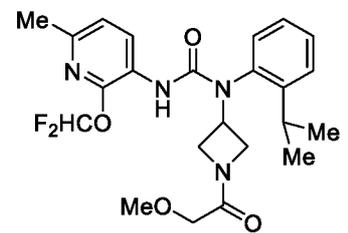
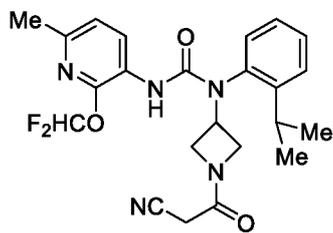
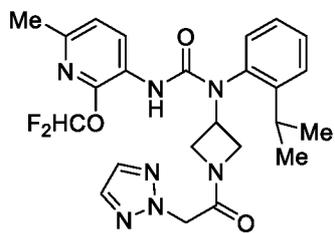
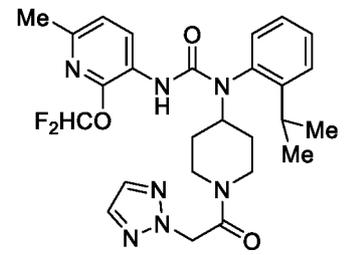
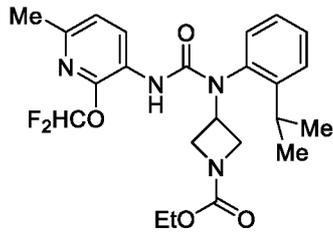
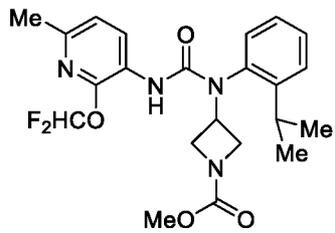
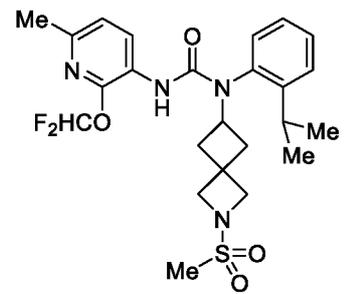
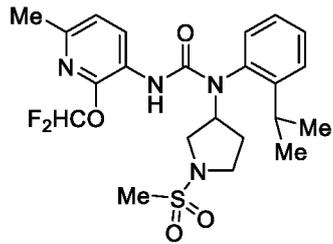
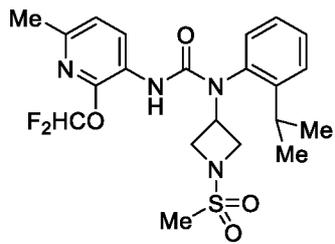


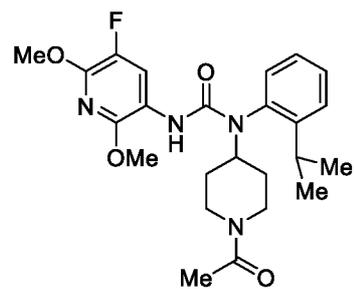
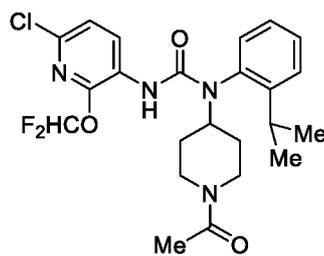
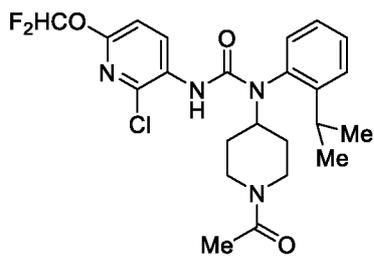
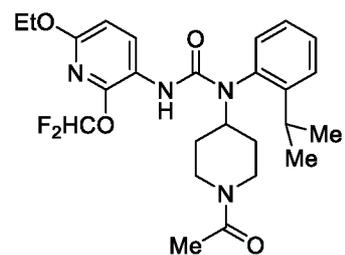
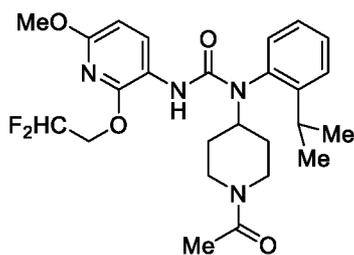
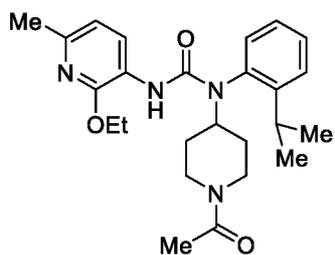
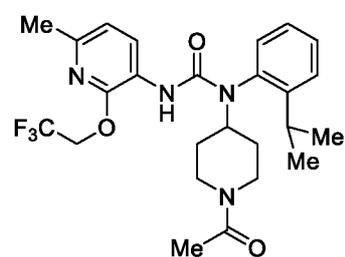
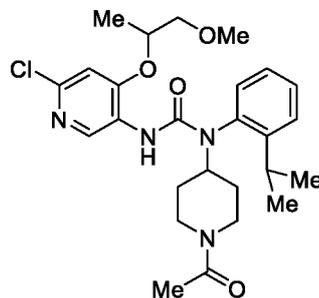
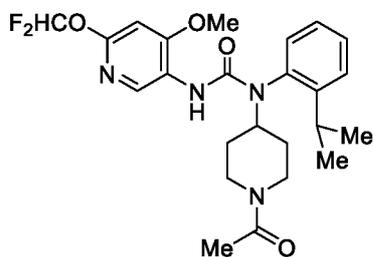
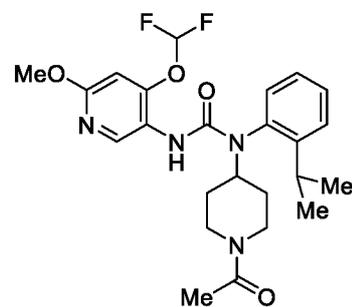
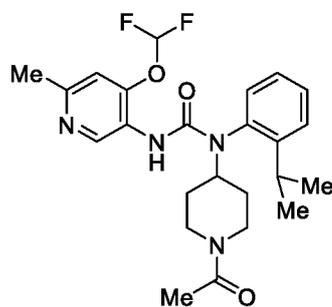
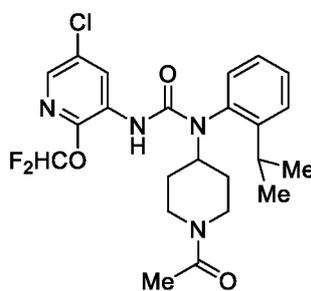
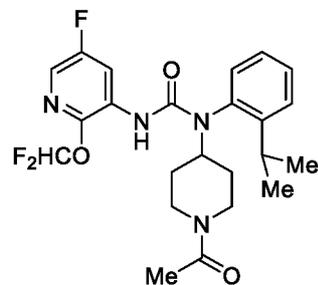
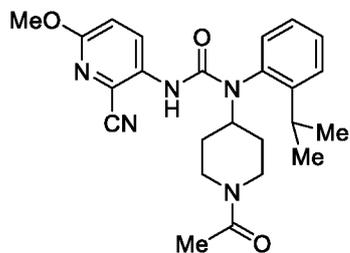
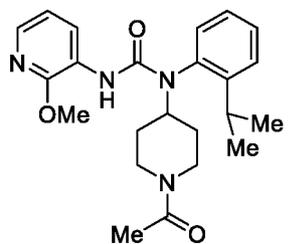
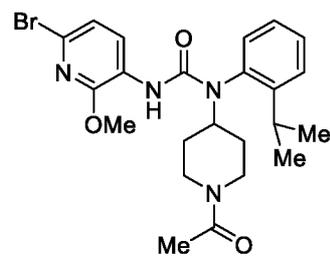
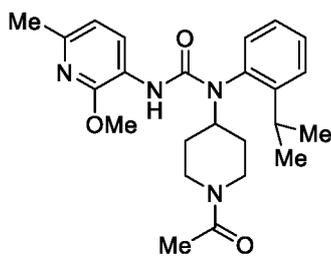
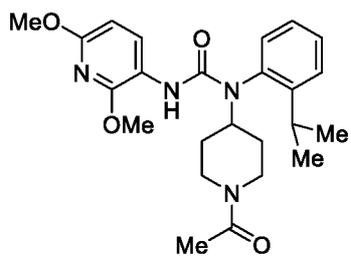
[0538] Вариант осуществления Р40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:

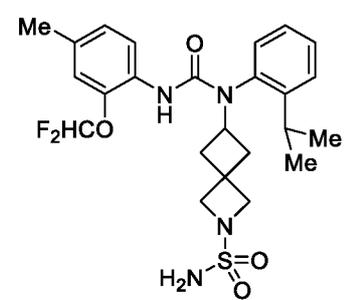
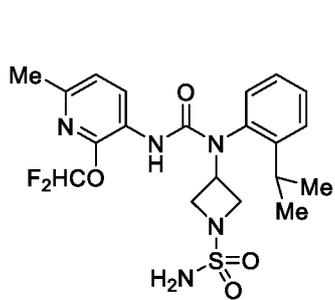
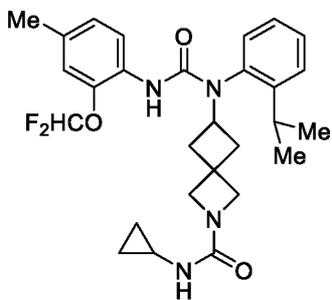
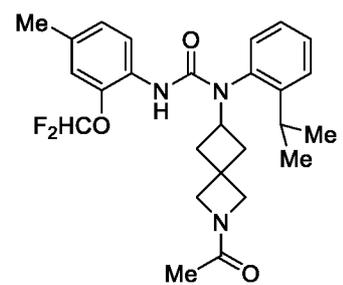
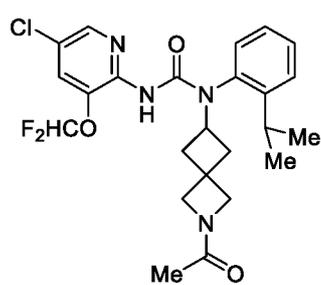
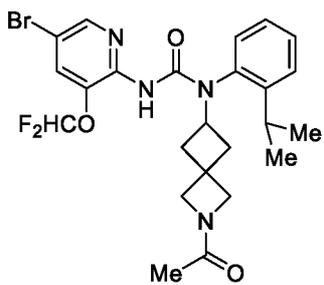
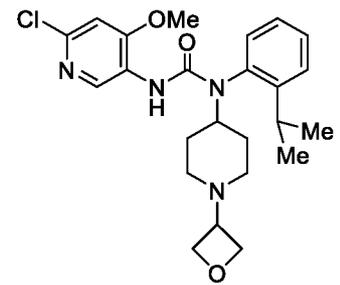
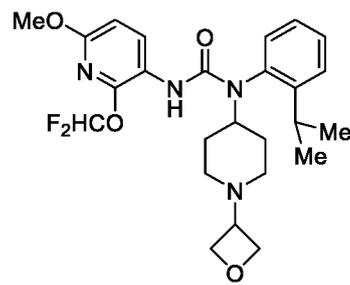
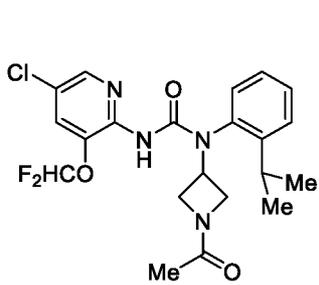
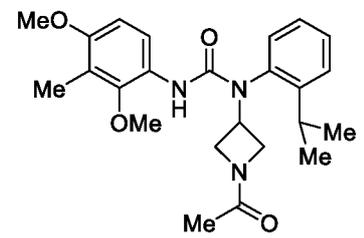
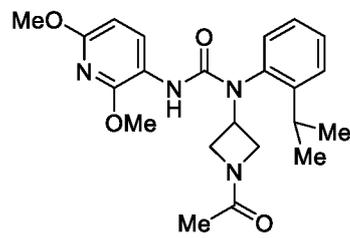
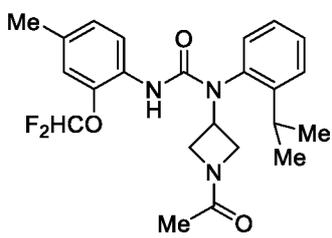
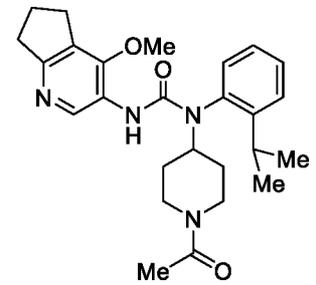
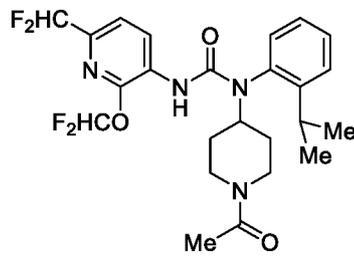
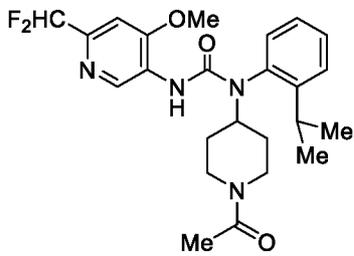
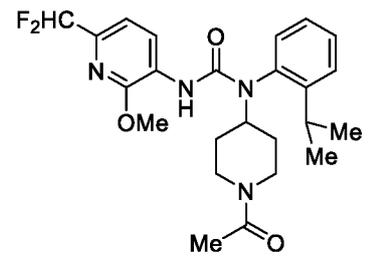
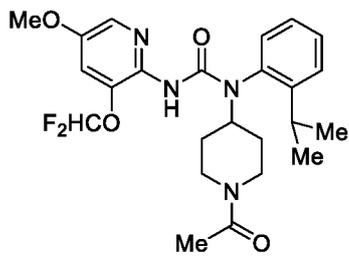
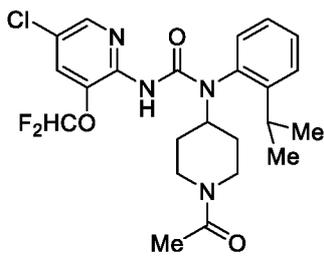


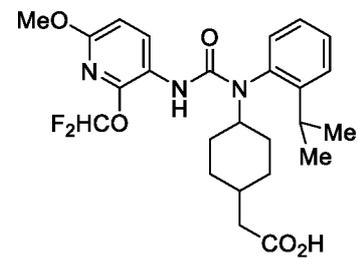
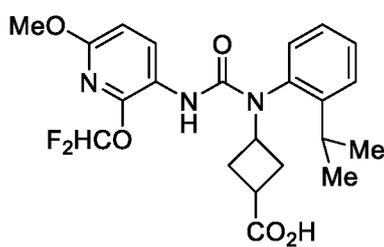
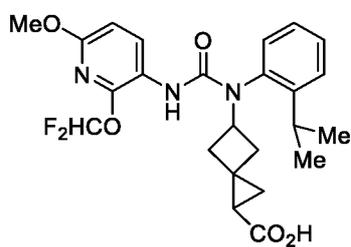
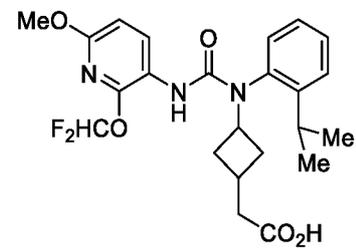
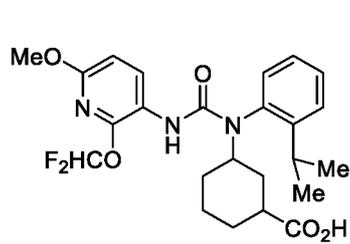
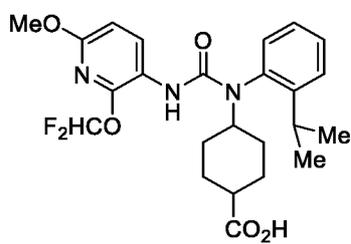
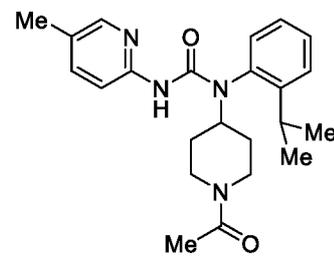
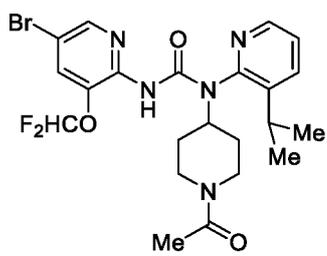
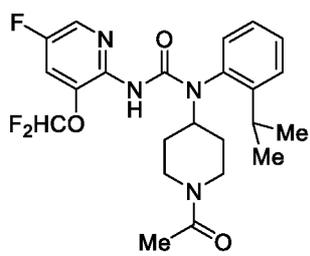
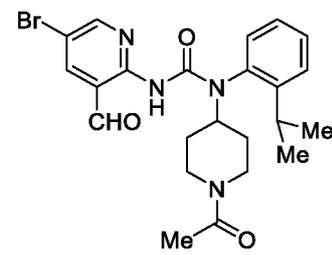
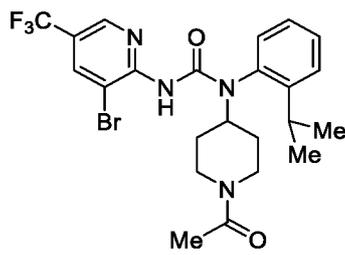
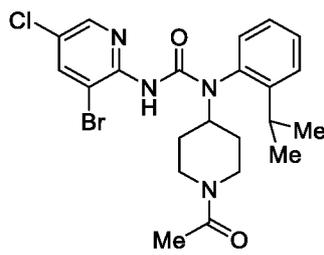
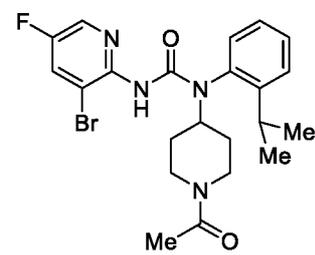
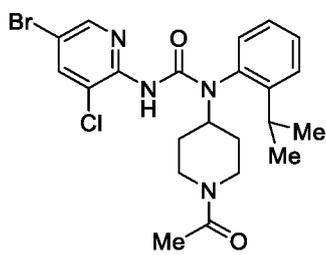
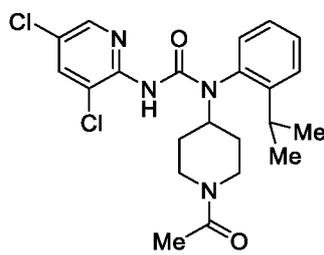
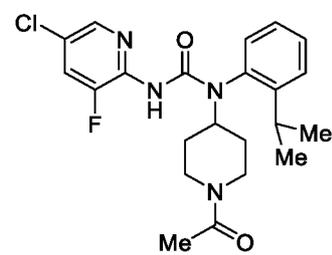
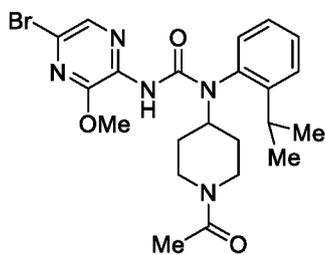
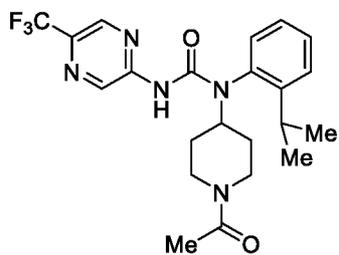
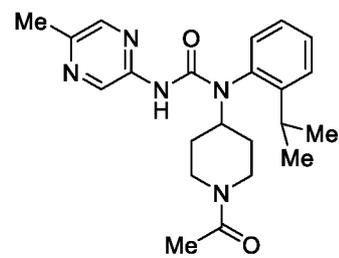
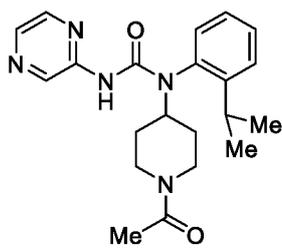
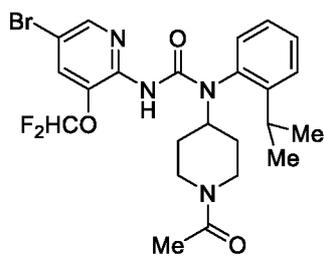


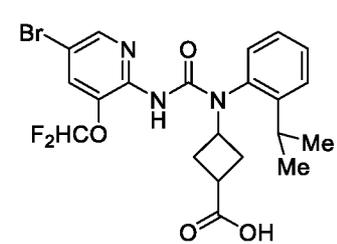
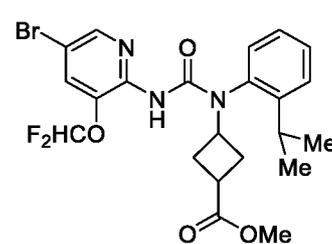
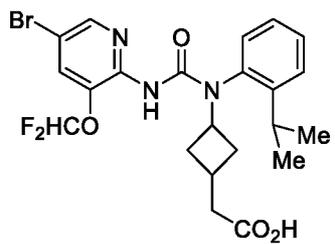
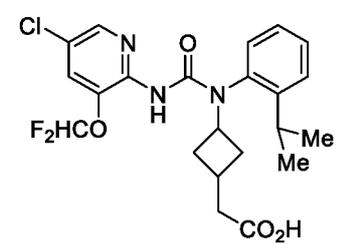
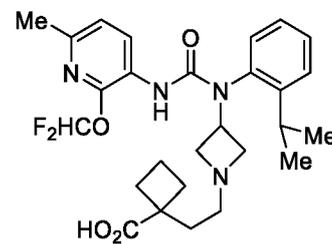
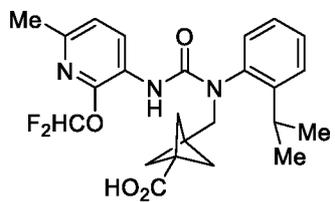
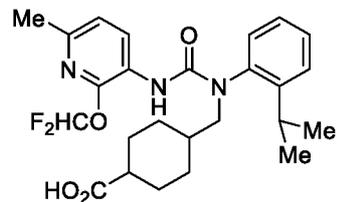
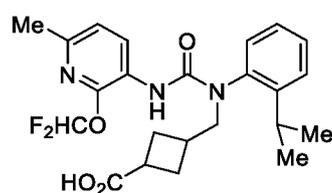
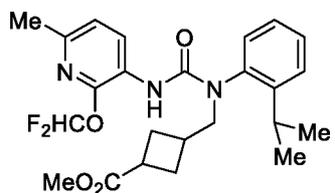
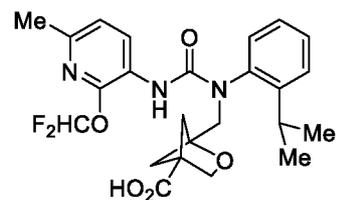
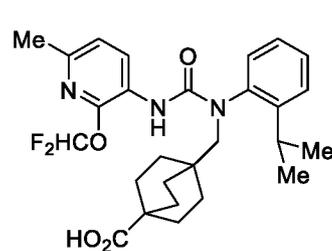
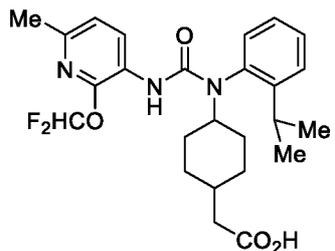
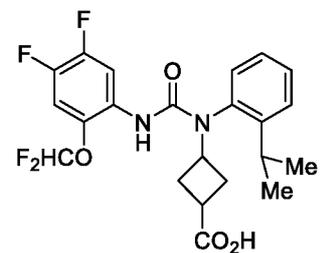
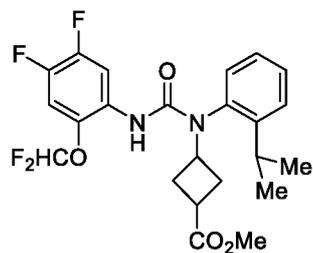
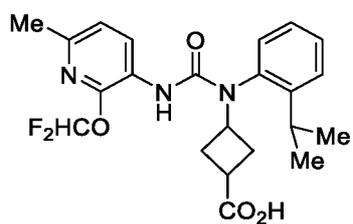
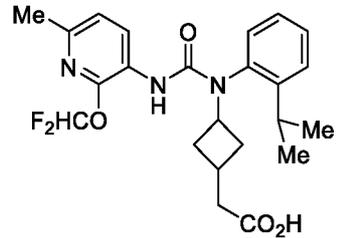
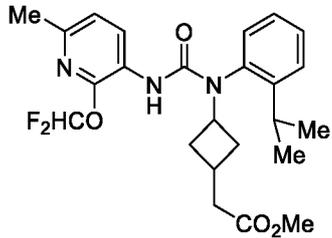
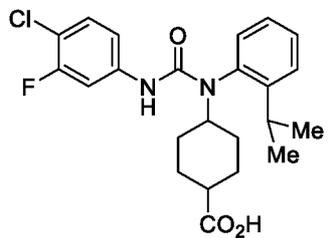
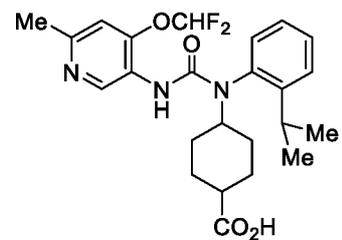
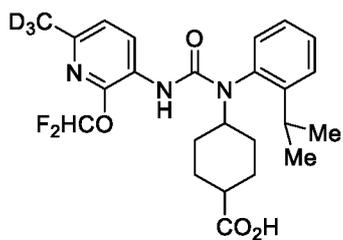
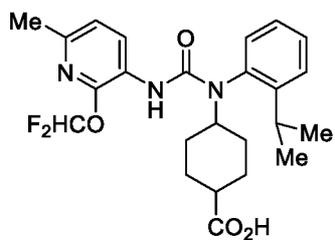


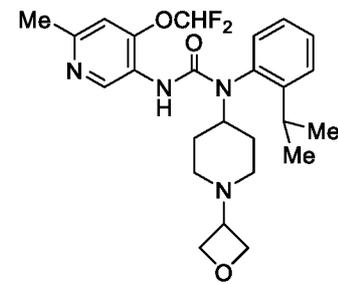
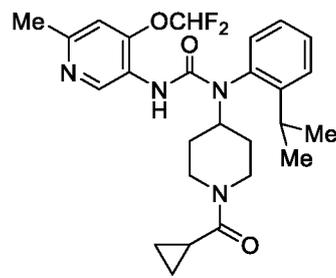
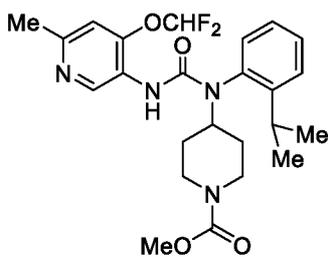
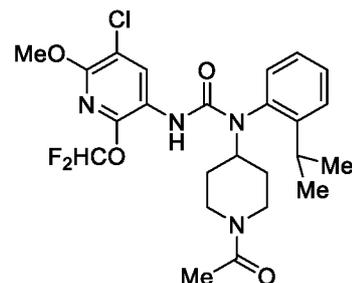
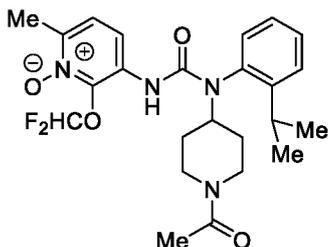
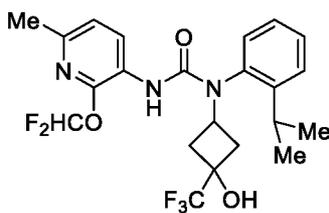
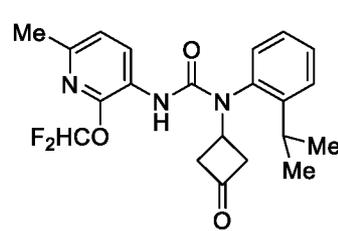
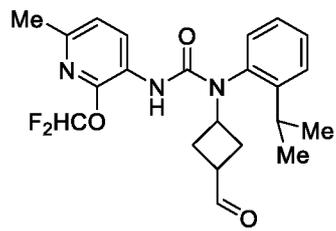
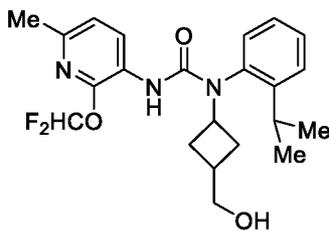
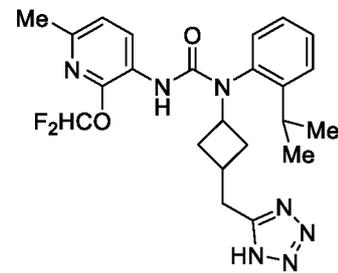
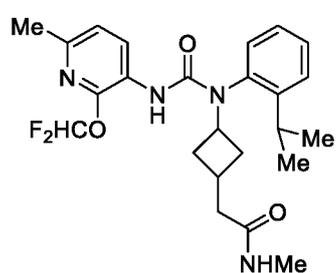
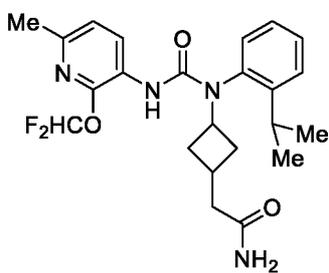
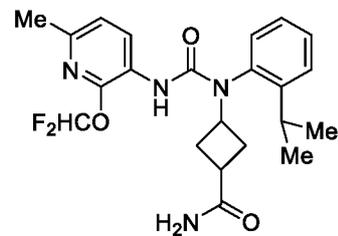
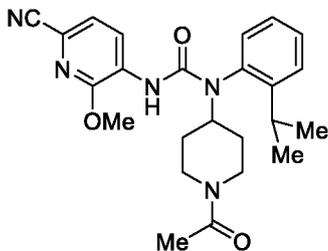
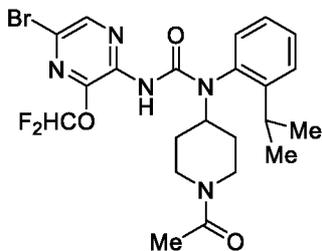
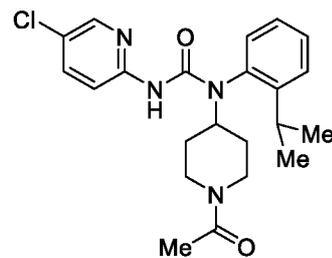
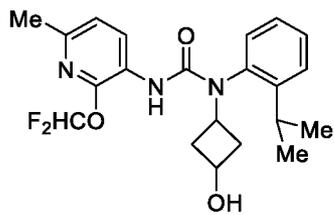
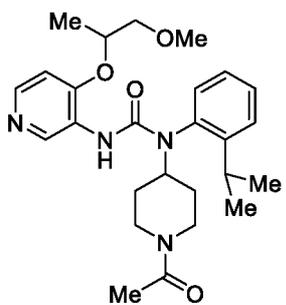


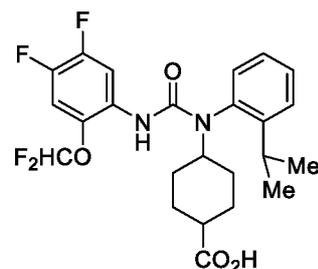
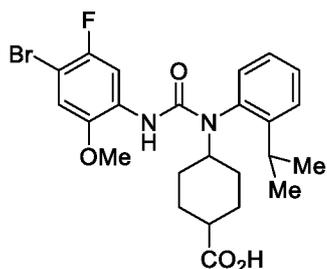
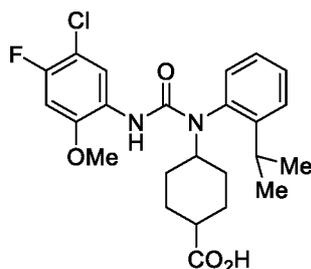
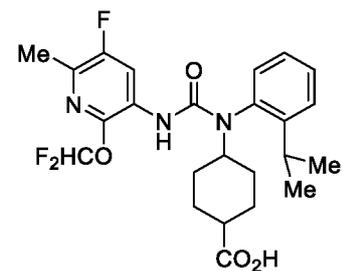
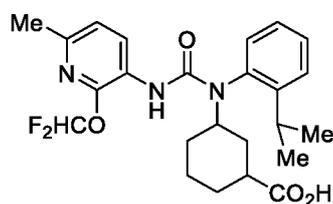
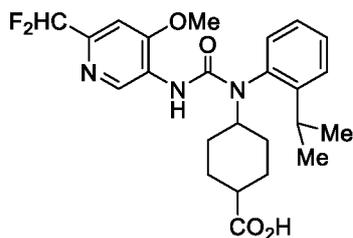
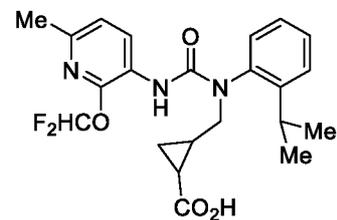
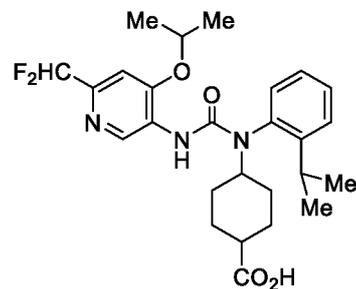
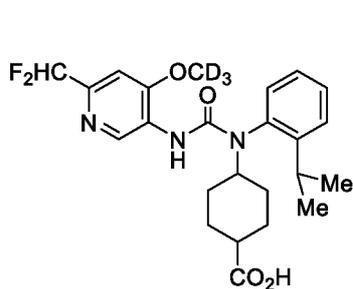
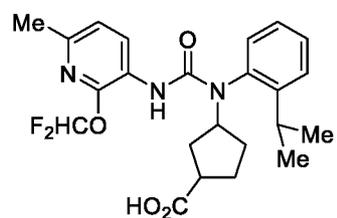
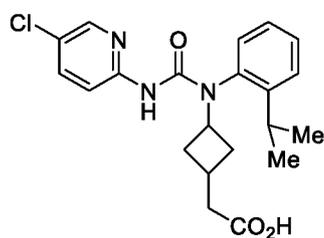
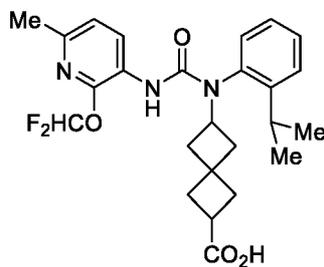
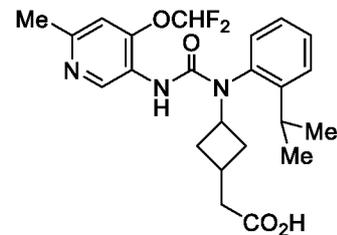
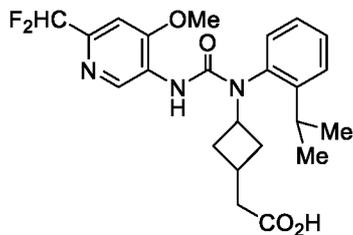
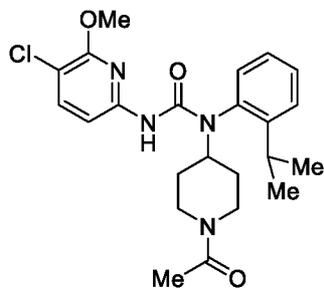
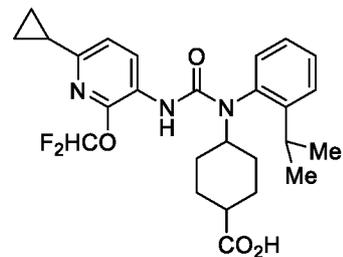
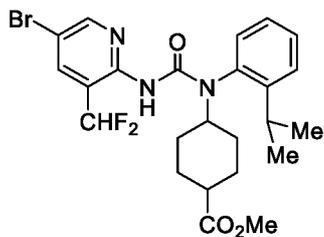
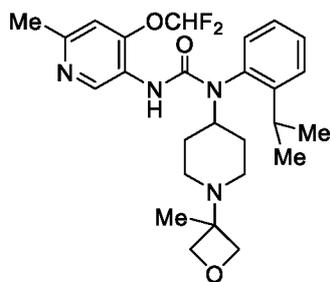


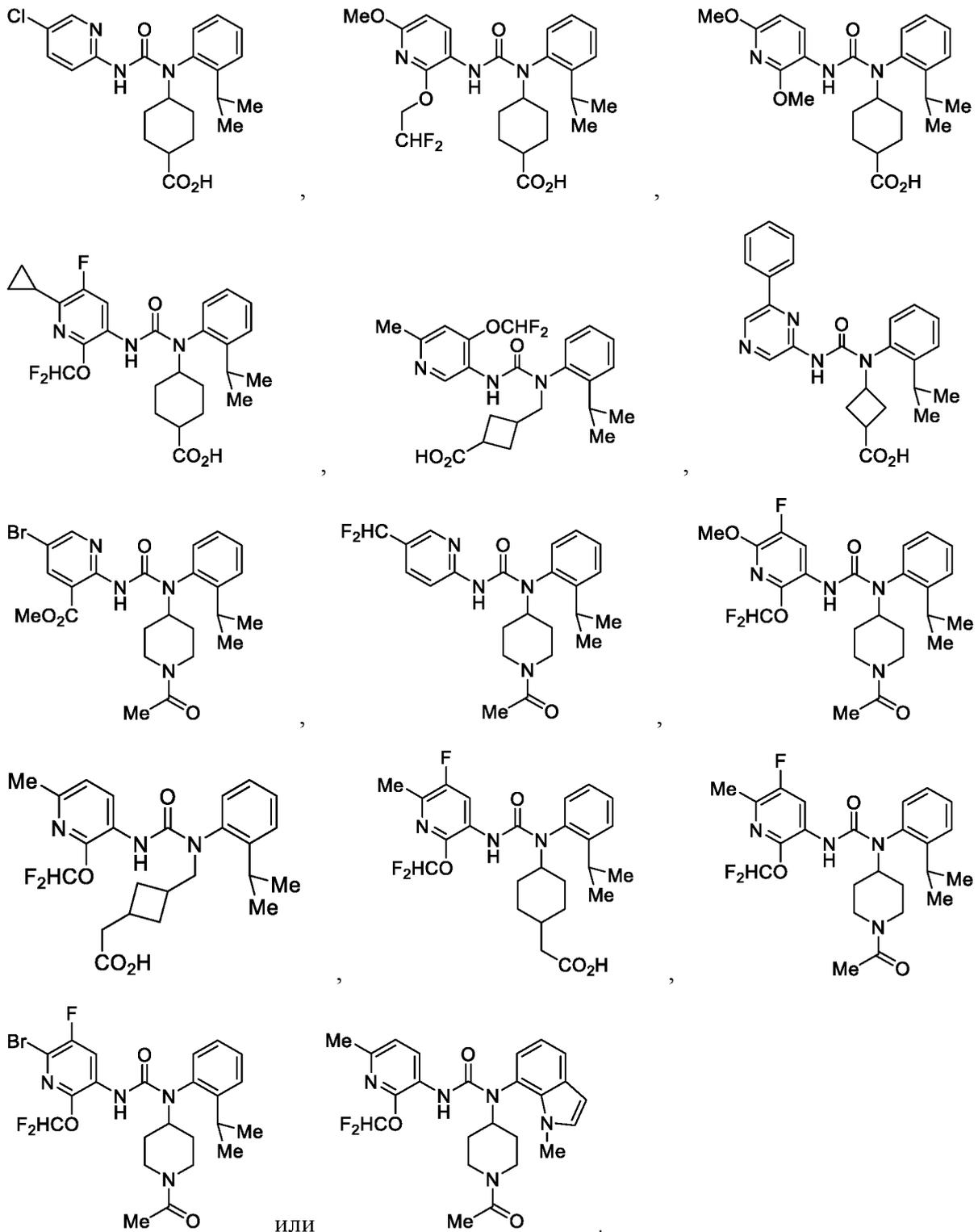












[0539] Вариант осуществления P41. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из вариантов осуществления P1-P40 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0540] Вариант осуществления P42. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления P1-P40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0541] Вариант осуществления P43. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления P1-P40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0542] Вариант осуществления P44. Способ по варианту осуществления P43, в котором воспалительное заболевание представляет собой энцефалит.

[0543] Вариант осуществления P45. Способ по варианту осуществления P44, в котором энцефалит представляет собой постгеморрагический энцефалит.

[0544] Вариант осуществления P46. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления P1-P40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0545] Вариант осуществления P47. Способ по варианту осуществления P46, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

[0546] Вариант осуществления P48. Способ по варианту осуществления P47, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз.

[0547] Вариант осуществления P49. Способ по варианту осуществления P46, где демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0548] Вариант осуществления P50. Способ лечения фиброзирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления P1-P40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0549] Вариант осуществления P51. Способ по варианту осуществления P50, в котором фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, фиброз кожи, фиброз печени или фиброз глаз.

[0550] Вариант осуществления P52. Способ по варианту осуществления P50, в котором фиброзирующее заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких, склеродермию, неалкогольный стеатогепатит или фиброз глаз.

[0551] Вариант осуществления P53. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления P1-P40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0552] Вариант осуществления P54. Способ по варианту осуществления P53, в котором рак представляет собой рак мозга.

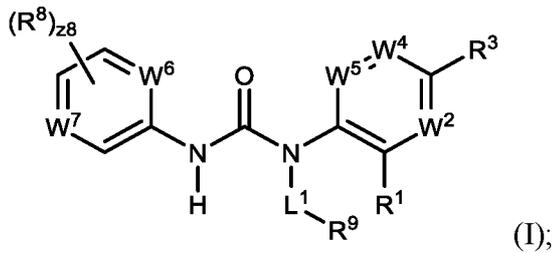
[0553] Вариант осуществления P55. Способ по варианту осуществления P54, в

котором рак представляет собой глиобластому.

[0554] Вариант осуществления P56. Способ модуляции активности LPAR1 у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту соединения по одному из вариантов осуществления P1-P40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

VI. Дополнительные варианты осуществления

[0555] Вариант осуществления 1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



где

L¹ представляет собой связь или замещенный или незамещенный C₁-C₅ алкилен;

R¹ представляет собой незамещенный C₂-C₅ алкил;

W² представляет собой N или C(R²);

R² представляет собой водород, галоген, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -OCX²₃, -OCH₂X², -OCHX²₂, -CN, -SO_{n2}R^{2D}, -SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}, -NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}, -ONR^{2A}R^{2B}, -NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}, -NHC(O)NR^{2A}R^{2B}, -N(O)_{m2}, -NR^{2A}R^{2B}, -C(O)R^{2C}, -C(O)OR^{2C}, -C(O)NR^{2A}R^{2B}, -OR^{2D}, -SR^{2D}, -NR^{2A}SO₂R^{2D}, -NR^{2A}C(O)R^{2C}, -NR^{2A}C(O)OR^{2C}, -NR^{2A}OR^{2C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R³ представляет собой водород, галоген, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -OCX³₃, -OCH₂X³, -OCHX³₂, -CN, -SO_{n3}R^{3D}, -SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}, -NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}, -ONR^{3A}R^{3B}, -NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}, -NHC(O)NR^{3A}R^{3B}, -N(O)_{m3}, -NR^{3A}R^{3B}, -C(O)R^{3C}, -C(O)OR^{3C}, -C(O)NR^{3A}R^{3B}, -OR^{3D}, -SR^{3D}, -NR^{3A}SO₂R^{3D}, -NR^{3A}C(O)R^{3C}, -NR^{3A}C(O)OR^{3C}, -NR^{3A}OR^{3C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W⁴ представляет собой N или C(R⁴);

R⁴ представляет собой водород, галоген, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -OCX⁴₃, -OCH₂X⁴, -OCHX⁴₂, -CN, -SO_{n4}R^{4D}, -SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}, -NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}, -ONR^{4A}R^{4B}, -NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}, -NHC(O)NR^{4A}R^{4B}, -N(O)_{m4}, -NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R^{4C}, -C(O)OR^{4C}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4D}, -SR^{4D}, -NR^{4A}SO₂R^{4D}, -NR^{4A}C(O)R^{4C}, -NR^{4A}C(O)OR^{4C}, -NR^{4A}OR^{4C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил,

замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^5 представляет собой N или $C(R^5)$;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCX^5_3$, $-OCH_2X^5$, $-OCHX^5_2$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{5D}$, $-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-ONR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^{5C}$, $-C(O)OR^{5C}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-OR^{5D}$, $-SR^{5D}$, $-NR^{5A}SO_2R^{5D}$, $-NR^{5A}C(O)R^{5C}$, $-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$, $-NR^{5A}OR^{5C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^2 и R^3 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^3 и R^4 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^4 и R^5 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

W^6 представляет собой N или $C(R^6)$;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCH_2X^6$, $-OCHX^6_2$, $-CN$, $-SO_{n6}R^{6D}$, $-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$, $-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-ONR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-N(O)_{m6}$, $-NR^{6A}R^{6B}$, $-C(O)R^{6C}$, $-C(O)OR^{6C}$, $-C(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-OR^{6D}$, $-SR^{6D}$, $-NR^{6A}SO_2R^{6D}$, $-NR^{6A}C(O)R^{6C}$, $-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$, $-NR^{6A}OR^{6C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^7 представляет собой N, N^+O^- или $C(R^7)$;

R^7 представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCX^7_3$, $-OCH_2X^7$, $-OCHX^7_2$, $-CN$, $-SO_{n7}R^{7D}$, $-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-ONR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-C(O)R^{7C}$, $-C(O)OR^{7C}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-OR^{7D}$, $-SR^{7D}$, $-NR^{7A}SO_2R^{7D}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$, $-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$, $-NR^{7A}OR^{7C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

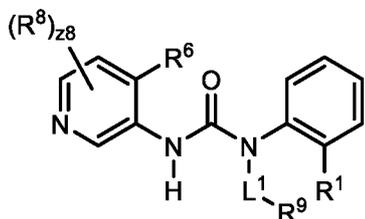
R^8 независимо представляет собой галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-ONR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-N(O)_{m8}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-NR^{8A}OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

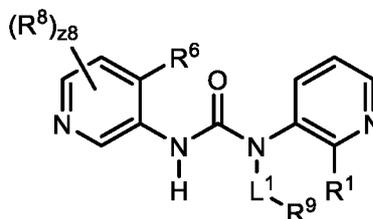
R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} и R^{8D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

$X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7$ и X^8 независимо представляют собой -F, -Cl, -Br или -I;
 $n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7$ и n_8 независимо представляют собой целое число от 0 до 4;
 $m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7$ и v_8 независимо равны 1 или 2; и
 z_8 представляет собой целое число от 0 до 3.

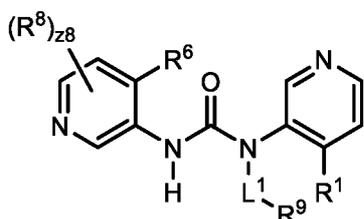
[0556] Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1, имеющее формулу:



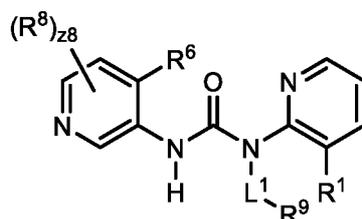
(I-1a),



(I-1b),

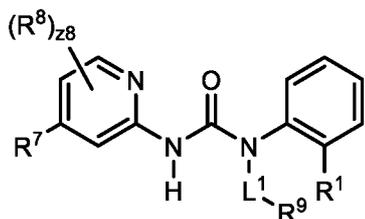


(I-1c) или

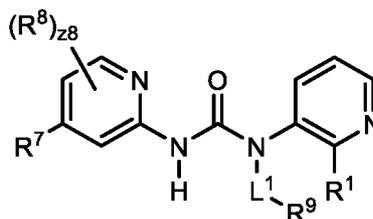


(I-1d).

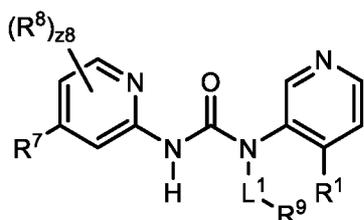
[0557] Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 1, имеющее формулу:



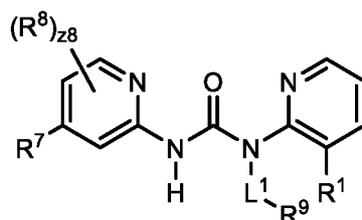
(I-2a),



(I-2b),

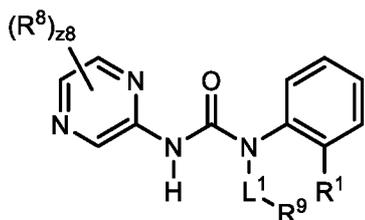


(I-2c) или

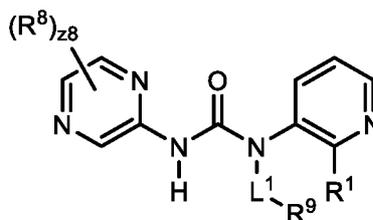


(I-2d).

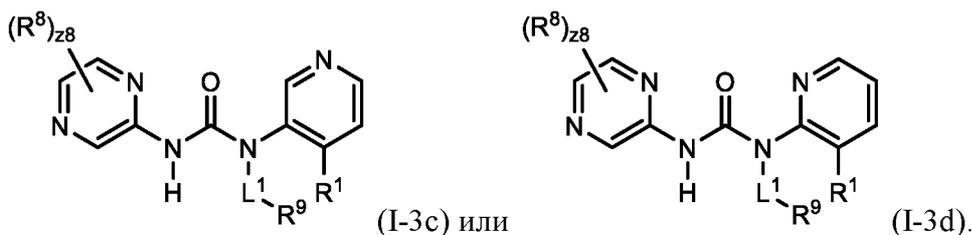
[0558] Вариант осуществления 4. Соединение по варианту осуществления 1, имеющее формулу:



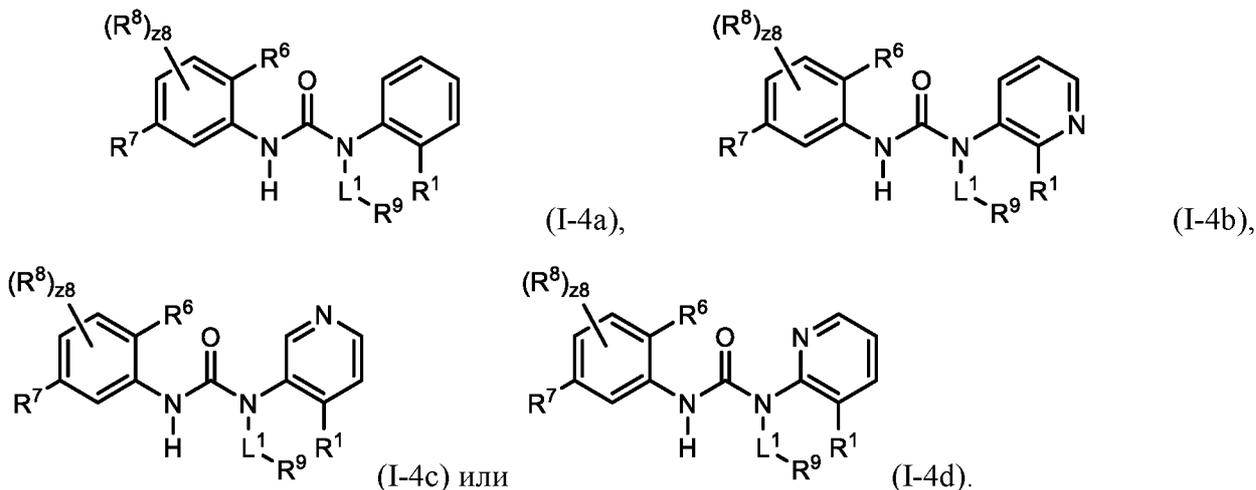
(I-3a),



(I-3b),



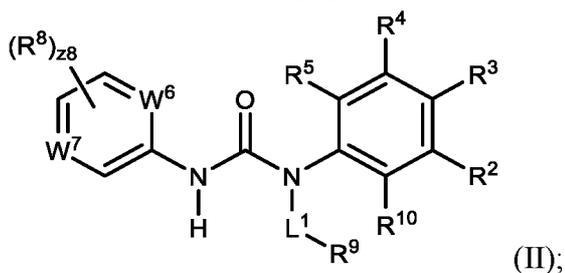
[0559] Вариант осуществления 5. Соединение по варианту осуществления 1, имеющее формулу:



[0560] Вариант осуществления 6. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-5, где R^1 представляет собой незамещенный C_3 алкил.

[0561] Вариант осуществления 7. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-5, где R^1 представляет собой изопропил.

[0562] Вариант осуществления 8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



где

L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_1 - C_5 алкилен;

R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-OCX^2_3$, $-OCH_2X^2$, $-OCHX^2_2$, $-CN$, $-SO_{n2}R^{2D}$, $-SO_{v2}NR^{2AR^{2B}}$, $-NR^{2C}NR^{2AR^{2B}}$, $-ONR^{2AR^{2B}}$, $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2AR^{2B}}$, $-NHC(O)NR^{2AR^{2B}}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{2AR^{2B}}$, $-C(O)R^{2C}$, $-C(O)OR^{2C}$, $-C(O)NR^{2AR^{2B}}$, $-OR^{2D}$, $-SR^{2D}$, $-NR^{2ASO_2}R^{2D}$, $-NR^{2AC(O)}R^{2C}$, $-NR^{2AC(O)OR}R^{2C}$, $-NR^{2AOR}R^{2C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCX^3_3$, $-OCH_2X^3$, $-OCHX^3_2$, $-CN$, $-SO_{n3}R^{3D}$, $-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$, $-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$, $-ONR^{3A}R^{3B}$, $-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$, $-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{3A}R^{3B}$, $-C(O)R^{3C}$, $-C(O)OR^{3C}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, $-OR^{3D}$, $-SR^{3D}$, $-NR^{3A}SO_2R^{3D}$, $-NR^{3A}C(O)R^{3C}$, $-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$, $-NR^{3A}OR^{3C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^4 представляет собой водород, галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCX^4_3$, $-OCH_2X^4$, $-OCHX^4_2$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{4D}$, $-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-ONR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^{4C}$, $-C(O)OR^{4C}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4D}$, $-SR^{4D}$, $-NR^{4A}SO_2R^{4D}$, $-NR^{4A}C(O)R^{4C}$, $-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$, $-NR^{4A}OR^{4C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCX^5_3$, $-OCH_2X^5$, $-OCHX^5_2$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{5D}$, $-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-ONR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^{5C}$, $-C(O)OR^{5C}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-OR^{5D}$, $-SR^{5D}$, $-NR^{5A}SO_2R^{5D}$, $-NR^{5A}C(O)R^{5C}$, $-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$, $-NR^{5A}OR^{5C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^2 и R^3 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^3 и R^4 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^4 и R^5 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

W^6 представляет собой N или C(R^6);

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCH_2X^6$, $-OCHX^6_2$, $-CN$, $-SO_{n6}R^{6D}$, $-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$, $-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-ONR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$, $-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-N(O)_{m6}$, $-NR^{6A}R^{6B}$, $-C(O)R^{6C}$, $-C(O)OR^{6C}$, -

$C(O)NR^{6A}R^{6B}$, $-OR^{6D}$, $-SR^{6D}$, $-NR^{6A}SO_2R^{6D}$, $-NR^{6A}C(O)R^{6C}$, $-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$, $-NR^{6A}OR^{6C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^7 представляет собой N , N^+-O^- или $C(R^7)$;

R^7 представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCX^7_3$, $-OCH_2X^7$, $-OCHX^7_2$, $-CN$, $-SO_{n7}R^{7D}$, $-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-ONR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-C(O)R^{7C}$, $-C(O)OR^{7C}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-OR^{7D}$, $-SR^{7D}$, $-NR^{7A}SO_2R^{7D}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$, $-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$, $-NR^{7A}OR^{7C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^8 независимо представляет собой галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$, $-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-ONR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$, $-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-N(O)_{m8}$, $-NR^{8A}R^{8B}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8A}R^{8B}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-NR^{8A}OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^{10} представляет собой водород, галоген, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-OCX^{10}_3$, $-OCH_2X^{10}$, $-OCHX^{10}_2$, $-CN$, $-SO_{n10}R^{10D}$, $-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-ONR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-N(O)_{m10}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10C}$, $-C(O)OR^{10C}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-OR^{10D}$, $-SR^{10D}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10D}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10C}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$, $-NR^{10A}OR^{10C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{10} и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} ,

R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} , R^{8D} , R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} и R^{10D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{10A} и R^{10B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 и X^{10} независимо представляют собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$;

n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_7 , n_8 и n_{10} независимо представляют собой целое число от 0 до 4;

m_2 , m_3 , m_4 , m_5 , m_6 , m_7 , m_8 , m_{10} , v_2 , v_3 , v_4 , v_5 , v_6 , v_7 , v_8 и v_{10} независимо равны 1 или 2; и

z_8 представляет собой целое число от 0 до 3;

где по меньшей мере один из W^6 или W^7 представляет собой N;

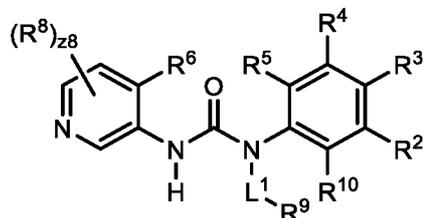
где если W^6 представляет собой $C(R^6)$ или W^7 представляет собой $C(R^7)$, тогда R^{10} не представляет собой водород;

где если W^6 и W^7 оба представляют собой N, тогда R^3 не представляет собой $-S(O)_2CH_3$; и

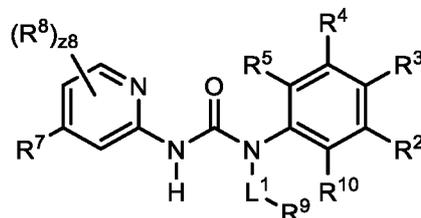
где если W^6 представляет собой CH и W^7 представляет собой N, тогда $-L^1-R^9$ не

представляет собой .

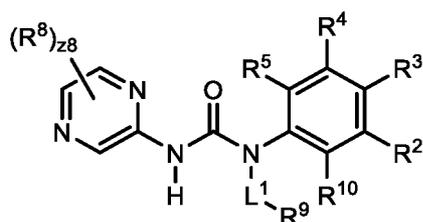
[0563] Вариант осуществления 9. Соединение по варианту осуществления 8, имеющее формулу:



(II-1a),

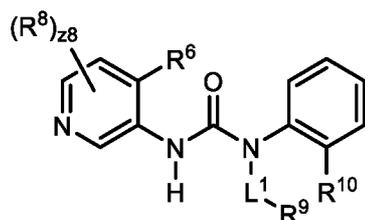


(II-2a) или

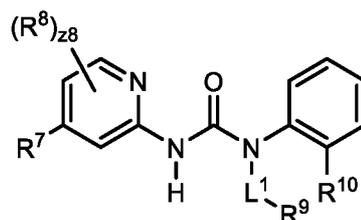


(II-3a).

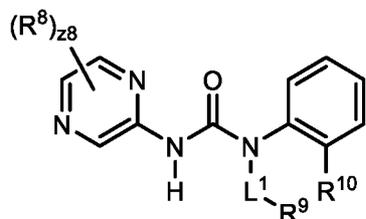
[0564] Вариант осуществления 10. Соединение по варианту осуществления 8, имеющее формулу:



(II-1b),



(II-2b) или



(II-3b).

[0565] Вариант осуществления 11. Соединение по одному из вариантов осуществления 8-10, где R^{10} представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6 алкил.

[0566] Вариант осуществления 12. Соединение по одному из вариантов осуществления 8-10, где R^{10} представляет собой изопропил.

[0567] Вариант осуществления 13. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-12, где R^6 представляет собой водород, $-OCHF_2$, незамещенный C_1-C_6 алкил или незамещенный 2-6-членный гетероалкил.

[0568] Вариант осуществления 14. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-12, где R^6 представляет собой водород, $-OCHF_2$, незамещенный метокси или незамещенный изопропокси.

[0569] Вариант осуществления 15. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-14, где R^7 представляет собой водород, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-OCHF_2$.

[0570] Вариант осуществления 16. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-15, где R^8 независимо представляет собой галоген, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-CN$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0571] Вариант осуществления 17. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-15, где R^8 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CN$, $-OCHF_2$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-OR^{8D}$, незамещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный 2-8-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8 циклоалкил или незамещенный фенил.

[0572] Вариант осуществления 18. Соединение по варианту осуществления 17, где R^{8C} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6 алкил.

[0573] Вариант осуществления 19. Соединение по варианту осуществления 17, где R^{8D} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

[0574] Вариант осуществления 20. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-15, где R^8 независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-OCH_2CHF_2$, незамещенный метил, незамещенный циклопропил или незамещенный фенил.

[0575] Вариант осуществления 21. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-15, где два заместителя R^8 соединены с образованием незамещенного C_5 циклоалкила.

[0576] Вариант осуществления 22. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-21, где L^1 представляет собой связь или незамещенный C_1-C_5 алкилен.

[0577] Вариант осуществления 23. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-21, где L^1 представляет собой связь.

[0578] Вариант осуществления 24. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-21, где L^1 представляет собой незамещенный метилен.

[0579] Вариант осуществления 25. Соединение по одному из вариантов осуществления 1-24, где R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный циклоалкил или R^{11} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{11}_3$, $-CHX^{11}_2$, $-CH_2X^{11}$, $-OCX^{11}_3$, $-OCH_2X^{11}$, $-OCHX^{11}_2$, $-CN$, $-SO_{n11}R^{11D}$, $-SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$, $-NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$, $-ONR^{11A}R^{11B}$, $-NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$, $-NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-N(O)_{m11}$, $-NR^{11A}R^{11B}$, $-C(O)R^{11C}$, $-C(O)OR^{11C}$, $-C(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-OR^{11D}$, $-SR^{11D}$, $-NR^{11A}SO_2R^{11D}$, $-NR^{11A}C(O)R^{11C}$, $-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$, $-NR^{11A}OR^{11C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил,

замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^{11} могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} и R^{11D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{11A} и R^{11B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

X^{11} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$;

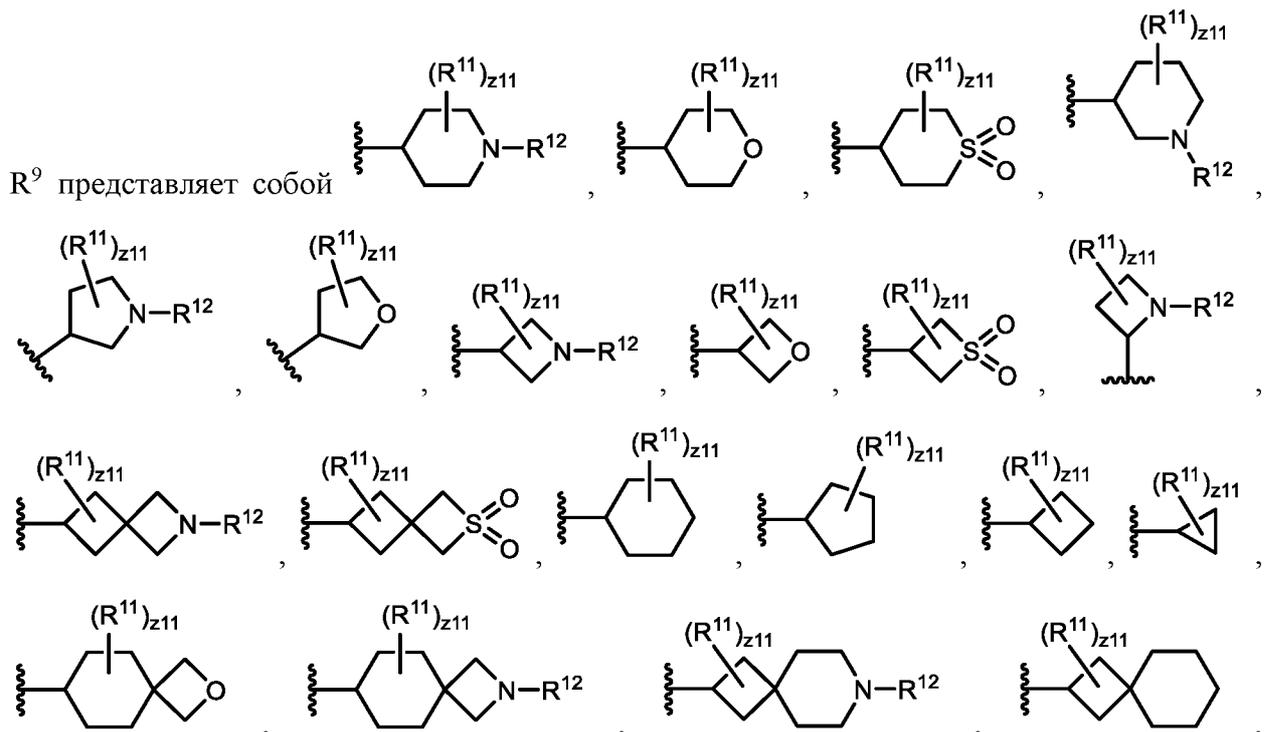
n_{11} независимо представляет собой целое число от 0 до 4; и

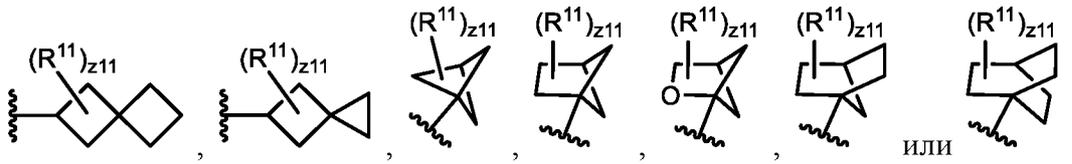
m_{11} и v_{11} независимо представляют собой 1 или 2.

[0580] Вариант осуществления 26. Соединение по варианту осуществления 25, где R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или R^{11} -замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

[0581] Вариант осуществления 27. Соединение по варианту осуществления 25, где R^9 представляет собой R^{11} -замещенный или незамещенный спироциклический циклоалкил или R^{11} -замещенный или незамещенный спироциклический гетероциклоалкил.

[0582] Вариант осуществления 28. Соединение по варианту осуществления 25, где





R^{12} представляет собой водород, галоген, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-OCX^{12}_3$, $-OCH_2X^{12}$, $-OCHX^{12}_2$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)R^{12C}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, $-OR^{12D}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^{12A} , R^{12B} , R^{12C} и R^{12D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{12A} и R^{12B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

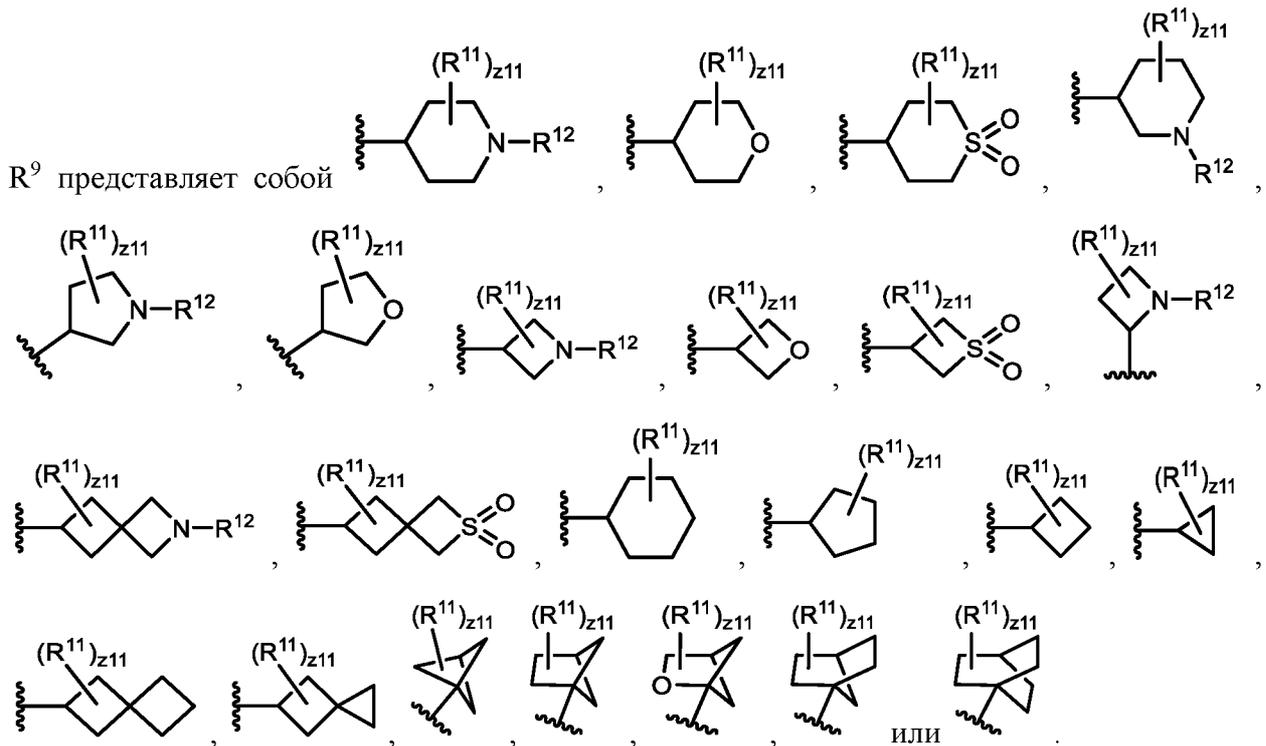
X^{12} независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$;

n_{12} независимо представляет собой целое число от 0 до 4;

v_{12} независимо равен 1 или 2; и

z_{11} представляет собой целое число от 0 до 13.

[0583] Вариант осуществления 29. Соединение по варианту осуществления 28, где



[0584] Вариант осуществления 30. Соединение по одному из вариантов осуществления 25-29, где R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{11}_3$, $-CHX^{11}_2$, $-CN$, $-SO_{n11}R^{11D}$, $-C(O)R^{11C}$, $-C(O)OR^{11C}$, $-C(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-C(O)R^{11C}$, $-OR^{11D}$, $-NR^{11A}SO_2R^{11D}$, $-NR^{11A}C(O)R^{11C}$, $-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-5-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0585] Вариант осуществления 31. Соединение по варианту осуществления 30, где R^{11A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил; и R^{11B} независимо представляет собой водород.

[0586] Вариант осуществления 32. Соединение по варианту осуществления 30, где R^{11C} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0587] Вариант осуществления 33. Соединение по варианту осуществления 30, где R^{11D} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0588] Вариант осуществления 34. Соединение по одному из вариантов осуществления 25-29, где два заместителя R^{11} соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила.

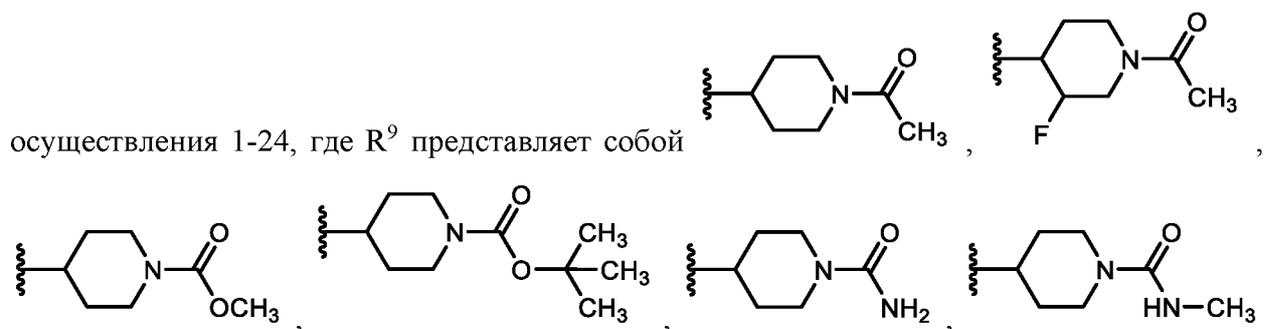
[0589] Вариант осуществления 35. Соединение по одному из вариантов осуществления 28-29, где R^{12} представляет собой водород, $-C(O)R^{12C}$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

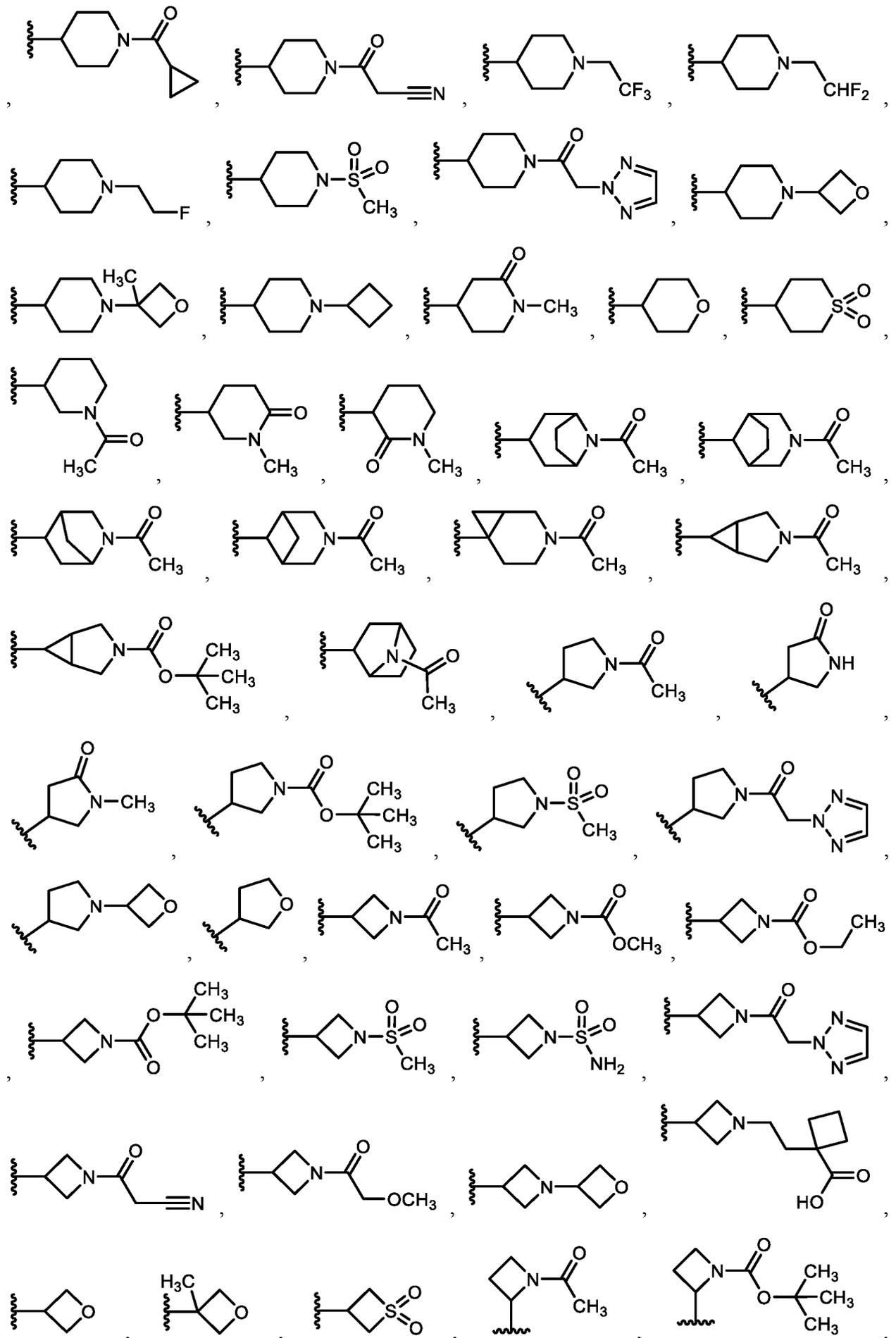
[0590] Вариант осуществления 36. Соединение по варианту осуществления 35, где R^{12A} представляет собой водород, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил; и R^{12B} представляет собой водород.

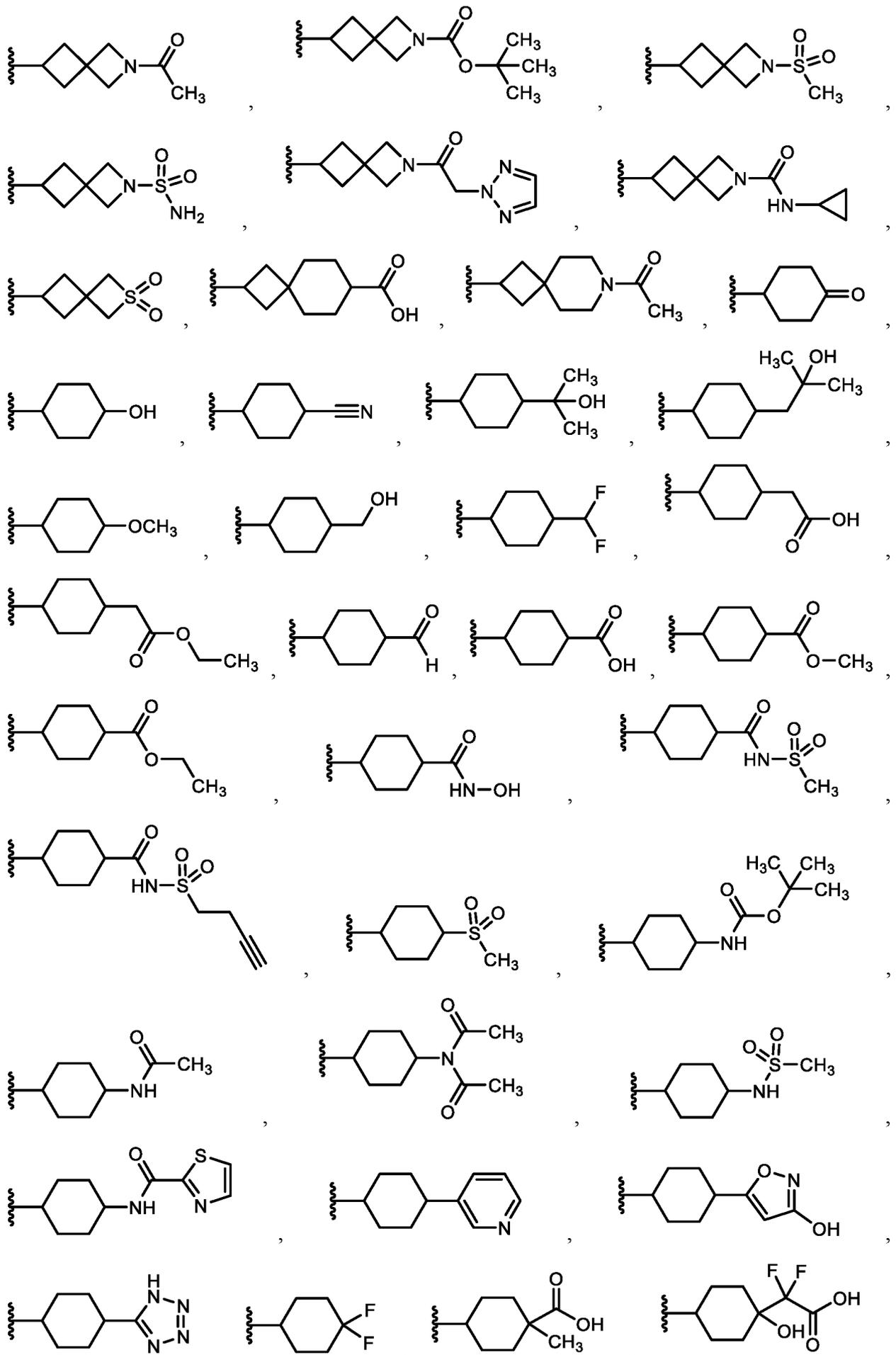
[0591] Вариант осуществления 37. Соединение по варианту осуществления 35, где R^{12C} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил.

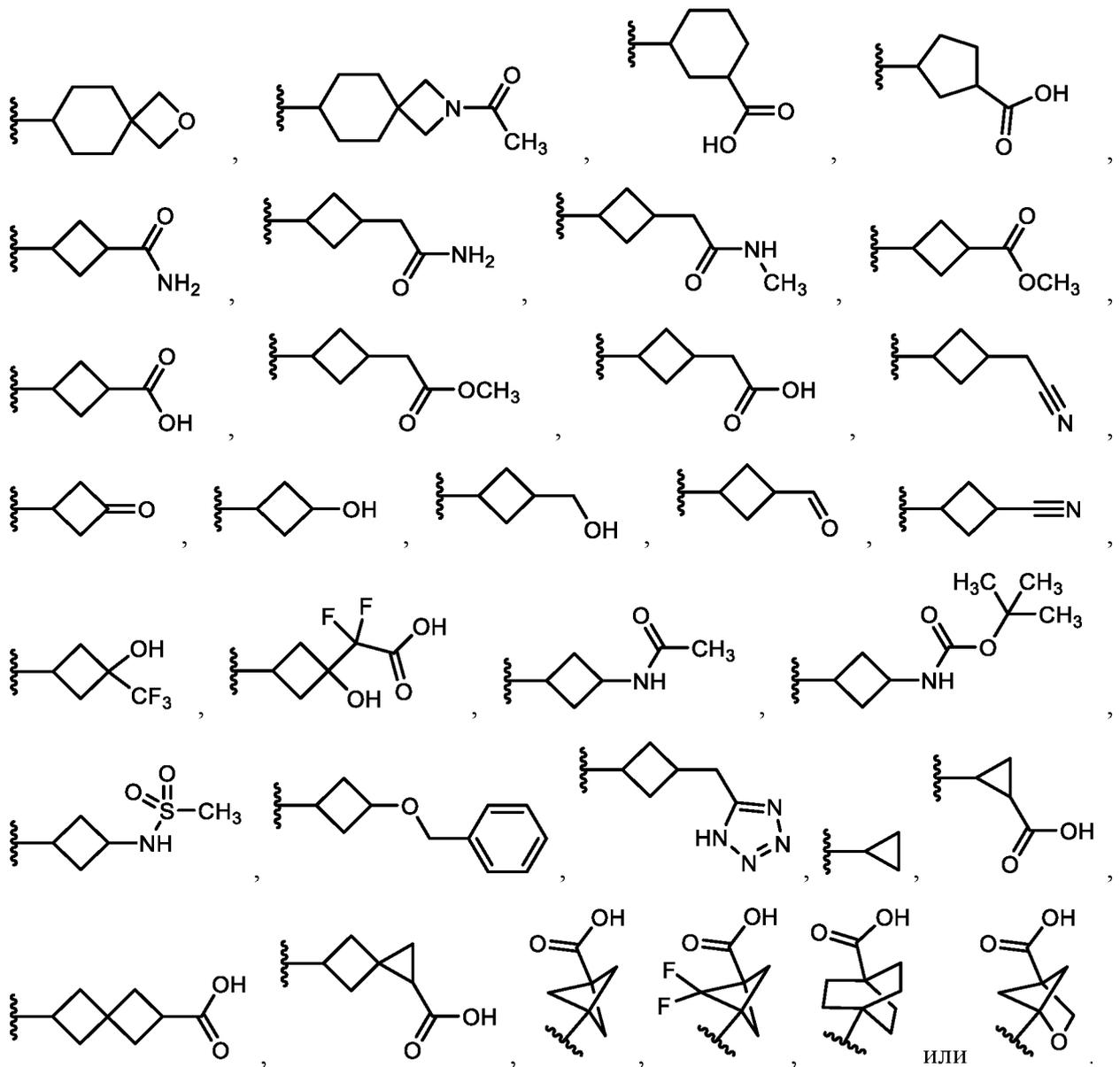
[0592] Вариант осуществления 38. Соединение по варианту осуществления 35, где R^{12D} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0593] Вариант осуществления 39. Соединение по одному из вариантов

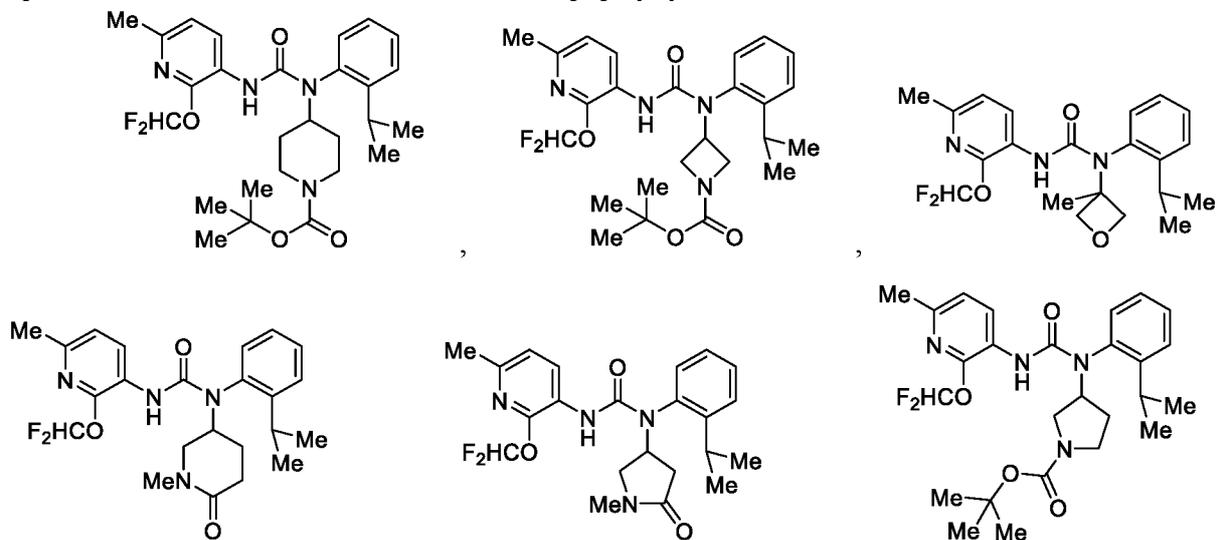


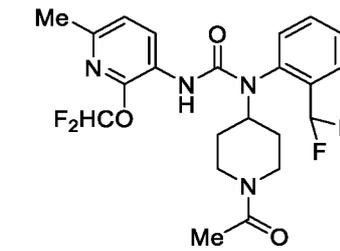
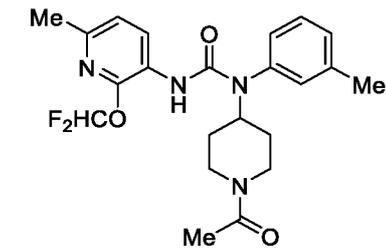
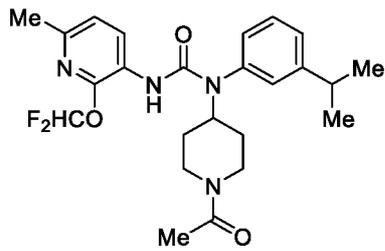
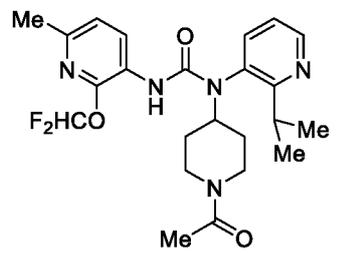
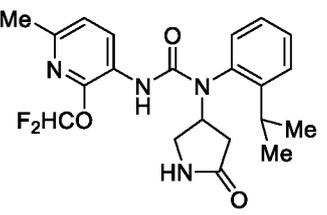
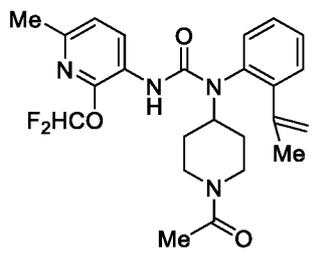
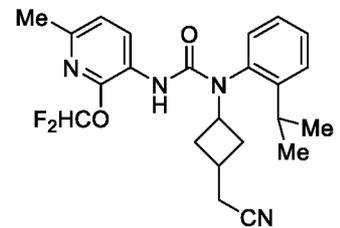
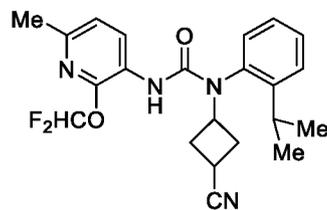
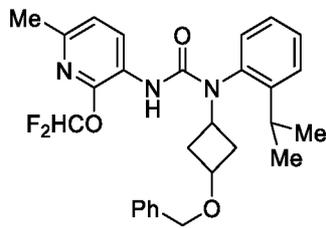
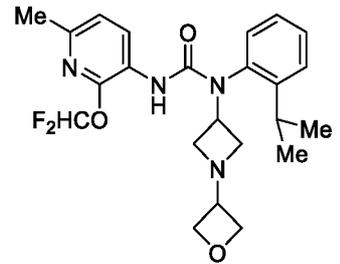
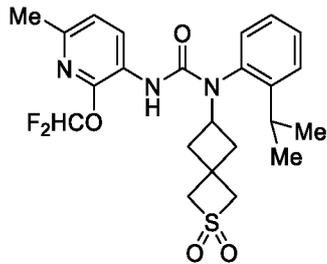
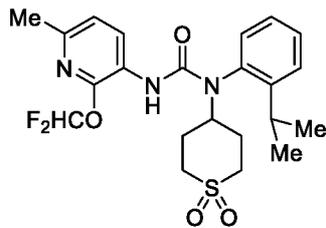
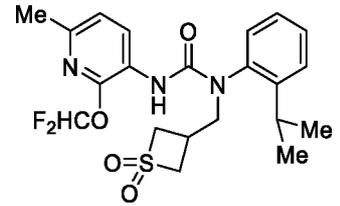
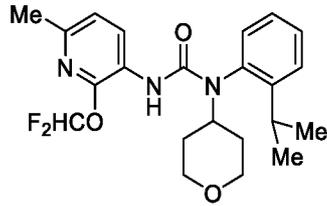
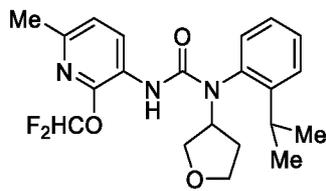
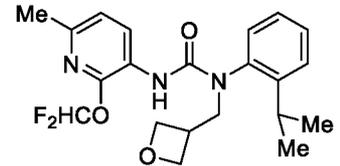
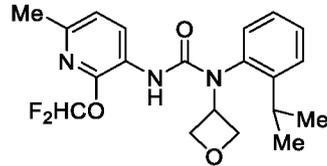
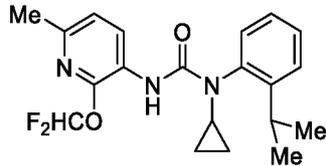
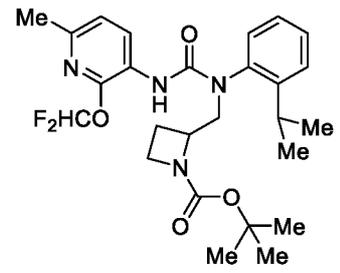
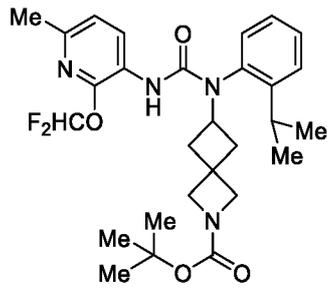
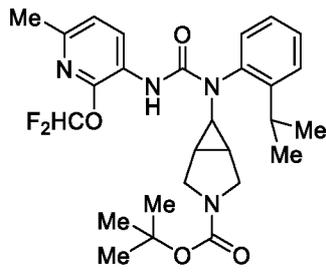


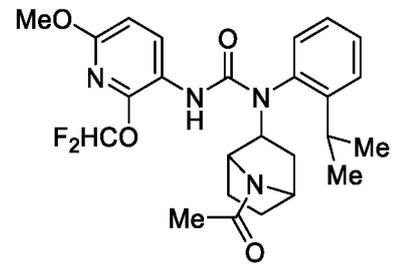
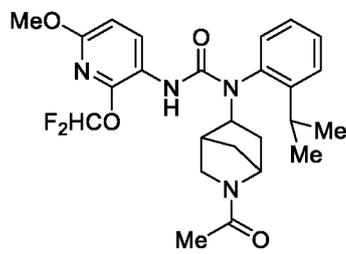
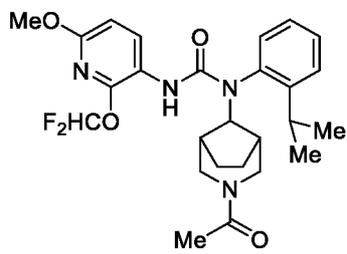
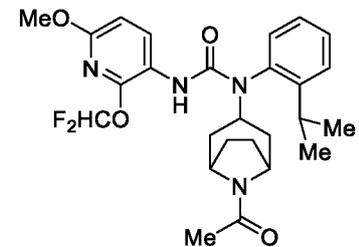
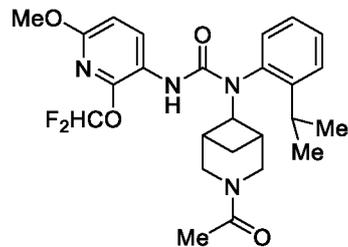
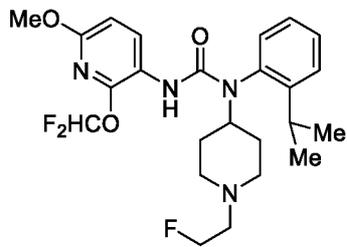
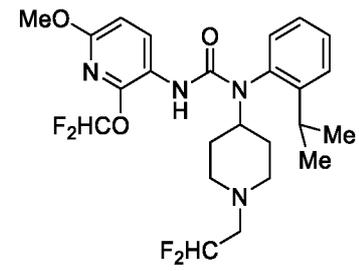
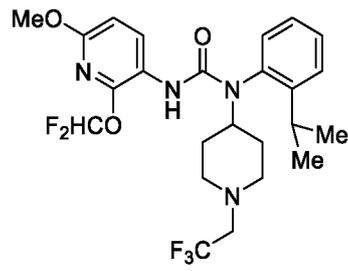
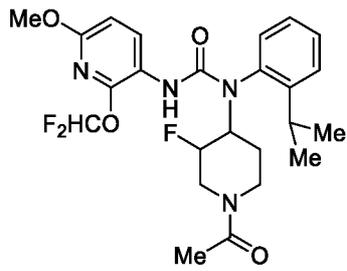
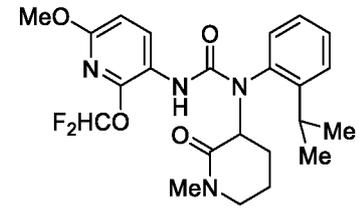
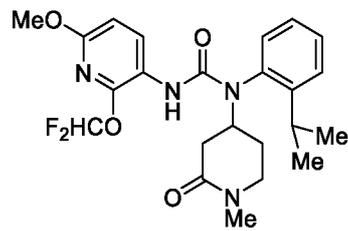
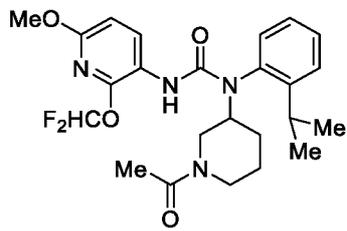
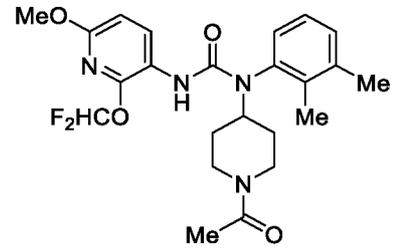
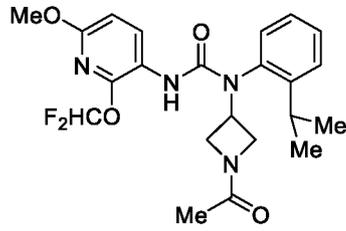
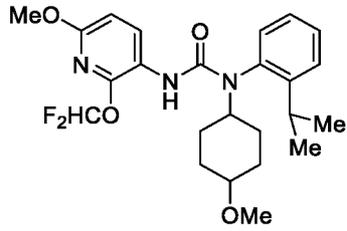
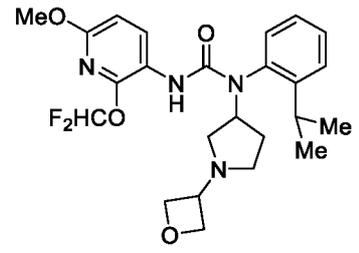
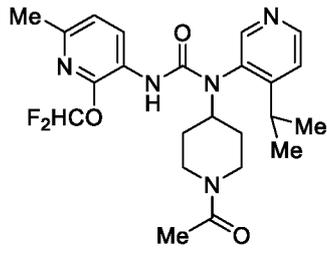
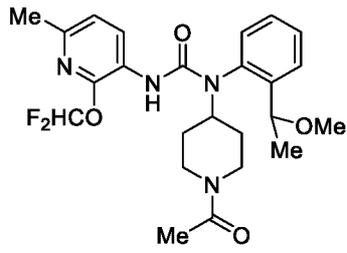


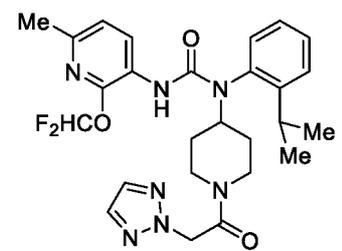
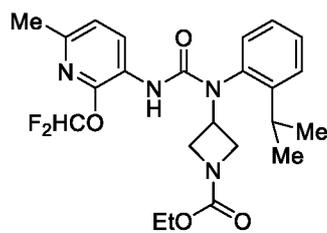
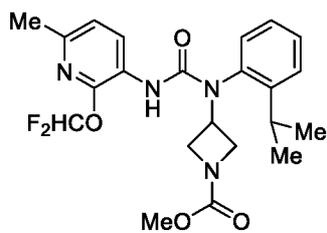
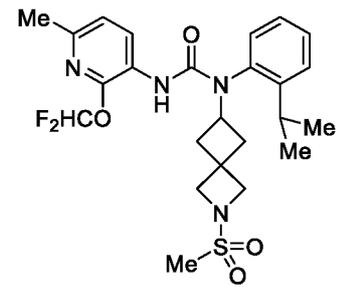
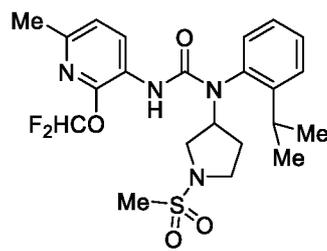
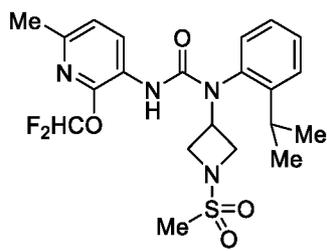
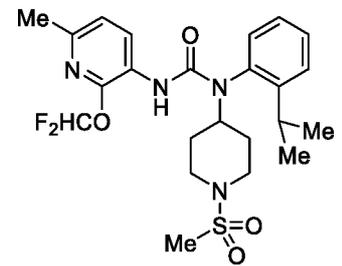
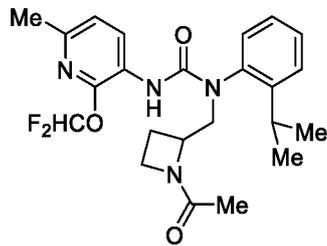
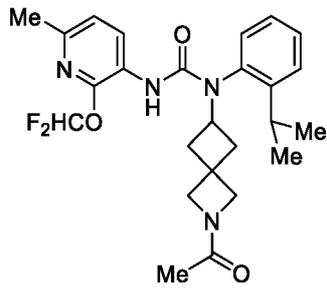
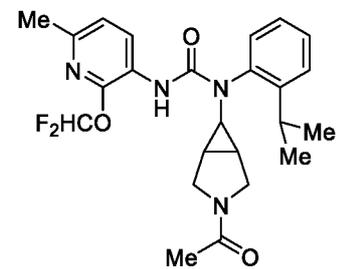
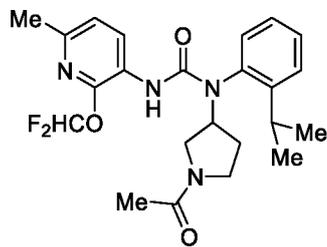
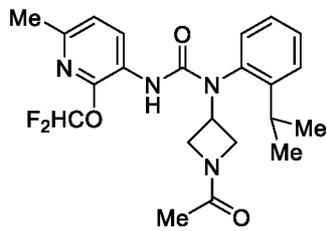
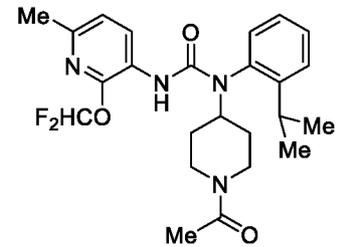
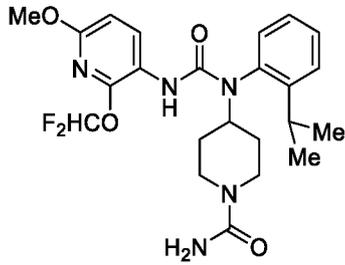
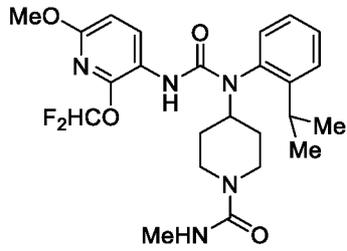
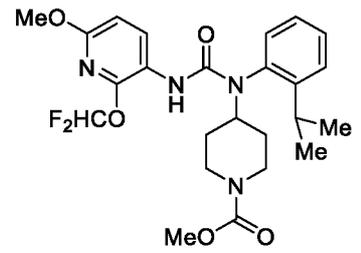
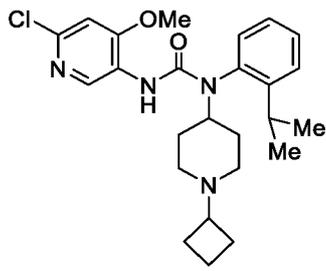
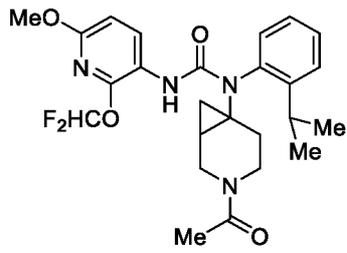


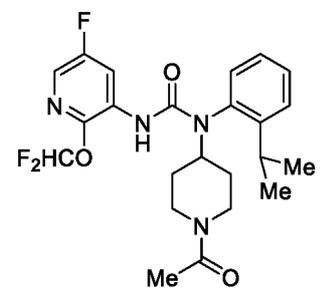
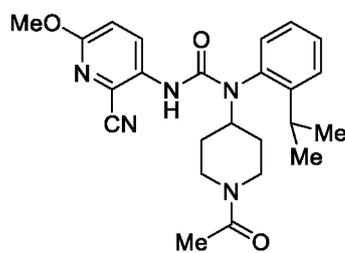
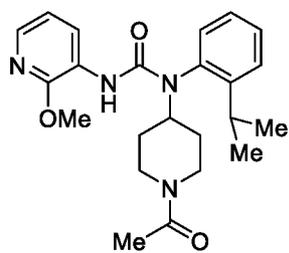
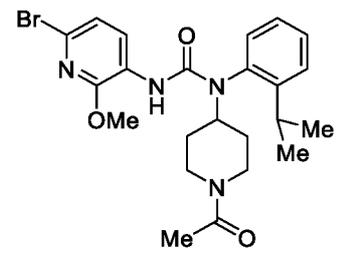
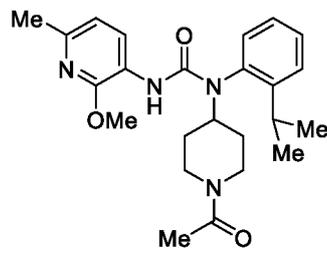
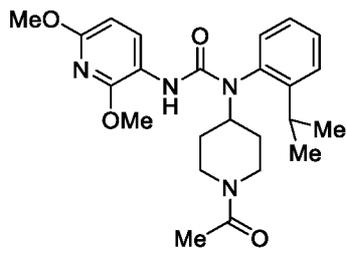
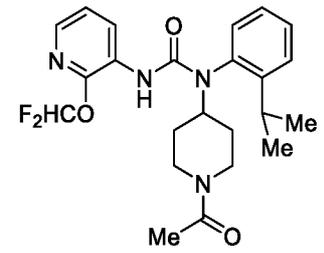
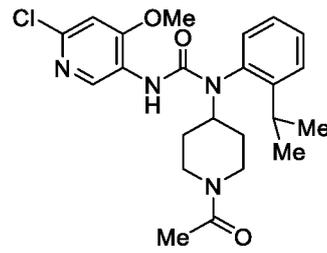
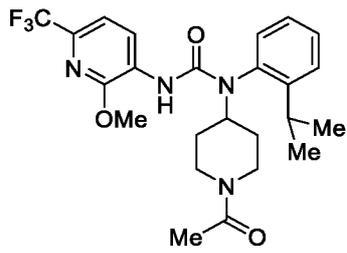
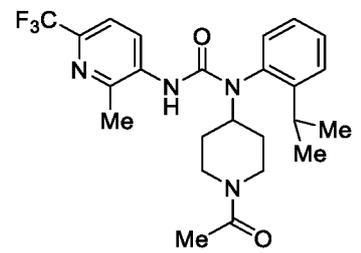
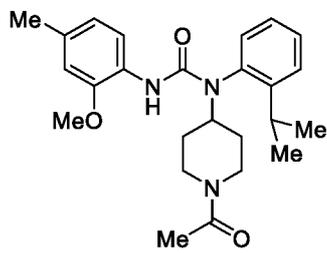
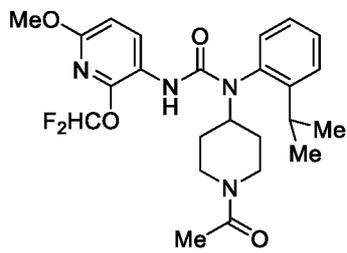
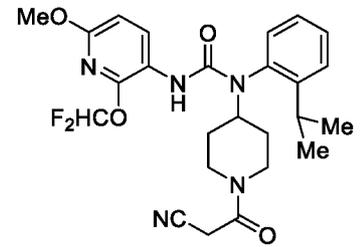
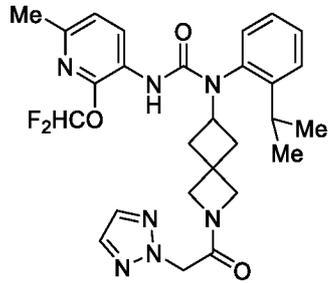
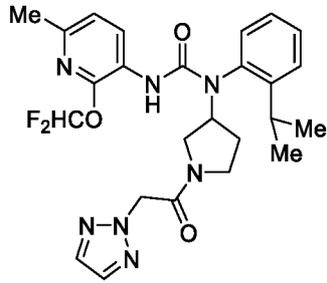
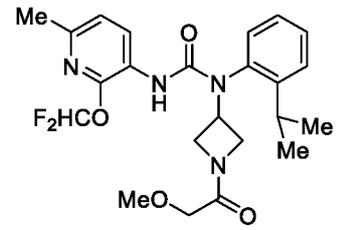
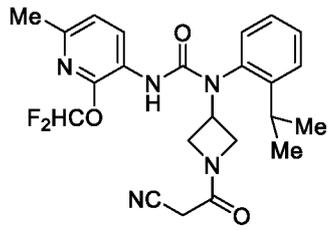
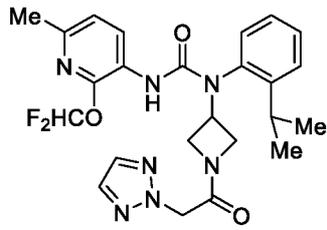
[0594] Вариант осуществления 40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:

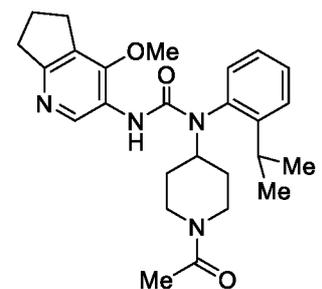
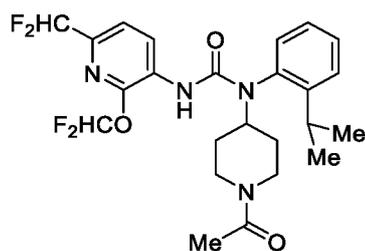
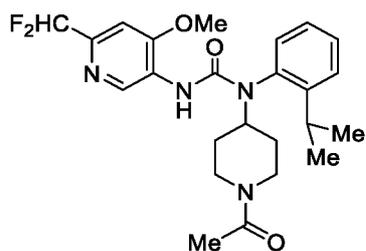
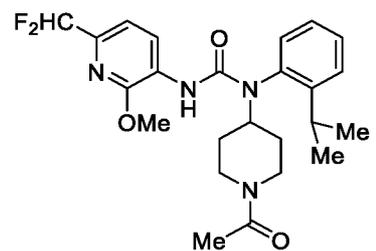
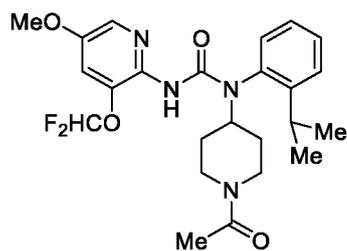
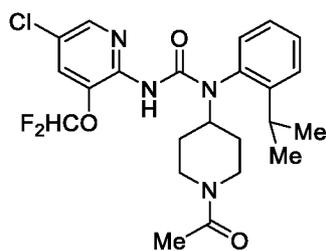
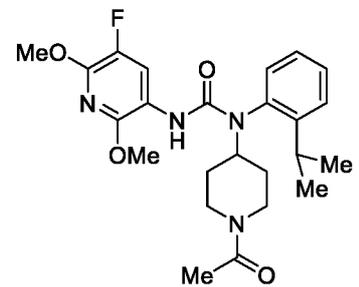
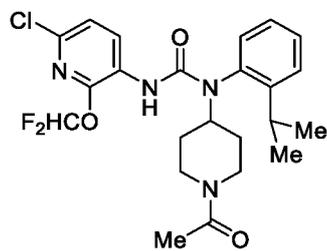
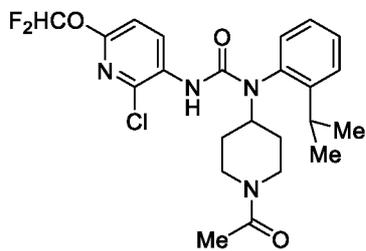
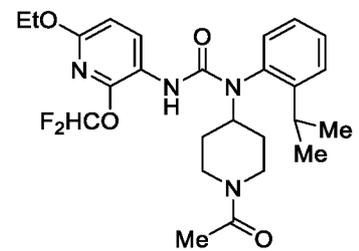
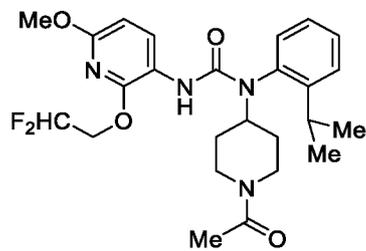
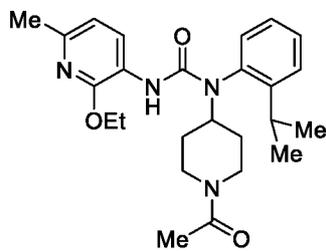
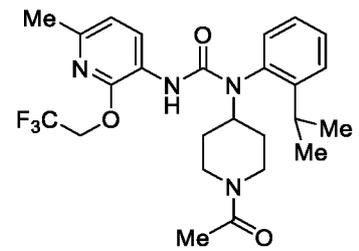
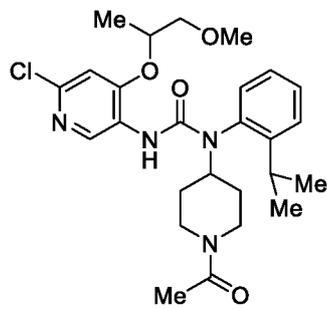
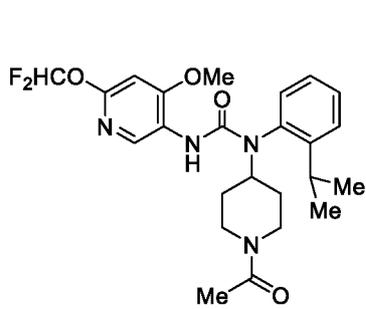
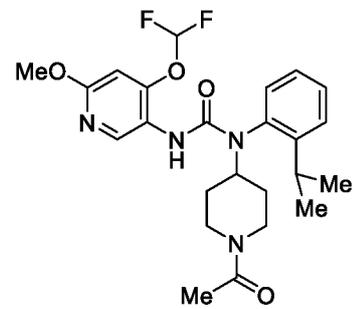
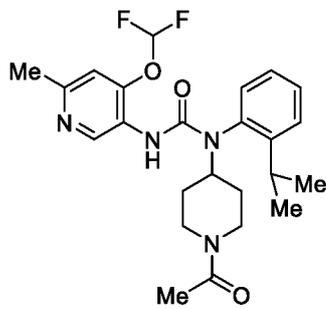
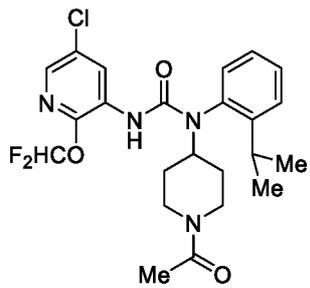


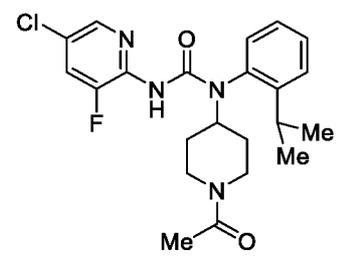
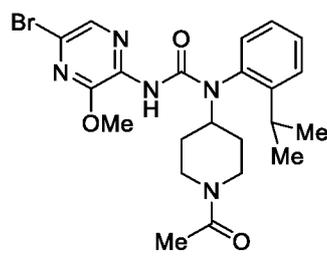
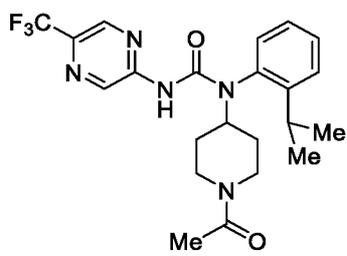
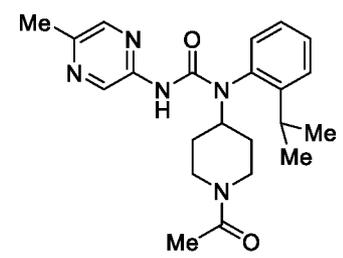
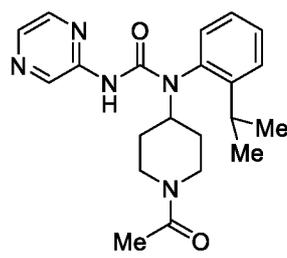
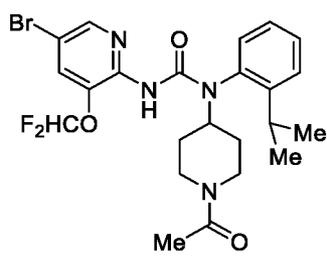
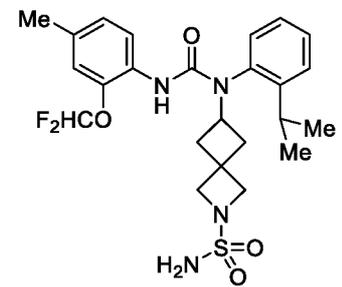
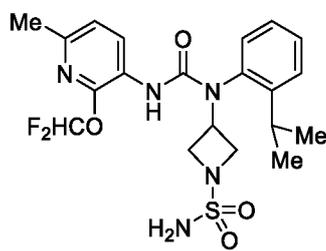
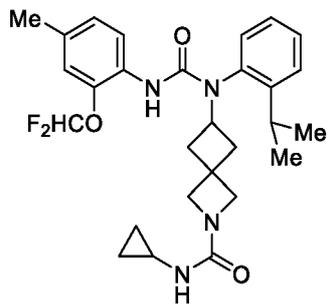
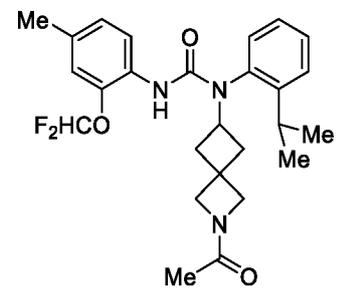
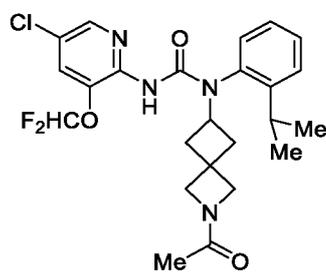
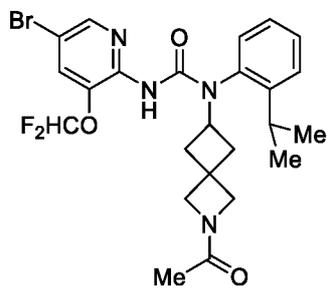
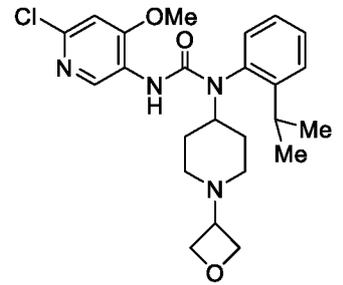
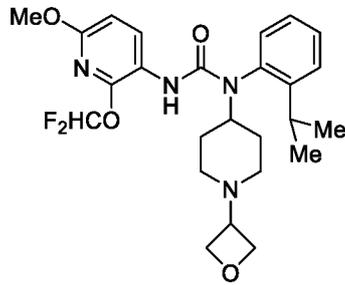
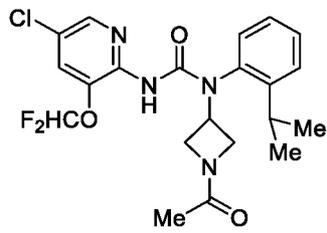
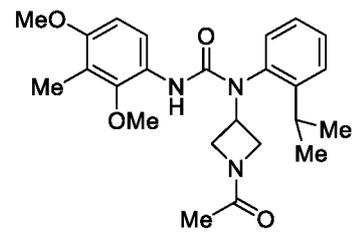
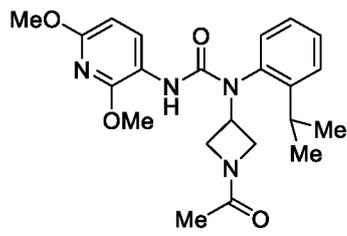
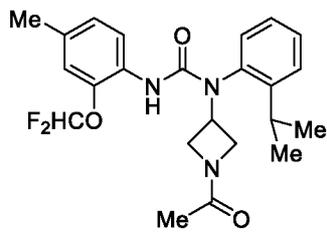


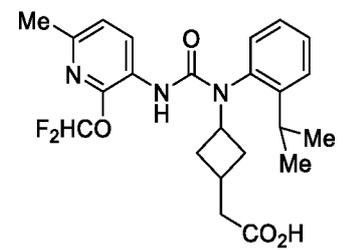
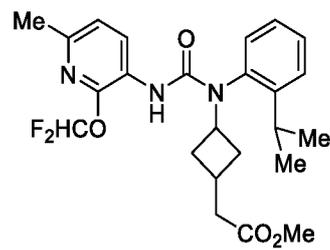
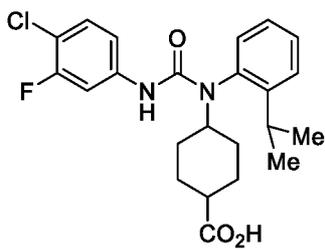
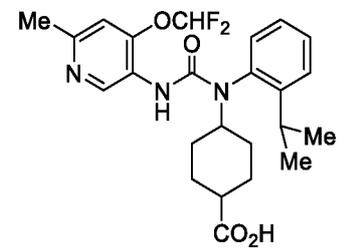
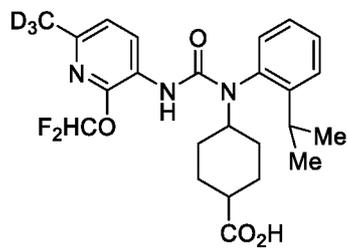
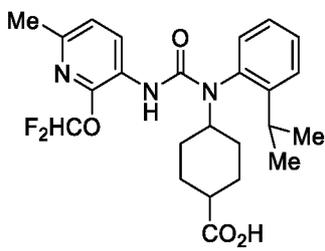
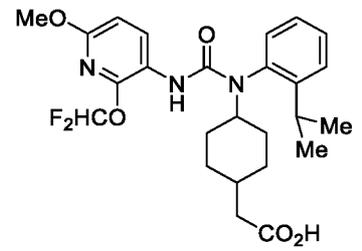
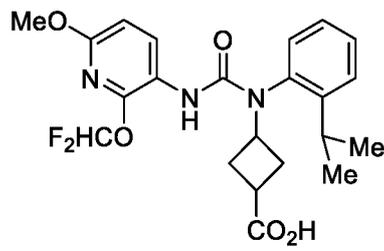
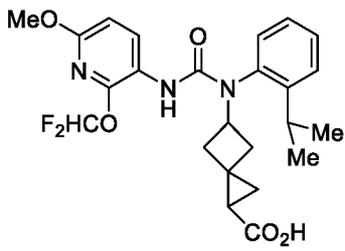
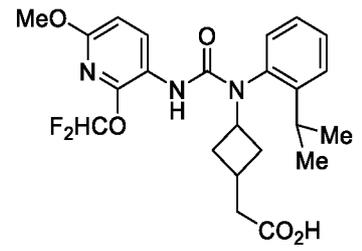
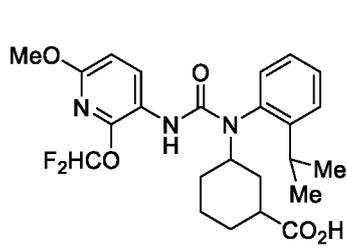
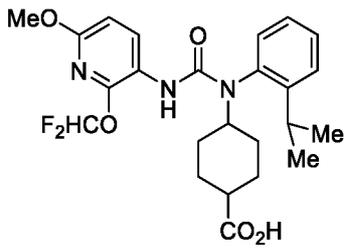
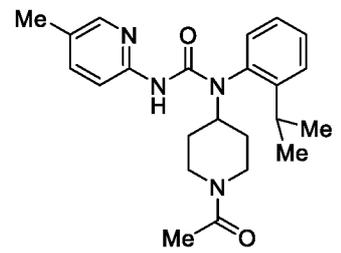
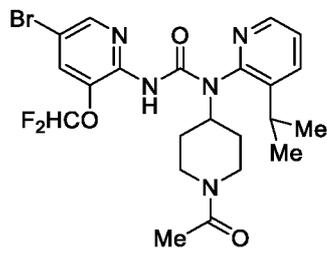
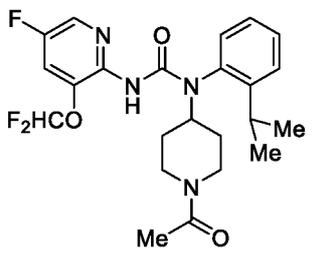
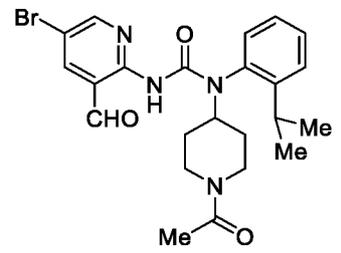
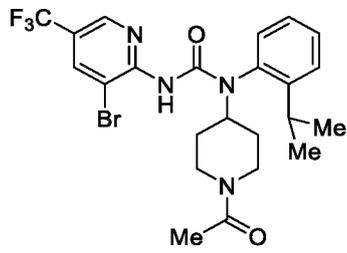
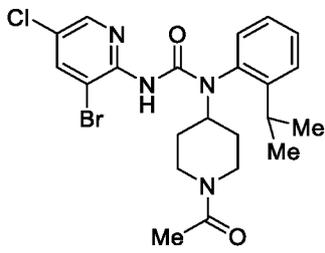
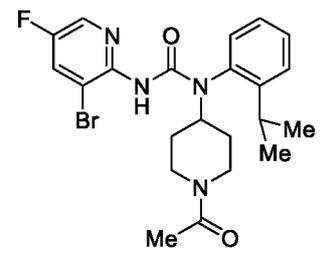
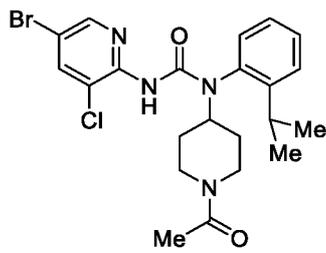
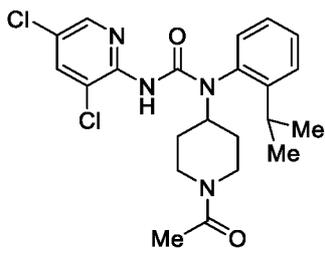


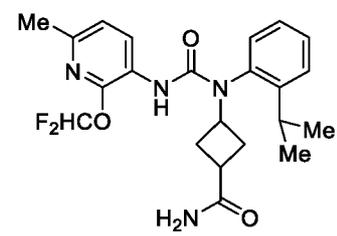
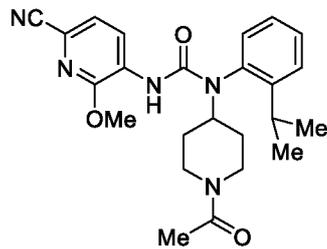
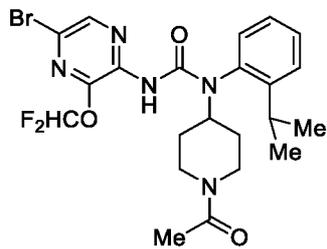
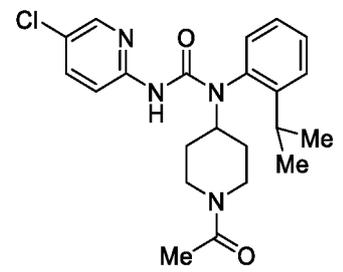
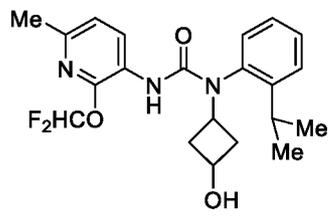
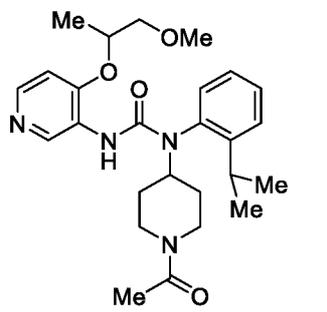
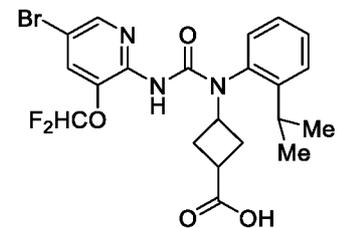
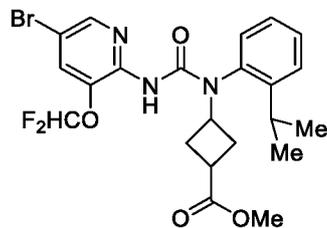
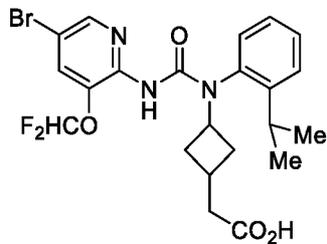
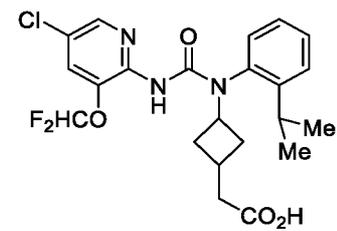
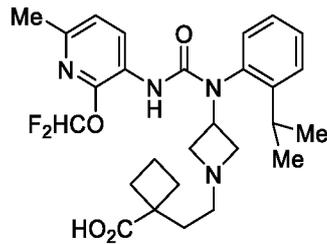
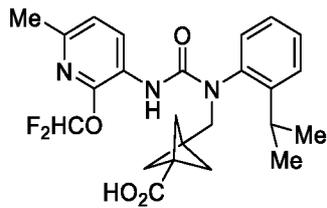
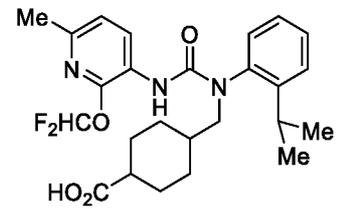
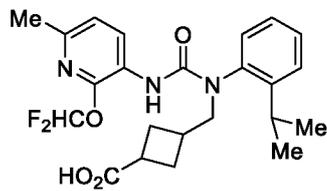
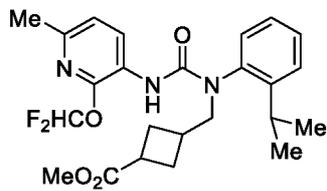
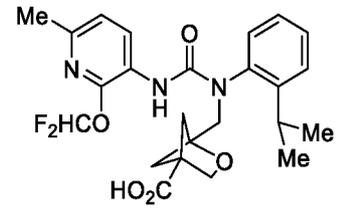
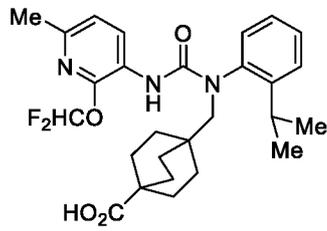
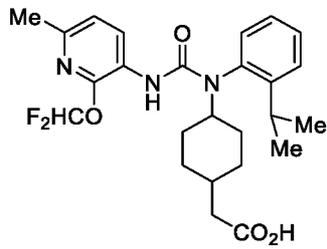
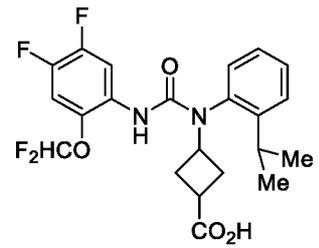
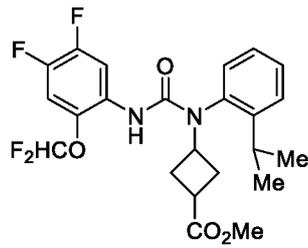
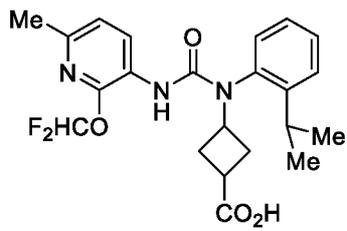


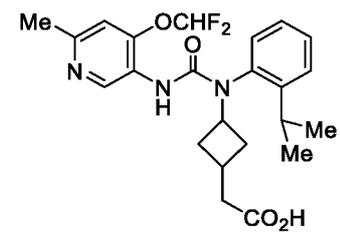
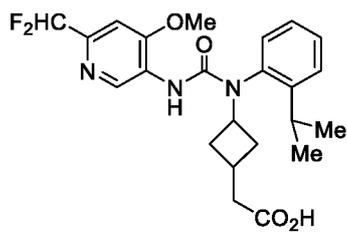
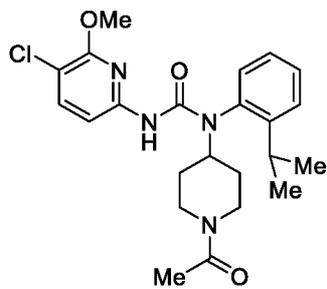
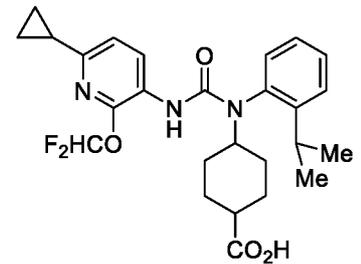
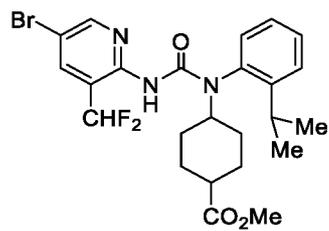
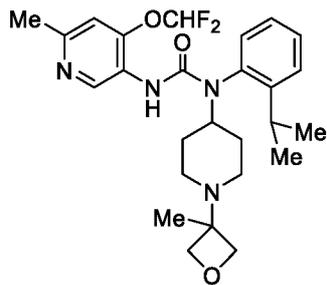
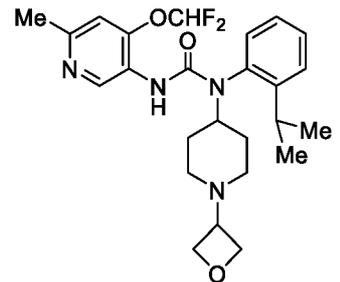
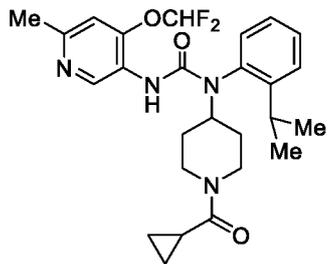
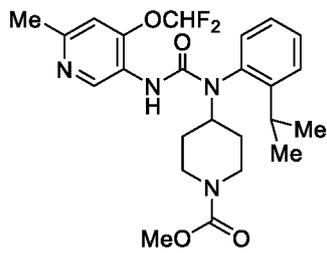
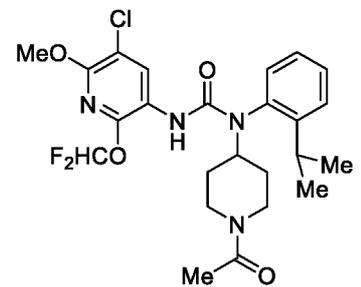
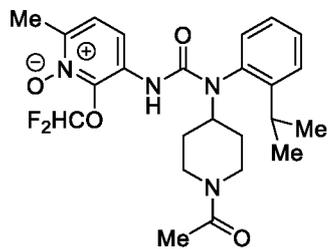
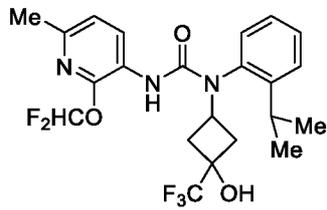
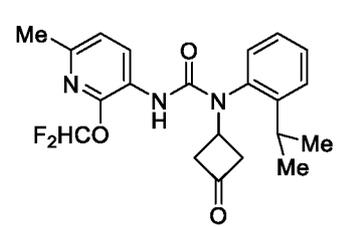
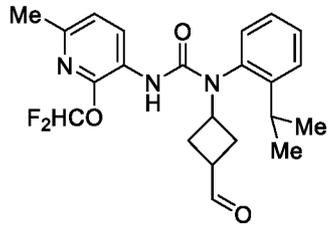
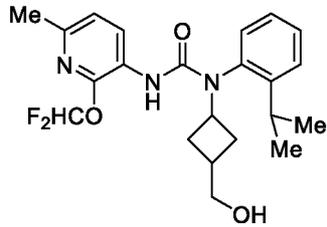
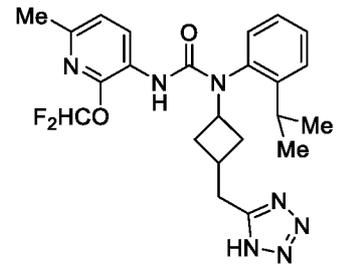
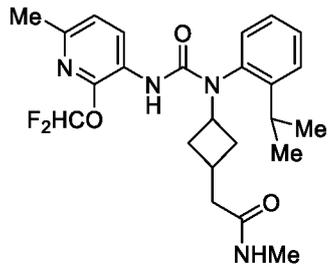
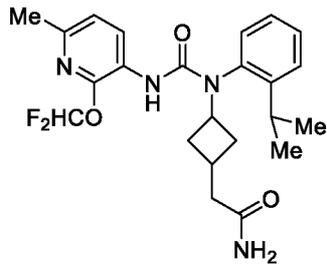


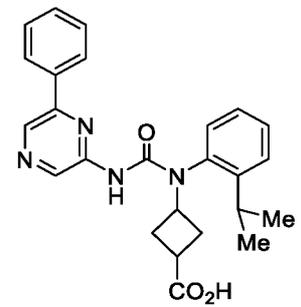
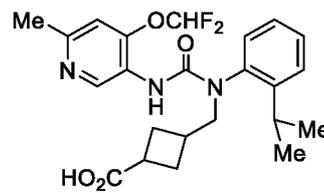
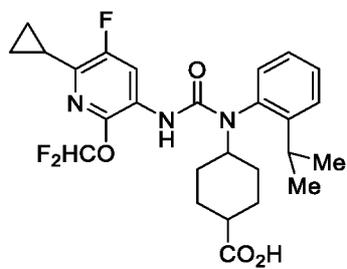
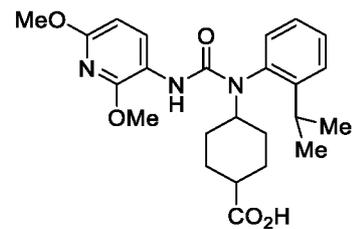
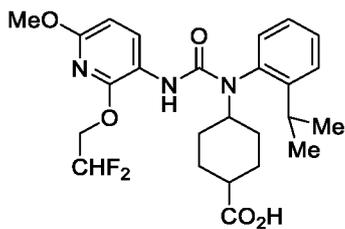
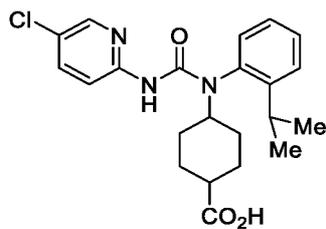
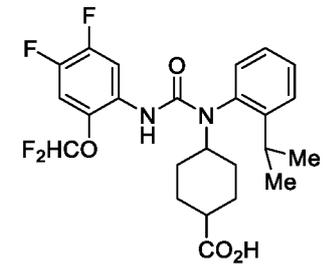
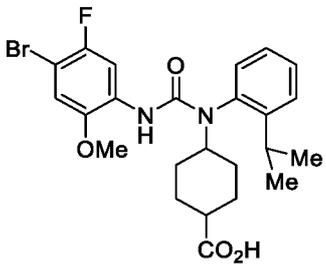
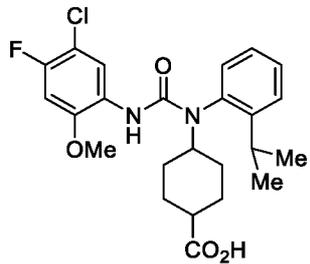
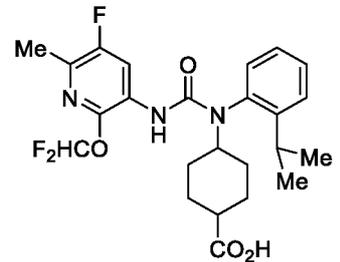
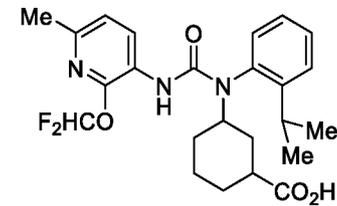
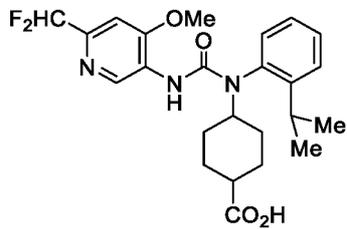
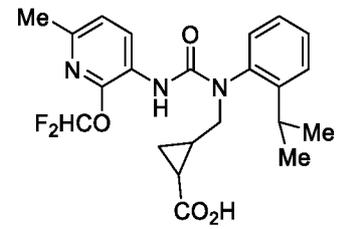
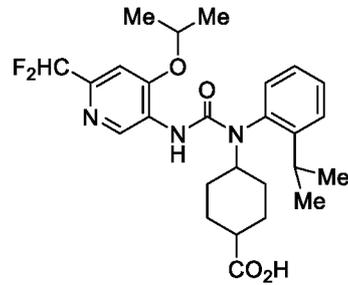
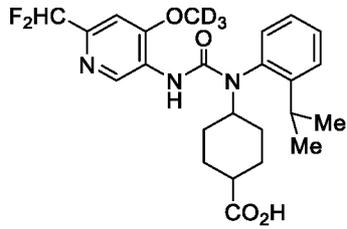
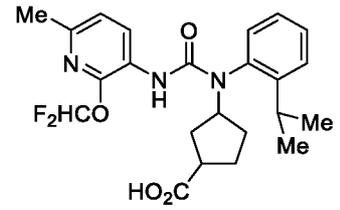
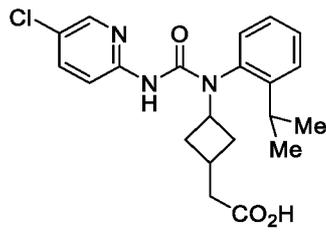
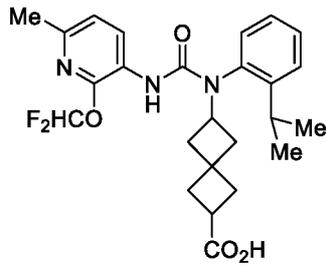


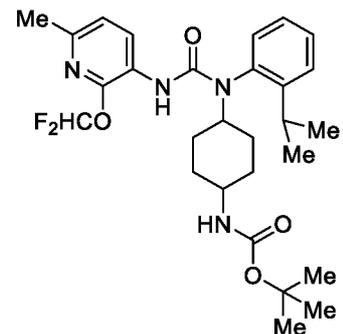
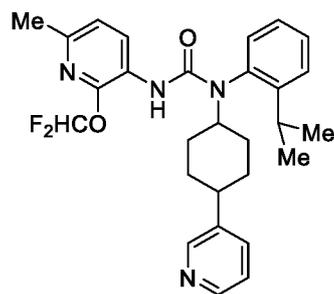
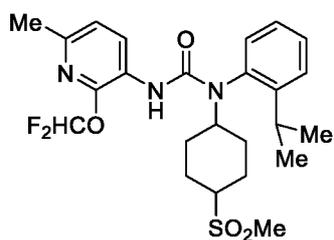
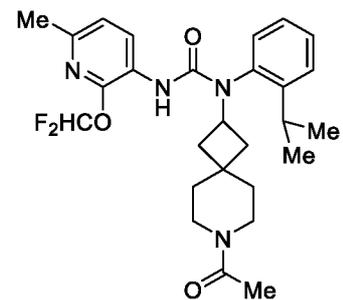
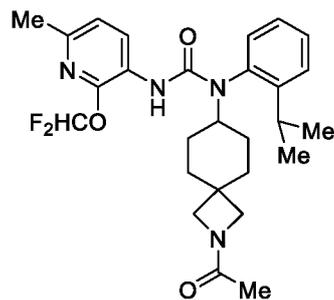
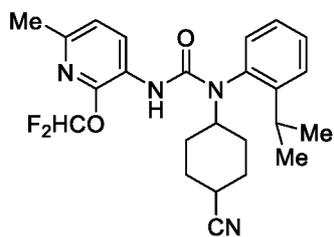
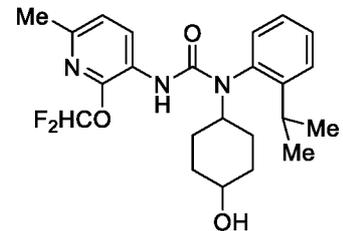
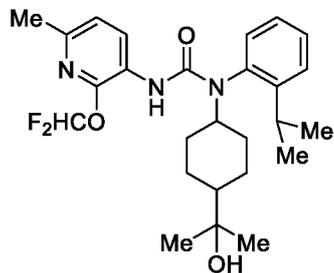
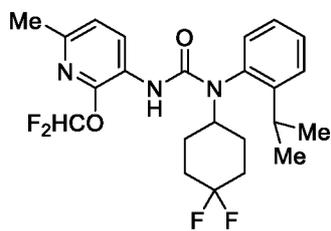
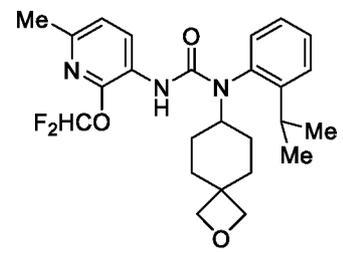
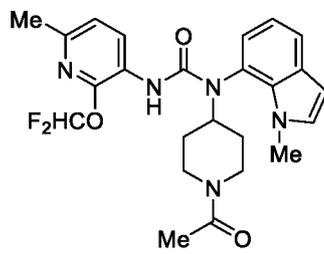
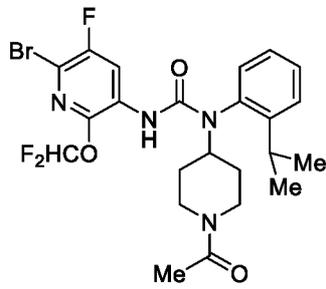
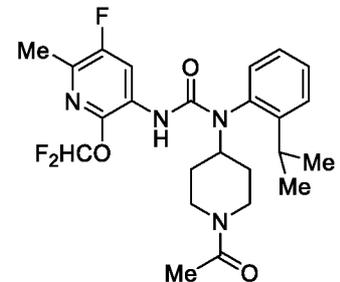
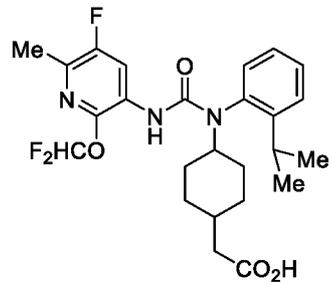
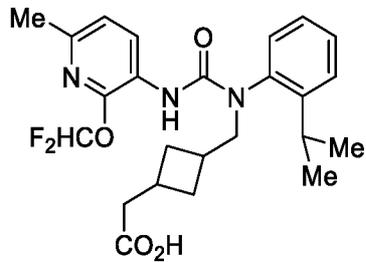
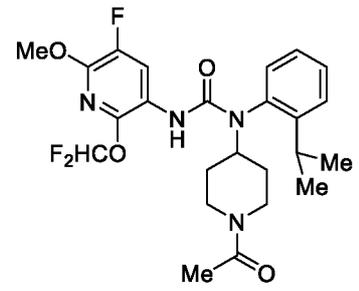
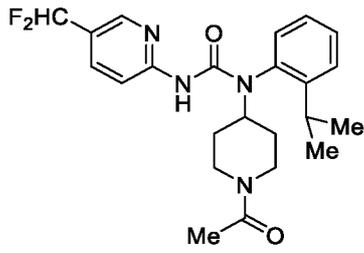
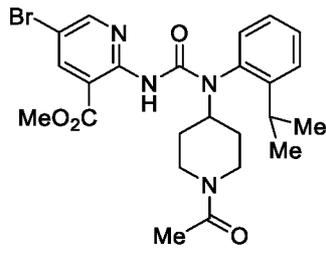


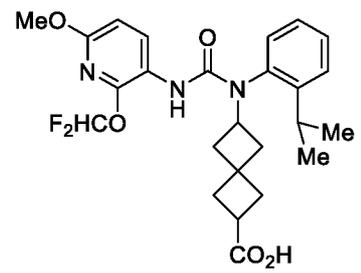
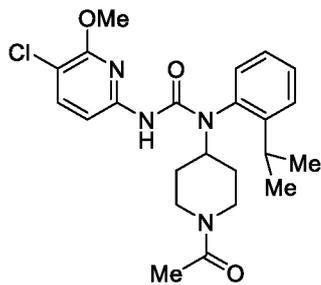
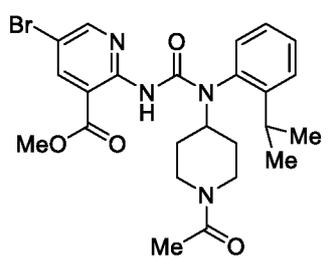
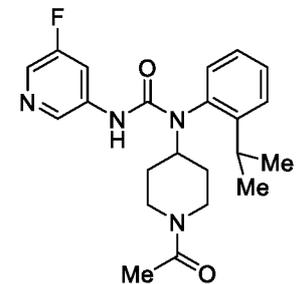
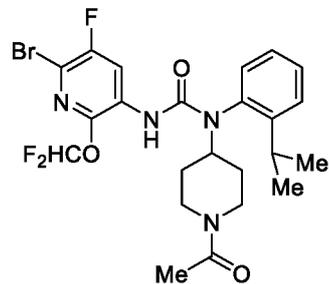
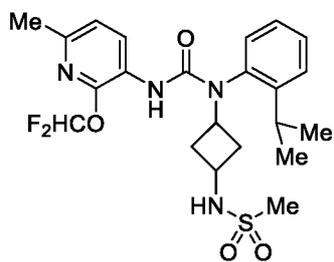
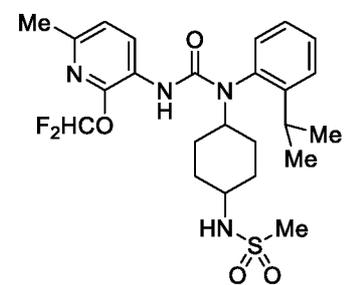
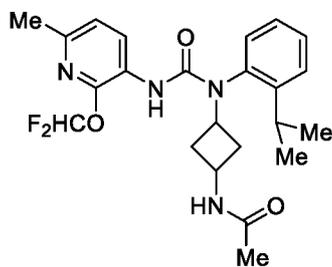
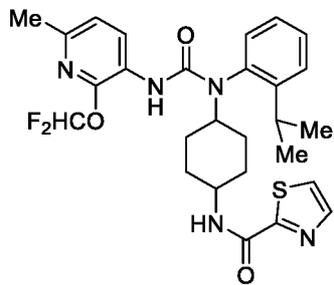
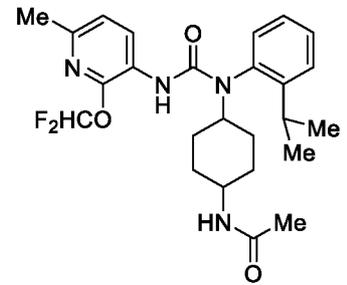
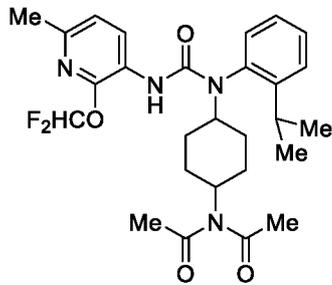
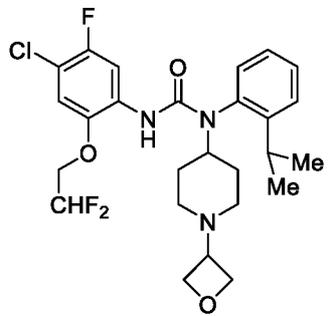
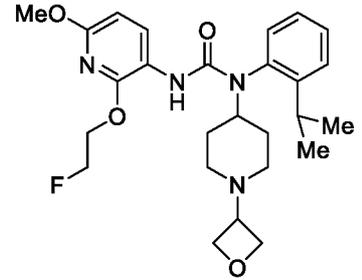
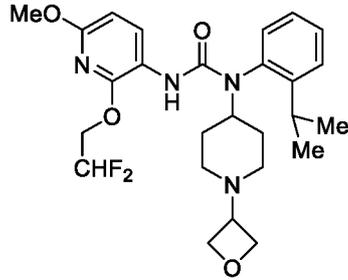
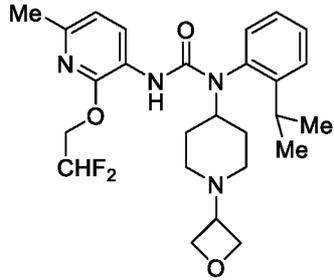
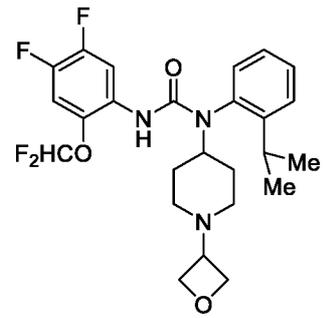
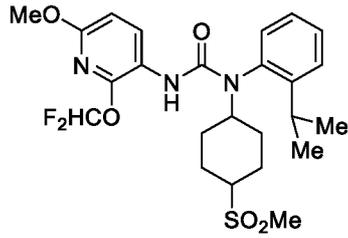
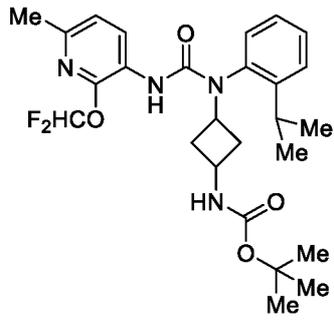


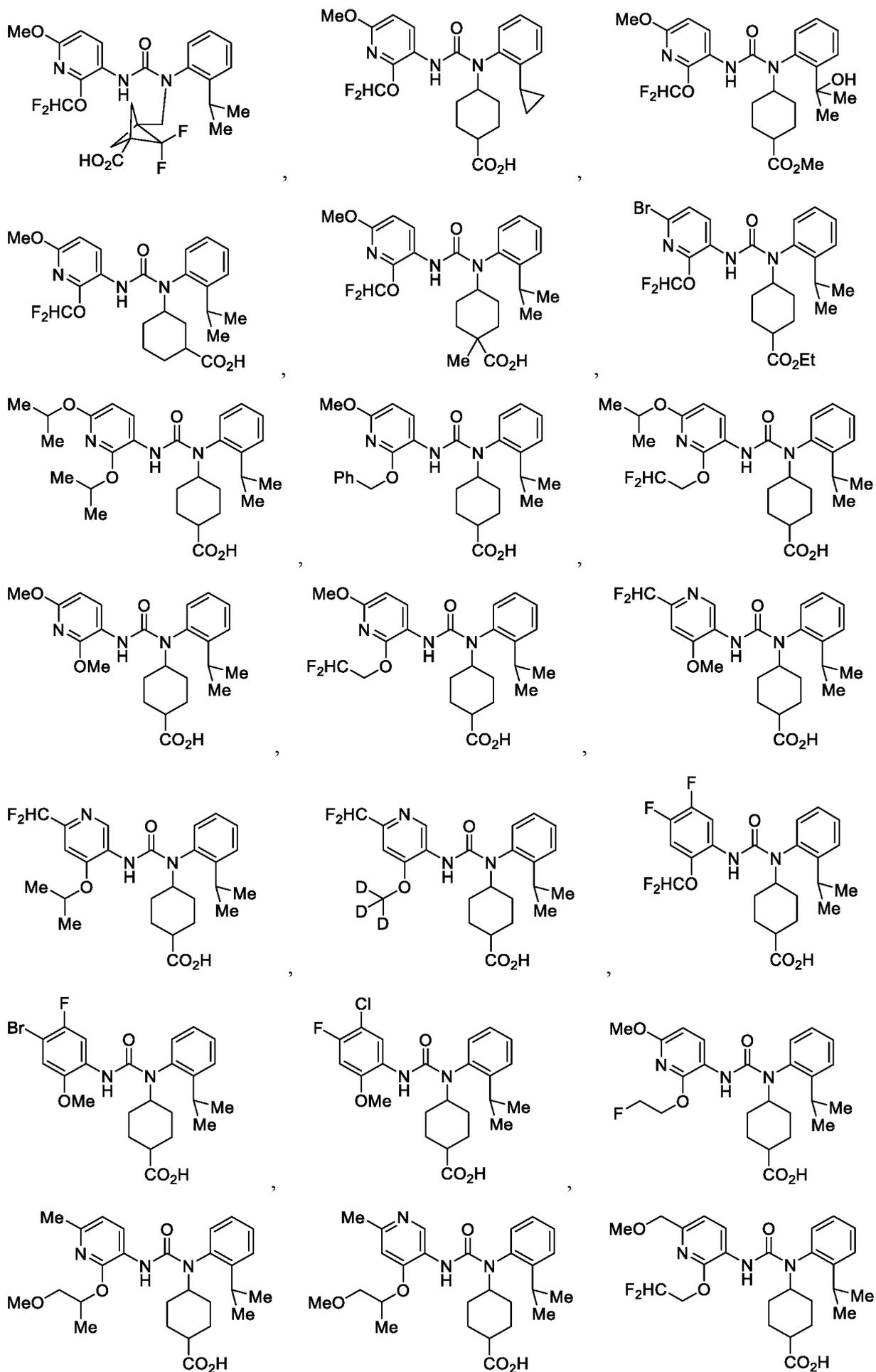


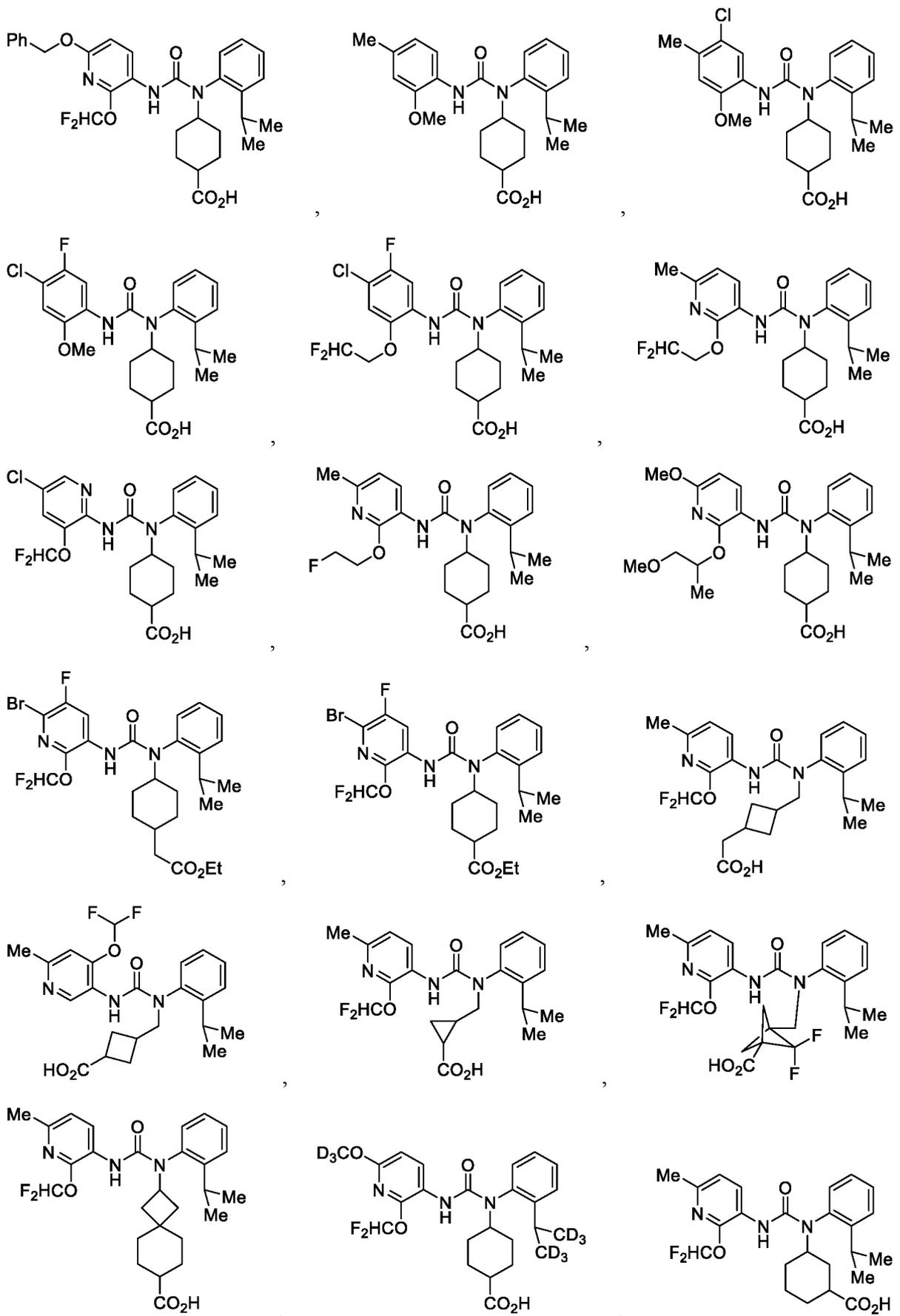


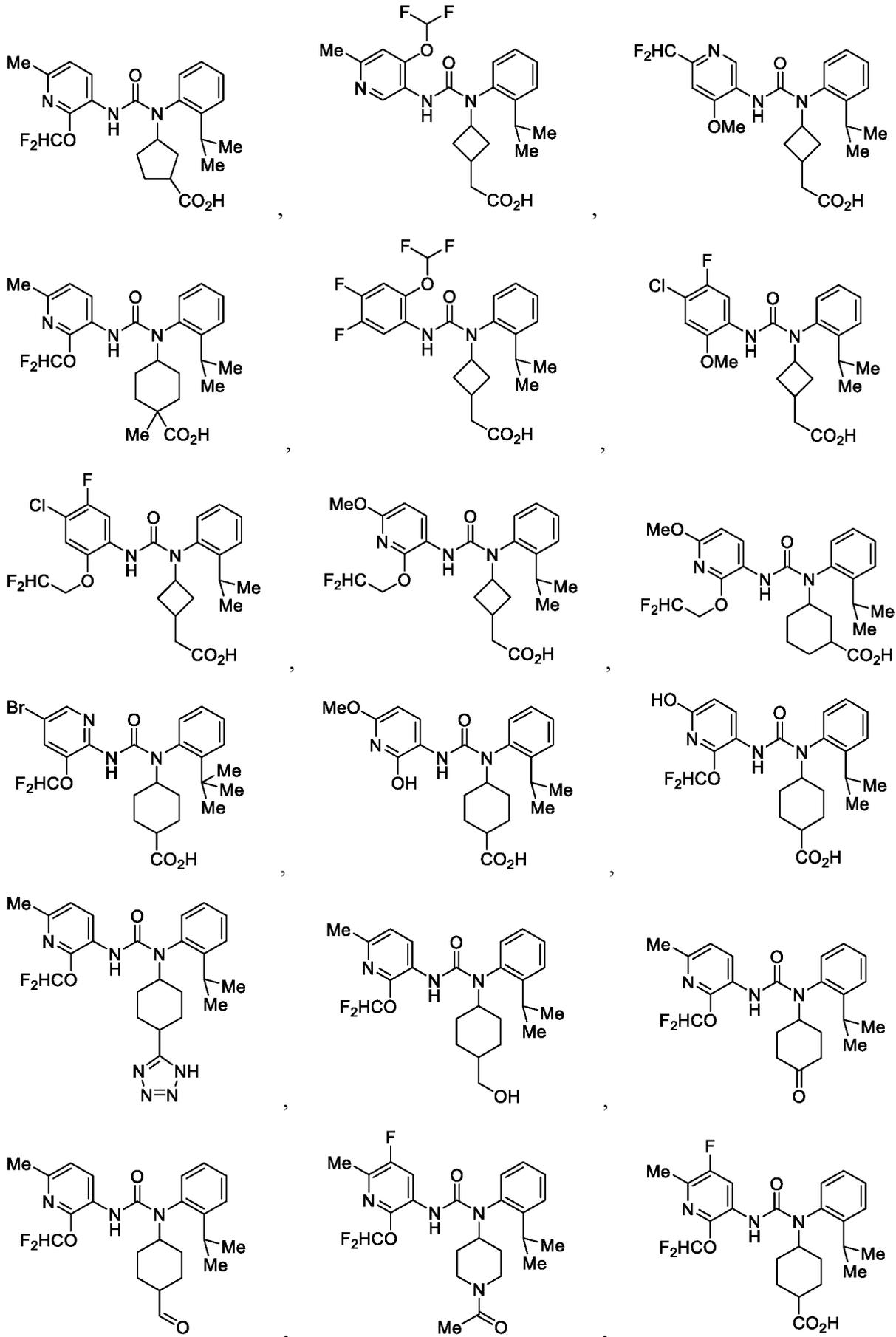












соединение по одному из вариантов осуществления 1-40 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0596] Вариант осуществления 42. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0597] Вариант осуществления 43. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0598] Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 43, в котором воспалительное заболевание представляет собой энцефалит.

[0599] Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 44, в котором энцефалит представляет собой постгеморрагический энцефалит.

[0600] Вариант осуществления 46. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0601] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

[0602] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 47, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз.

[0603] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 46, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0604] Вариант осуществления 50. Способ лечения фиброзирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0605] Вариант осуществления 51. Способ по варианту осуществления 50, в котором фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, фиброз кожи, фиброз печени или фиброз глаз.

[0606] Вариант осуществления 52. Способ по варианту осуществления 50, в котором фиброзирующее заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких, склеродермию, неалкогольный стеатогепатит или фиброз глаз.

[0607] Вариант осуществления 53. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0608] Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 53, в котором рак представляет собой рак мозга.

[0609] Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 54, в котором рак представляет собой глиобластому.

[0610] Вариант осуществления 56. Способ модуляции активности LPAR1 у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту соединения по одному из вариантов осуществления 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0611] Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения с их учетом будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу действия настоящей заявки и в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки во всех отношениях.

ПРИМЕРЫ

[0612] Рассеянный склероз (MS), хроническое прогрессирующее расстройство, представляет собой воспалительное аутоиммунное заболевание, при котором дисрегулируемая иммунная система атакует собственную защитную миелиновую оболочку пациента. Если не предпринимать никаких мер, сигнальная трансдукция по денудированным аксонам может все больше ухудшаться, что в конечном итоге приведет к необратимому повреждению пораженных нервных волокон. Недавние исследования показали, что по сравнению с пациентами с невоспалительными, несосудистыми неврологическими заболеваниями, у пациентов с MS повышен уровень LPA в сыворотке крови (Balood *et al.*, *Hum. Immunol.*, **2014**, 75, 411-413). Кроме того, у пациентов с MS уровень LPA в сыворотке и спинномозговой жидкости (CSF) еще больше повышается во время обострений заболевания по сравнению с периодами ремиссии (Jiang *et al.*, *Neurol Res.*, **2018**, 40, 335-339). Это согласуется с повышенной активностью аутотаксина, фермента, который, как известно, важен для образования LPA из лизофосфатидилхолина, что наблюдалось у пациентов с MS (Zahednasab *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, **2014**, 273, 120-123). В самом деле, в клеточных анализах было установлено, что LPA может индуцировать провоспалительный ответ через активацию LPAR1, обнаруженную в моноцитарных макрофагах пациентов с MS, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF α), а также подавляя выработку противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-2 (IL-2). Кроме того, в мышинной модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (EAE), вызванного MS, было обнаружено, что блокада передачи сигналов LPA путем

генетического удаления LPA1 уменьшает тяжесть заболевания (Fransson *et al.*, *Mol. Neurobiol.*, **2021**, 58, 470-482). Хотя ослабление воспалительной иммунной атаки на миелиновую оболочку может составлять эффективный подход к лечению MS, стимулирование ремиелинизации поврежденных, оголенных аксонов будет представлять собой еще один привлекательный подход (Deshmukh *et al.*, *Nature*, **2013**, 502, 327-332). В этом отношении ремиелинизация нейронов может быть достигнута путем стимулирования дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов (OPC), эндогенных стволовых клеток, в миелин-продуцирующие олигодендроциты (Najm *et al.*, *Nature*, **2015**, 522, 216-220). Было показано, что LPAR1 высоко экспрессируется в OPC. Кроме того, была установлена прямая роль LPAR1 в дифференцировке OPC у мышей, в результате чего генетический нокаут LPAR1 приводил к обогащению олигодендроцитов и сверхэкспрессии миелин-белок-положительных (MBP) клеток в коре головного мозга мыши (Lorrain *et al.*, *Society for Neuroscience Conference Proceedings*, **2017**, «LPA receptors modulate oligodendrocyte differentiation and maturation»). Поскольку было показано, что ось передачи сигналов LPA-LPAR1 играет важную роль как в демиелинизации (т. е. стимулировании воспалительной среды), так и в ремиелинизации (т. е. предотвращении дифференцировки OPC в олигодендроциты) аксонов, идентификация мощных и селективных антагонистов LPAR1, таким образом, будет иметь важное значение для лечения MS и других воспалительных расстройств демиелинизации.

1. Экспериментальные процедуры и характеристики

[0613] Соединения, используемые для реакций, описанных в данном документе, получали в соответствии с известными методиками органического синтеза, исходя из коммерчески доступных химических реагентов и/или из соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные химические вещества» получали от стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Geel, Belgium), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и WuXi (Shanghai, China).

[0614] Подходящие справочные издания и трактаты, в которых подробно описывается синтез реагентов, пригодных для получения соединений, описанных в данном документе, или приводятся ссылки на статьи, в которых описывается получение, включают,

например, «Synthetic Organic Chemistry», New York: John Wiley & Sons, Inc., 1982; Sandler S. R. *et al.*, «Organic Functional Group Preparations», 2nd ed., New York: Academic Press, 1983; House, H. O., «Modern Synthetic Reactions», 2nd ed., Menlo Park: W. A. Benjamin, Inc., 1972; Gilchrist, T.L., «Heterocyclic Chemistry», 2nd ed., New York: Wiley, 1992; March, J., «Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure», 4th ed., New York: Wiley, 1992. Дополнительные подходящие справочные издания и трактаты, в которых подробно описывается синтез реагентов, пригодных для получения соединений, описанных в данном документе, или приводятся ссылки на статьи, в которых описывается получение, включают, например, Fuhrhop, J., Penzlin, G., «Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials», 2nd ed., New York: Wiley, 1994; Hoffman, R.V., «Organic Chemistry, An Intermediate Text», Oxford: Oxford University Press, 1996; Larock, R. C., «Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations», 2nd ed., New York: Wiley, 1999; Otera, J., «Modern Carbonyl Chemistry», New York: Wiley, 2000; Solomons, T. W. G., «Organic Chemistry», 7th ed., New York: Wiley, 2000; Stowell, J.C., «Intermediate Organic Chemistry», 2nd ed., New York: Wiley, 1993; «Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia», New York: Wiley, in 8 volumes; «Organic Reactions», New York: Wiley, in over 55 volumes; и «Chemistry of Functional Groups», New York: Wiley, in 73 volumes.

[0615] Конкретные и аналогичные реагенты также обозначены с помощью индексов известных химических веществ, указанных в справочнике, составленном Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве общественных и университетских библиотек, а также в базах данных, представленных в интернете (для получения дополнительной информации можно связаться с Американским химическим обществом, Washington, D.C.). Химические реагенты, которые являются известными, но не доступными в каталогах продаж, необязательно были получены в специализированных лабораториях химического синтеза, в которых многие известные поставщики химических реагентов (например, перечисленные выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. Ссылка на получение и выбор фармацевтических солей соединений, описанных в данном документе: Stahl, P. H., Wermuth, C. G., «Handbook of Pharmaceutical Salts», Zurich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Список сокращений

[0616] Как используется выше и по всему описанию настоящего изобретения, следующие сокращения, если не указано иное, подразумевают следующие значения:

ACN или MeCN ацетонитрил

водн. водный

BAST бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид

Bu бутил

BOS или Bos *трет*-бутилкарбамат

BrettPhos Pd G3 [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат

BSA бычий сывороточный альбумин

CDI 1,1'-карбонилдиимидазол
СНО яичник китайского хомячка
Су циклогексил
dba дибензилиденацетон
DAST диэтиламиносеры трифторид
DCC N, N'-дициклогексилкарбодиимид
DCE дихлорэтан (ClCH₂CH₂Cl)
DCM дихлорметан (CH₂Cl₂)
DIPEA или DIEA N, N-диизопропилэтиламин
DMAP 4-(N, N-диметиламино)пиридин
DME 1,2-диметоксиэтан
DMEM среда Игла в модификации Дульбекко
DMF N, N-диметилформамид
DMA N, N-диметилацетамид
DMCO диметилсульфоксид
EDC N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид
эквив. эквивалент(ы)
Et этил
EtOH этанол
EtOAc этилацетат
FBS эмбриональная бычья сыворотка
ч час(ы)
NATU 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида
гексафторфосфат
NEPES 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
Hex гексаны
ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС или ЖХ-МС жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LG уходящая группа
M молярный
mCPBA *мета*-хлорпероксибензойная кислота
Me метил
MeOH метанол
мин минута(ы)
МС масс-спектрометрия
NMI N-метилимидазол
NMP N-метил-2-пирролидон
ЯМР ядерный магнитный резонанс
Pd/C палладий на углеводе
PG защитная группа

к. т. комнатная температура

ТЗР пропилфосфоновый ангидрид

ТВАФ фторид тетрабутиламмония

ТСFN хлор-N, N, N', N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфат

ТЕА триэтиламин

ТФА трифторуксусная кислота

ТФАА ангидрид трифторуксусной кислоты

THF тетрагидрофуран

об./об. объем к объему

вес./вес. вес к весу

XantPhos 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

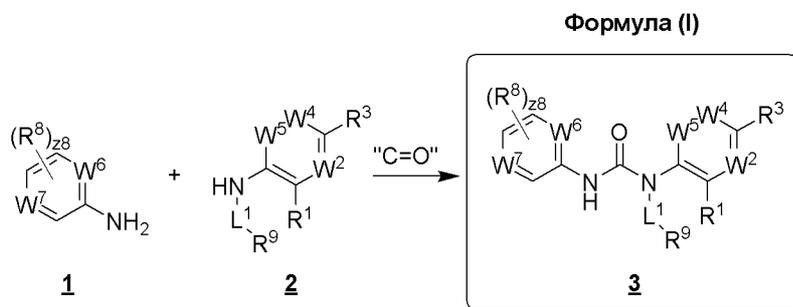
XPhos 2-дициклогексилфосфино-2'4'6'-триизопропилбифенил

XtalFluor-E (диэтиламино)дифторсульфония тетрафторборат

Общие схемы синтеза

[0617] Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть получены, например, из сочетания первичного (гетеро)ариламина (1) или его соответствующей (гетеро)ариламмонийной соли со вторичным (гетеро)ариламином (2) или его соответствующей (гетеро)ариламмонийной солью в присутствии соответствующего источника «C=O», такого как CDI, фосген, трифосген или т. п., и соответствующего основания, такого как пиридин, ТЕА, DIEA, гидрид натрия или т. п. (схема 1). В зависимости от реакционной способности двух партнеров по аминовой связи может быть преимущественным сначала провести реакцию или амина (1), или амина (2) с вышеупомянутым источником «C=O» и основанием, чтобы получить необходимый карбамоилхлорид, карбамоилимидазол или изоцианатное промежуточное соединение перед добавлением другого партнера по аминовой связи. В некоторых случаях образование конечной мочевиной связи можно стимулировать добавлением активаторов, таких как DMAP, свежее активированные молекулярные сита, тепло или т. п.

[0618] Схема 1



[0619] Продукт мочевины (3), который сам по себе может быть соединением формулы (I), можно дополнительно функционализировать с помощью методик синтеза, известных специалистам в данной области техники, с получением другого соединения формулы (I). Примеры таких преобразований включают без ограничения

(a) гидролиз сложного эфира, присутствующего в (3), с помощью подходящего реагента, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия или т. п.;

(b) гидролиз нитрила, присутствующего в (3), с помощью подходящего реагента, такого как влажная серная кислота, влажная хлористоводородная кислота, гидроксид лития, гидроксид натрия или т. п.;

(c) циклоприсоединение нитрила, присутствующего в (3), к подходящему азиду, такому как триметилсилилазид, азид натрия, азид тетрабутиламмония или т. п., в присутствии подходящего промотора, такого как оксид дибутилолова (IV), протонсодержащая кислота, тепло или т. п.;

(d) кэпирование не скрытого амина или спирта, присутствующего в (3), выявленного после удаления маскирующей группы в условиях, известных специалистам в данной области техники, подходящим электрофилом, таким как ацилхлорид, хлороформиат, карбамоилхлорид, сульфонилхлорид, алкилгалогенид, изоцианат или т. п., в присутствии подходящего основания, такого как TEA, пиридин, гидрид натрия, карбонат цезия или т. п.;

(e) сочетание не скрытого амина, присутствующего в (3), выявленного после удаления маскирующей группы в условиях, известных специалистам в данной области техники, с соответствующим образом функционализированной карбоновой кислотой в присутствии подходящего связующего реагента, такого как HATU, CDI, T3P или т. п., и подходящего основания, такого как TEA, DIEA, NMI или т. п.;

(f) сочетание не скрытой карбоновой кислоты, присутствующей в (3), выявленной после удаления маскирующей группы в условиях, известных специалистам в данной области техники, с соответствующим образом функционализированным амином в присутствии подходящего связующего реагента, такого как HATU, CDI, T3P или т. п., и подходящего основания, такого как TEA, DIEA, NMI или т. п.;

(g) гидрирование алкена или алкина, присутствующего в (3), и/или гидрогенолиз (гетеро)арилгалогенида, присутствующего в (3), в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd/C, Pd(OH)₂ или т. п., и подходящего восстановителя, такого как газообразный водород, газообразный дейтерий или т. п.;

(h) реакция не скрытого кетона или альдегида, присутствующего в (3), выявленного после удаления маскирующей группы в условиях, известных специалистам в данной области техники, с подходящим металлоорганическим реагентом, таким как литийорганическое соединение, реагенты Гриньяра, органоцинкаты, кремнийорганические реагенты или т. п.;

(i) дезоксифторирование не скрытого кетона, альдегида или спирта, присутствующих в (3), выявленного после удаления маскирующей группы в условиях, известных специалистам в данной области техники, с использованием подходящего реагента, такого как DAST, BAST, XtalFluor-E или т. п.;

(j) восстановление не скрытой карбоновой кислоты, кетона или альдегида, присутствующих в (3), выявленного после удаления маскирующей группы, в условиях, известных специалистам в данной области техники, подходящим восстановителем, таким

как боран, литийалюминийгидрид, борогидрид натрия или т. п.;

(k) восстановительное аминирование не скрытого кетона или альдегида, присутствующих в (3), выявленного после удаления маскирующей группы в условиях, известных специалистам в данной области техники, соответствующим образом функционализированным амином, в присутствии подходящего восстановителя, такого как цианоборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия или т. п., и подходящей добавки, такой как уксусная кислота, изопропоксид титана (IV) или т. п.;

(l) галогенирование (гетеро)арена, присутствующего в (3), с помощью подходящего источника галогена, такого как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид, йод или т. п., в присутствии подходящего активатора, такого как уксусная кислота, тепло или т. п.;

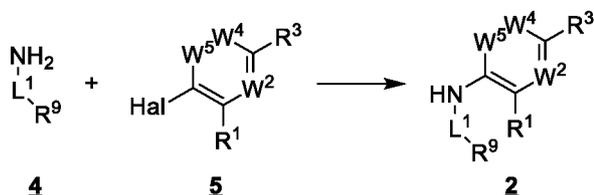
(m) сочетание (гетеро)арилгалогенида, присутствующего в (3), с подходящим оловоорганическим реагентом, борорганическим реагентом, кремнийорганическим реагентом, цинкорганическим реагентом или т. п. в присутствии подходящего промотора, такого как палладиевый катализатор, железный катализатор, никелевый катализатор или т. п., и подходящего основания, такого как триэтиламин, карбонат цезия, фосфат калия, бикарбонат натрия, фторид тетрабутиламмония или т. п.;

(n) окисление гетероарена, присутствующего в (3), с помощью подходящего окислителя, такого как оксон, mCPBA или т. п.; и

(o) разделение смеси стереоизомеров на их стереохимически обогащенные составляющие с помощью соответствующей хиральной колонки, такой как ChiralPAK IF, CHIRAL ART Amylose SA, CHIRAL ART Cellulose SB или т. п.

[0620] В определенных вариантах осуществления специалист в данной области техники может получить вторичный (гетеро)ариламин (2), используемый для сочетания, изображенного на схеме 1, путем сочетания по Бухвальду-Хартвигу соответствующим образом функционализированного амина (4) с соответствующим образом функционализированным (гетеро)арилгалогенидом (5) в присутствии промотора, такого как палладиевый катализатор, медный катализатор или т. п., и основания, такого как фосфат калия, TEA, бис(триметилсилил)амид калия или т. п. (схема 2).

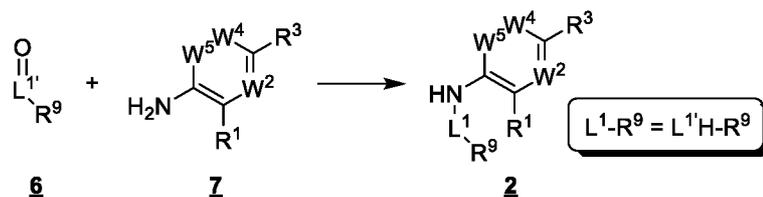
[0621] Схема 2



[0622] В определенных вариантах осуществления вторичный (гетеро)ариламин (2), используемый для сочетания, изображенного на схеме 1, может вместо этого быть получен в результате восстановительного аминирования соответствующим образом функционализированного альдегида или кетона (6) соответствующим образом функционализированным (гетеро)ариламином (7) в присутствии подходящего восстановителя, такого как цианоборогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия или т.

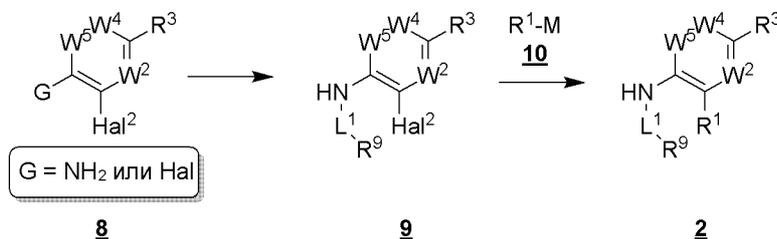
п., и подходящей добавки, такой как уксусная кислота, изопропоксид титана (IV) или т. п. (схема 3).

[0623] Схема 3



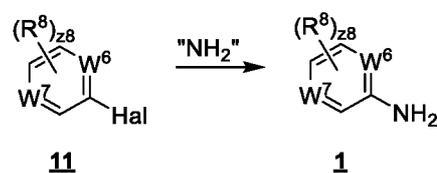
[0624] В определенных вариантах осуществления, например, вследствие большей доступности требуемых исходных материалов или большего удобства, при котором происходит образование требуемой связи, может быть целесообразным отложить введение группы R¹. В этих случаях вторичный гало(гетеро)ариламин (9), который сам синтезирован из гало(гетеро)арена (8) с использованием стратегий, раскрытых ранее, может быть преобразован во вторичный (гетеро)ариламин (2) путем его катализируемого металлом кросс-сочетания с соответствующим образом функционализированным металлоорганическим реагентом (10) с использованием условий, известных специалистам в данной области техники (схема 4). В некоторых случаях для превращения (9) в (2) может потребоваться двухстадийная последовательность, включающая первоначальное катализируемое металлом кросс-сочетание с (10), за которым следует гидрирование промежуточного алкена или алкина.

[0625] Схема 4



[0626] В определенных вариантах осуществления, если первичный (гетеро)ариламин (1), используемый для сочетания, изображенного на схеме 1, не является коммерчески доступным, он может быть получен из более легко доступного (гетеро)арилгалогенида (11) путем его соединения по Бухвальду-Хартвику с соответствующим источником «NH₂», таким как бензофенонимин, трет-бутилкарбамат, бис(триметилсилил)амид лития, аммиак или т. п., с последующей, при необходимости, стадией раскрывания (схема 5).

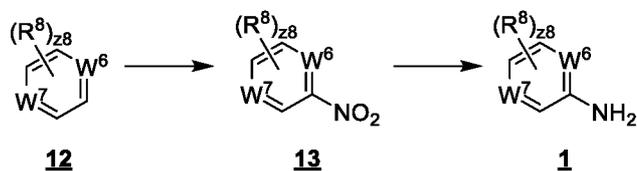
[0627] Схема 5



[0628] Альтернативно, в случаях, если предшествующие электронные и/или

стерические детерминанты в (гетеро)арене (12) позволяют проводить региоселективное нитрование, его превращение в первичный (гетеро)ариламин (1) может быть легко завершено после восстановления промежуточного нитро(гетеро)арена (13) с использованием условий, известных специалистам в данной области техники (схема 6).

[0629] Схема 6

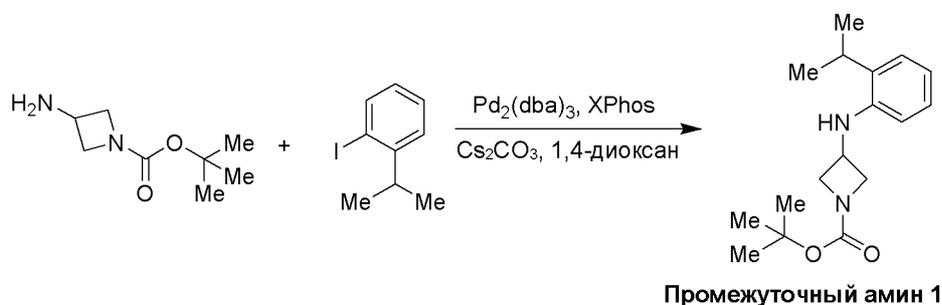


[0630] Общие схемы синтеза, представленные выше, описаны в качестве иллюстрации и по своей сути являются описанием, а не ограничением. Следует понимать, что многие реагенты, представленные в следующих примерах, могут быть заменены другими подходящими реагентами (см., например, Fieser, L., *et al.*, «Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis», 2nd ed., New York: Wiley, 2009). Кроме того, следует понимать, что условия, такие как выбор растворителя, температуры реакции, объемов и времени реакции, могут варьироваться, но все же обеспечивать получение требуемых соединений. Такие изменения и модификации, включая, без ограничения, те, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям и/или способам синтеза, предложенным в настоящем документе, могут быть сделаны без отступления от сущности и объема настоящего описания.

Примеры

[0631] Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в таком виде, в котором они были приобретены у коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Выход продукта не оптимизировали. Время реакции было приблизительным и неоптимизированным. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле, если не указано иное.

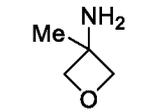
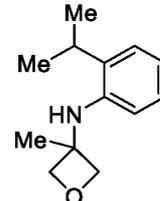
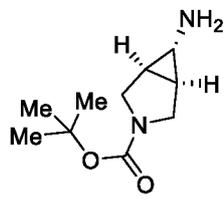
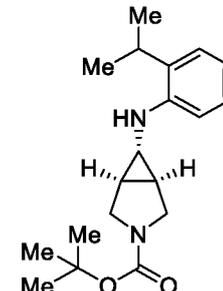
[0632] Промежуточный амин 1: Получение трет-бутил-3-((2-изопропилфенил)амино)азетидин-1-карбоксилата



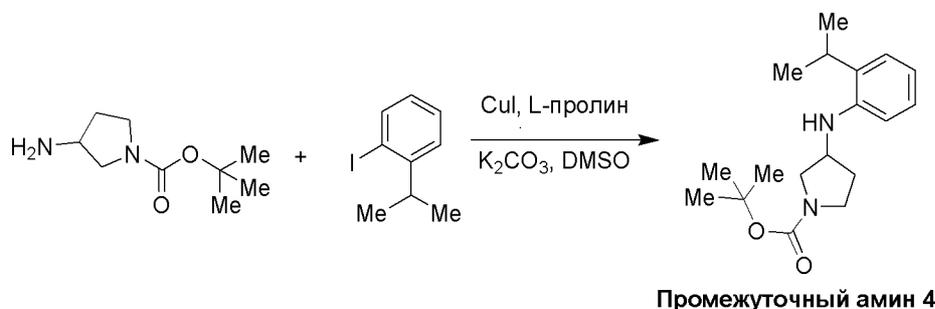
[0633] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат (1 эквив. *Combi-Blocks*), 1-йод-2-изопропилбензол (1 эквив.

Combi-Blocks), трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,04 эквив. *Sigma-Aldrich*), 2-дициклогексилфосфино-2'4'6'-триизопропилбифенил (0,12 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат цезия (8 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,2 М). Полученную фиолетовую суспензию затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 24 ч. Полученную темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и промывали последовательно водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 7:3 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 44%).

[0634] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 1, но с замещением трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата требуемым коммерчески доступным амином.

Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 2	 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 3

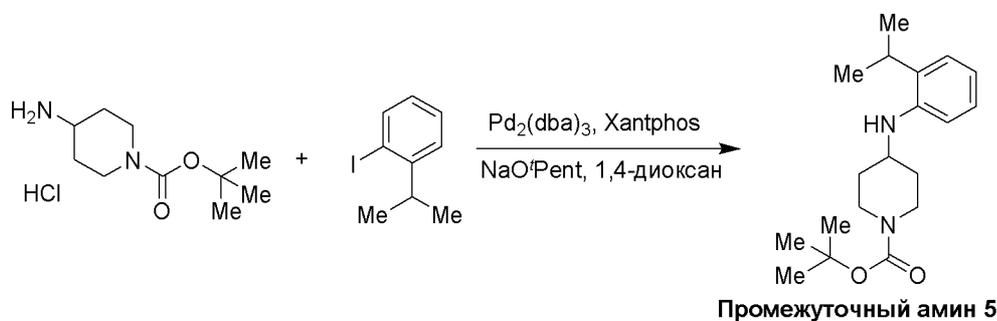
[0635] Промежуточный амин 4: Получение трет-бутил-3-((2-изопропилфенил)амино)пирролидин-1-карбоксилата



[0636] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащем магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли трет-бутил-3-

аминопирролидин-1-карбоксилат (1 эквив. *Combi-Blocks*), 1-йод-2-изопропилбензол (1,2 эквив. *Combi-Blocks*), йодид меди (I) (0,15 эквив. *Sigma-Aldrich*), L-пролин (0,3 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат калия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в ДМСО (0,25 М). Полученную серую суспензию затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 48 ч. Полученную суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и промывали последовательно водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 7:3 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 33%).

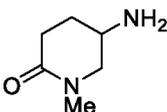
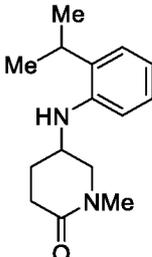
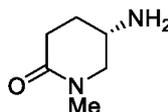
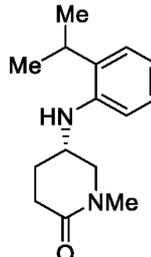
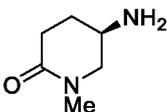
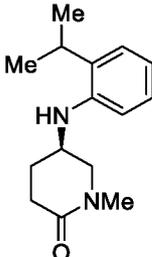
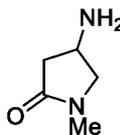
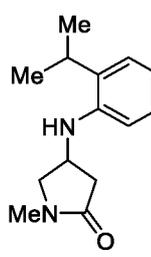
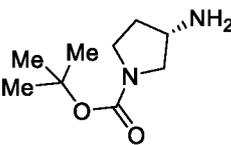
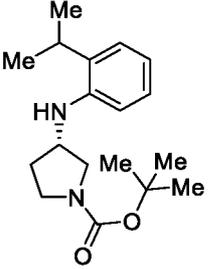
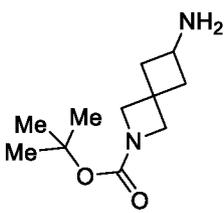
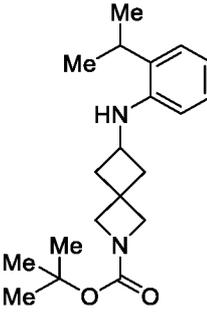
[0637] Промежуточный амин 5: Получение трет-бутил-4-((2-изопропилфенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

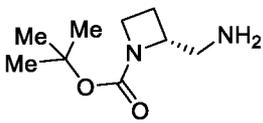
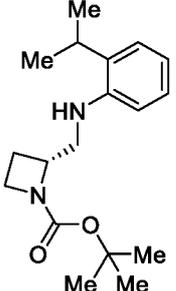
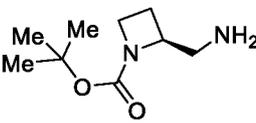
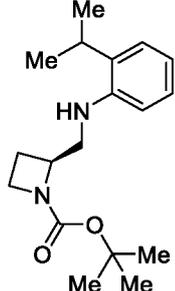
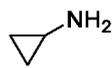
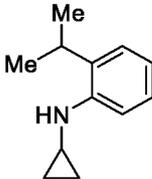
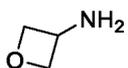
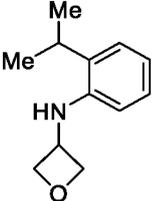
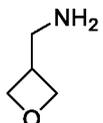
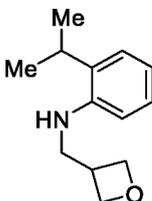
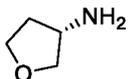
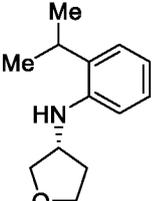
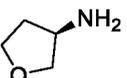
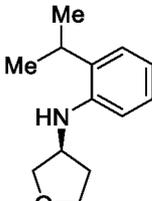
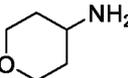
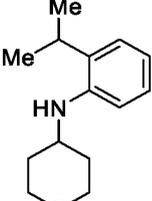


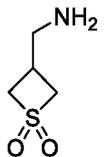
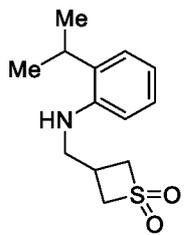
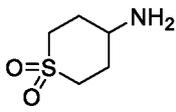
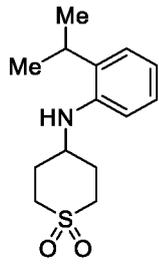
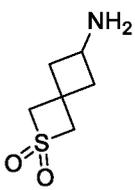
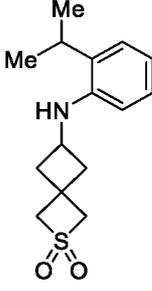
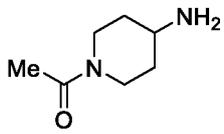
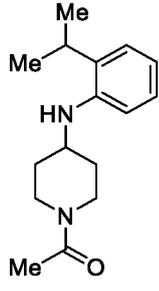
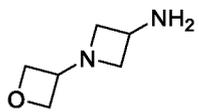
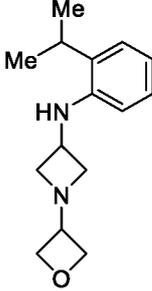
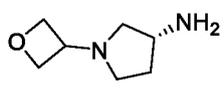
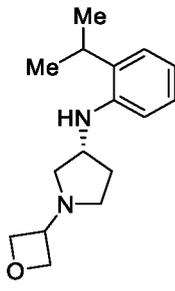
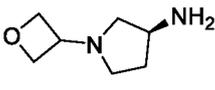
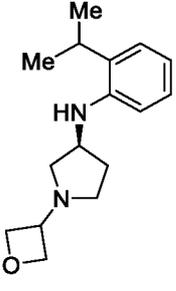
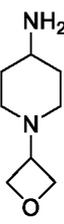
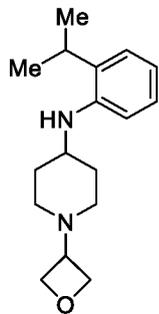
[0638] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащённом магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид (1,1 эквив. *Combi-Blocks*), 1-йод-2-изопропилбензол (1 эквив. *Combi-Blocks*), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,1 эквив. *Combi-Blocks*) и трет-пентоксид натрия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,15 М). Полученный желтый раствор дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, а затем добавляли трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,05 эквив. *Sigma-Aldrich*). Реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 48 ч. Полученную темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 4:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 84%).

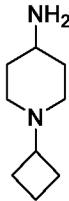
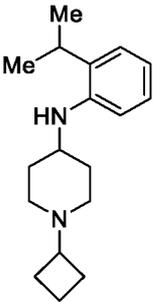
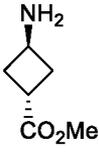
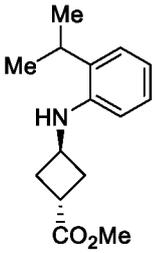
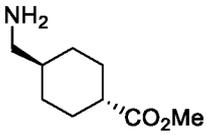
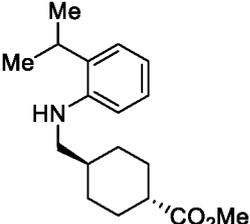
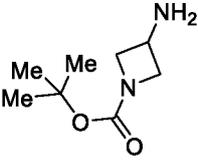
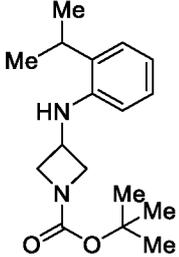
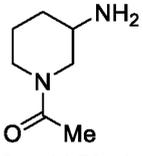
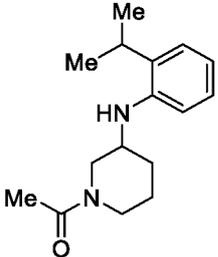
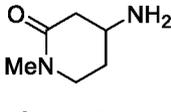
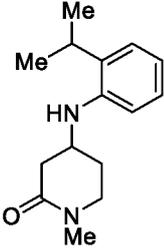
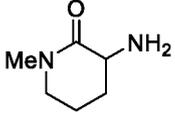
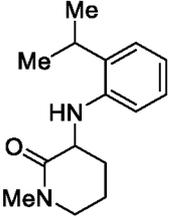
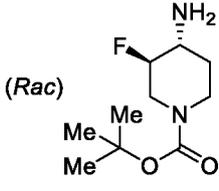
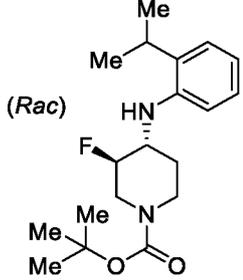
[0639] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 5, но с замещением трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата гидрохлорида требуемым коммерчески доступным амином. Для синтеза промежуточного амина 27, промежуточного

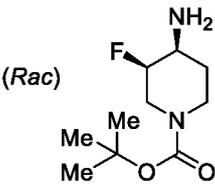
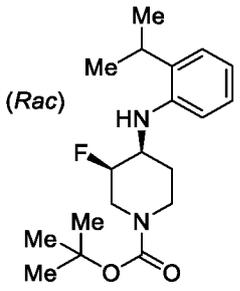
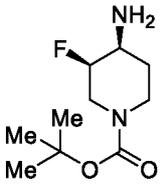
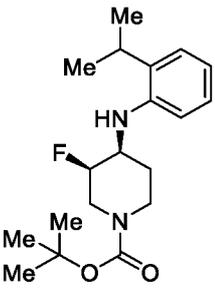
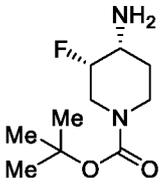
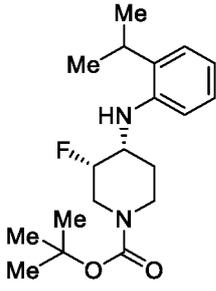
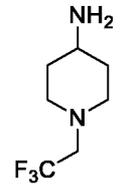
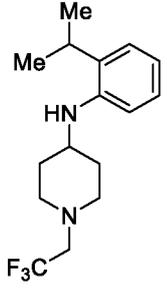
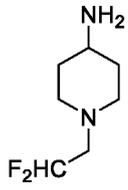
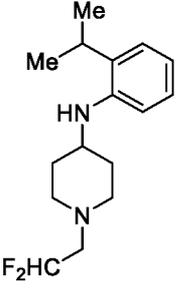
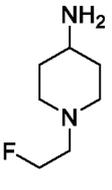
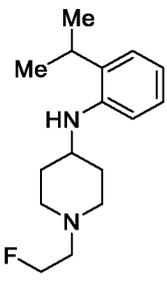
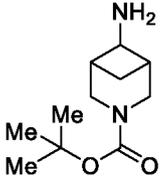
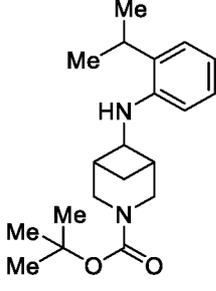
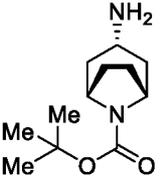
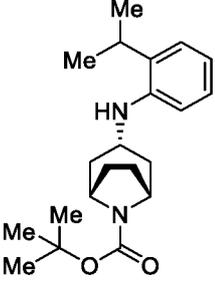
амина 28, промежуточного амина 31, промежуточного амина 32, промежуточного амина 33, промежуточного амина 34, промежуточного амина 35, промежуточного амина 36, промежуточного амина 37, промежуточного амина 38, промежуточного амина 39, промежуточного амина 40, промежуточного амина 41, промежуточного амина 42, промежуточного амина 43, промежуточного амина 44, промежуточного амина 45, промежуточного амина 46, промежуточного амина 47, промежуточного амина 48, промежуточного амина 49 и промежуточного амина 50 трет-пентоксид натрия и 1,4-диоксан также заменяли трет-бутоксидом калия (*Sigma-Aldrich*) и толуолом, соответственно. Для синтеза промежуточного амина 51, промежуточного амина 52, промежуточного амина 121 и промежуточного амина 122 трет-пентоксид натрия также заменяли карбонатом цезия (*Sigma-Aldrich*).

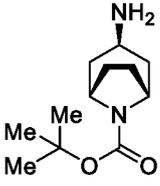
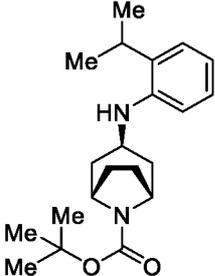
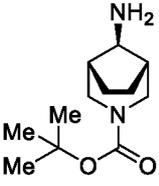
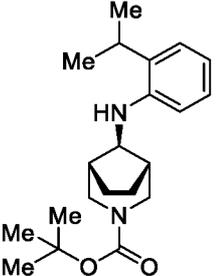
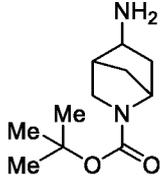
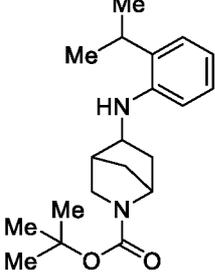
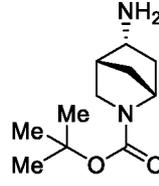
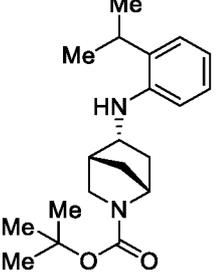
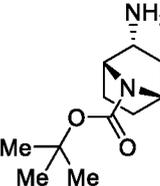
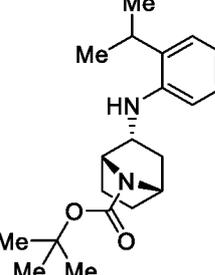
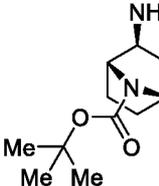
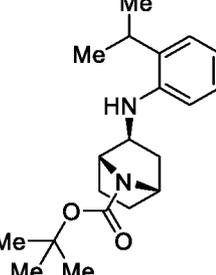
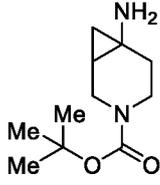
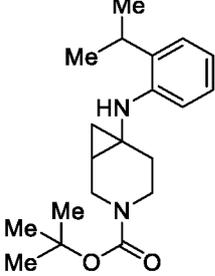
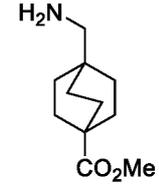
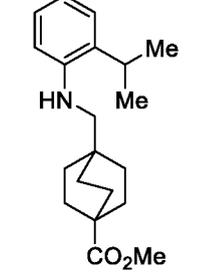
Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 6	 <i>BioFine International</i>	 Промежуточный амин 7
 <i>BioFine International</i>	 Промежуточный амин 8	 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 9
 <i>Combi-Blocks</i>	 <i>Combi-Blocks</i>	 <i>Combi-Blocks</i>	 <i>Combi-Blocks</i>

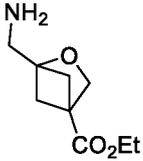
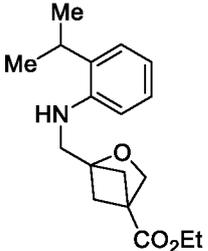
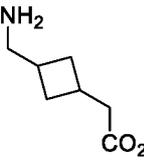
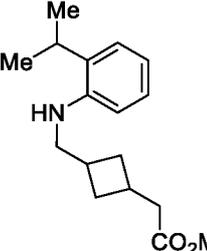
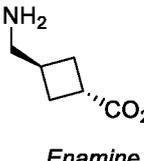
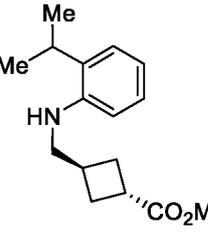
	Промежуточный амин 10		Промежуточный амин 11
 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 12	 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 13
 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 14	 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 15
 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 16	 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 17
 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 18	 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 19

 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 20</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 21</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 22</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 23</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 24</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 25</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 26</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 27</p>

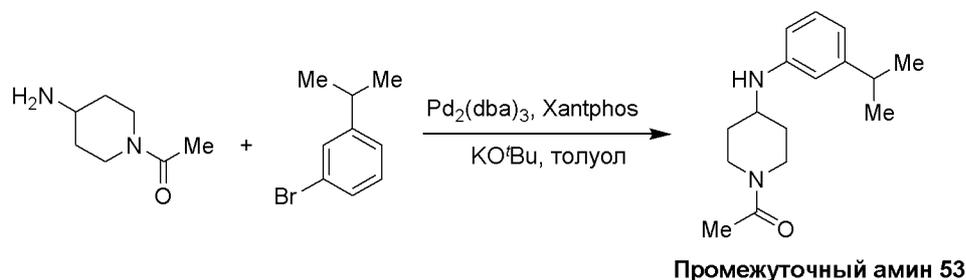
 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 28</p>	 <p><i>Synthonix</i></p>	 <p>Промежуточный амин 29</p>
 <p><i>AmBeed</i></p>	 <p>Промежуточный амин 30</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 31</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 32</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 33</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 34</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 35</p>

 <p>(Rac) <i>Pharmablock</i></p>	 <p>(Rac) Промежуточный амин 36</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 37</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 38</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 39</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 40</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 41</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 42</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 43</p>

 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 44</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 45</p>
 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 46</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 47</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 48</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 49</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 50</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 51</p>

 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 52</p>	 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 121</p>
 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 122</p>		

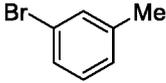
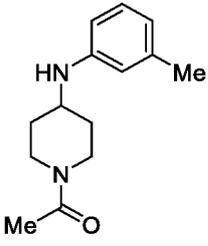
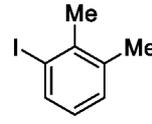
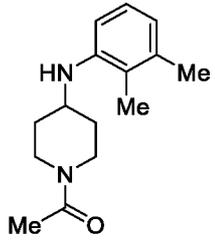
[0640] Промежуточный амин 53: Получение 1-(4-((3-изопропилфенил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-она



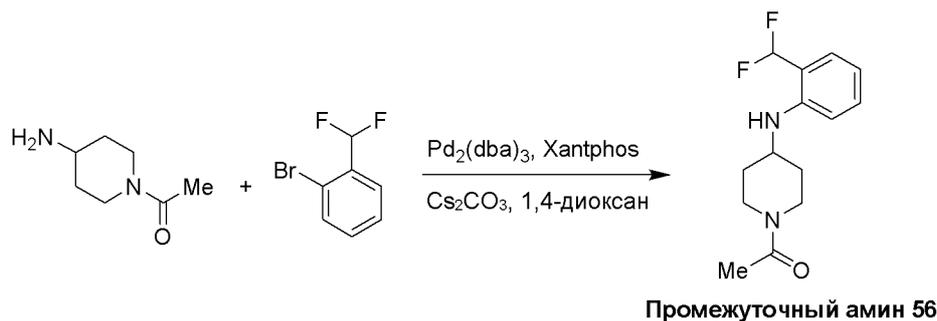
[0641] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащённом магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (1,2 эквив. *Combi-Blocks*), 1-бром-3-изопропилбензол (1 эквив. *Combi-Blocks*), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,2 эквив. *Combi-Blocks*) и трет-бутоксид калия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в толуоле (0,19 М). Полученную суспензию дезоксигенировали с помощью поверхностной продувки азотом в течение 10 мин, а затем добавляли трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*). Реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Полученную суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: DCM □ 10:1 (об./об.) DCM: MeOH) получали

указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (выход 31%).

[0642] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 53, но с замещением 1-бром-3-изопропилбензола требуемым коммерчески доступным арилгалогенидом.

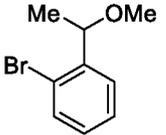
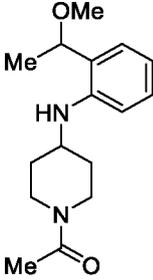
Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
 Combi-Blocks	 Промежуточный амин 54	 Combi-Blocks	 Промежуточный амин 55

[0643] Промежуточный амин 56: Получение 1-(4-((2-(дифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-она

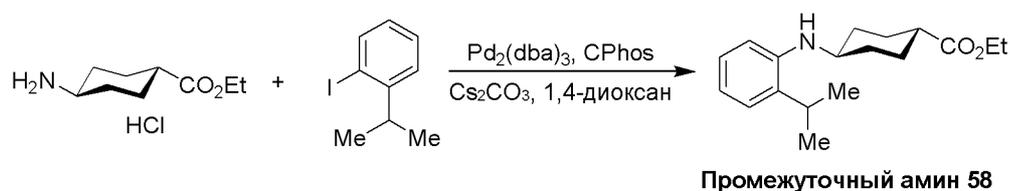


[0644] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (1,2 эквив. *Combi-Blocks*), 1-бром-2-(дифторметил)бензол (1 эквив. *Combi-Blocks*), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,2 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,14 М). Полученную суспензию дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, а затем добавляли трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*). Реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Полученную суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 3:1 (об./об.) EtOAc: Hex) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 39%).

[0645] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 56, но с замещением 1-бром-2-(дифторметил)бензола требуемым коммерчески доступным арилгалогенидом.

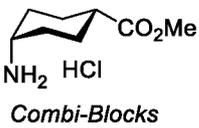
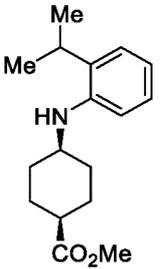
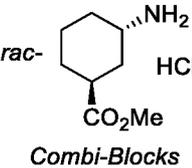
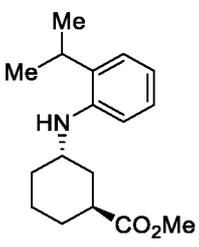
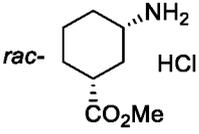
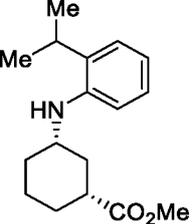
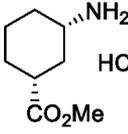
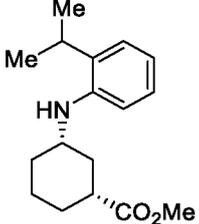
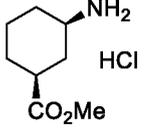
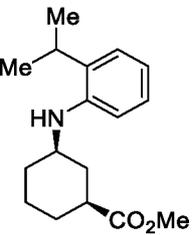
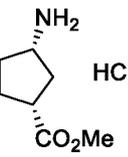
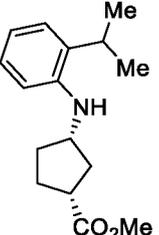
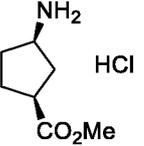
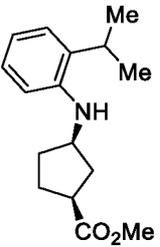
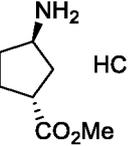
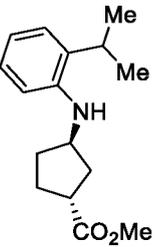
Исходный материал	Продукт
 <p>WO2017/87837</p>	 <p>Промежуточный амин 57</p>

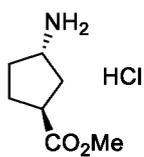
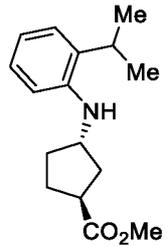
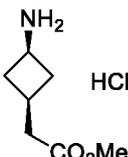
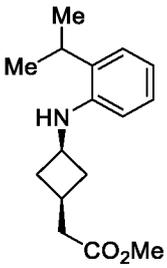
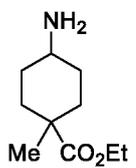
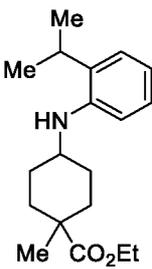
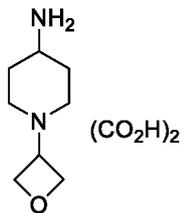
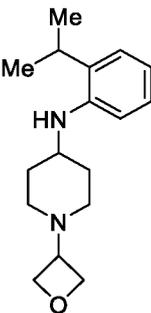
[0646] Промежуточный амин 58: Получение *транс*-этил-4-((2-изопропилфенил)амино)циклогексан-1-карбоксилата



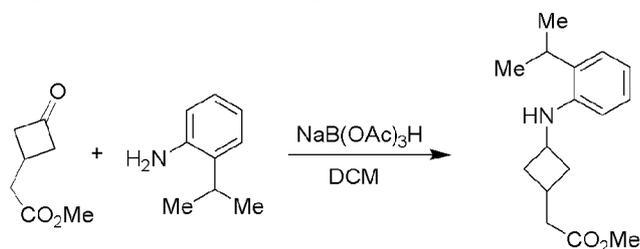
[0647] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли *транс*-этил-4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорид (1 эквив. *ChemScene*), 1-йод-2-изопропилбензол (1,4 эквив. *Combi-Blocks*), трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*), 2-циклогексилфосфино-2',6'-бис(N, N-диметиламино)бифенил (0,2 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат цезия (5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,12 М). Полученную фиолетовую суспензию затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 90°C в течение 48 ч. Полученную оранжево-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили трет-бутилметилловым эфиром и последовательно промывали водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над MgSO₄, обрабатывали древесным углем, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 4:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединения в виде золотисто-желтого масла (выход 67%).

[0648] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 58, но с замещением *транс*-этил-4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорида требуемым коммерчески доступным амином.

Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 59</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 60</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 61</p>	 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 152</p>
 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 153</p>	 <p><i>Ambeed</i></p>	 <p>Промежуточный амин 156</p>
 <p><i>Ambeed</i></p>	 <p>Промежуточный амин 157</p>	 <p><i>Ambeed</i></p>	 <p>Промежуточный амин 158</p>

 <p><i>Ambeed</i></p>	 <p>Промежуточный амин 159</p>	 <p><i>Enamine</i></p>	 <p>Промежуточный амин 160</p>
 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 161</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 162</p>

[0649] Промежуточный амин 62: Получение метил-2-(3-((2-изопропилфенил)амино)циклобутил)ацетата

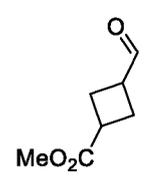
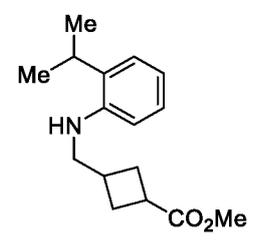
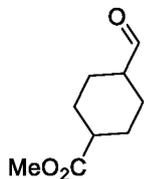
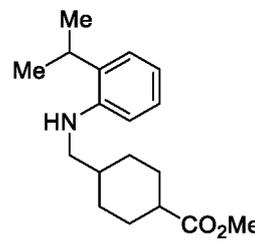
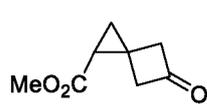
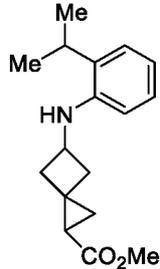
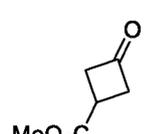
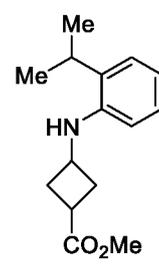
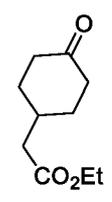
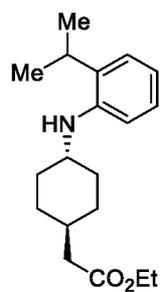
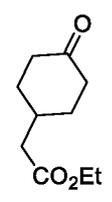
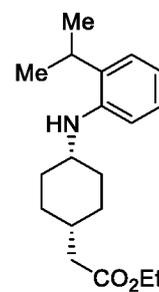


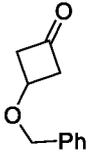
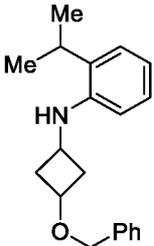
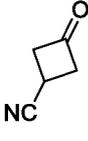
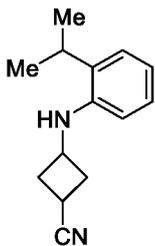
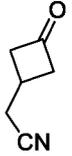
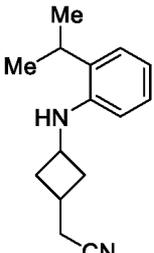
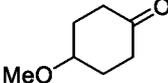
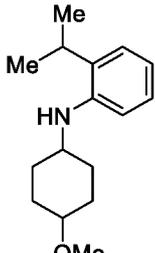
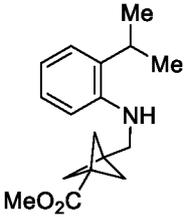
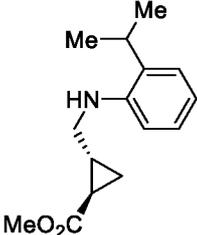
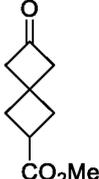
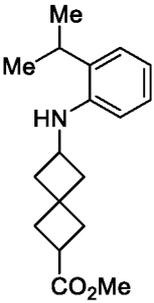
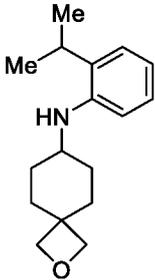
Промежуточный амин 62

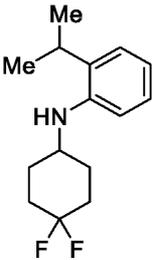
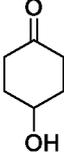
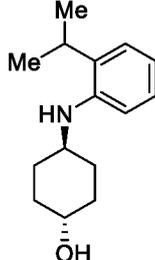
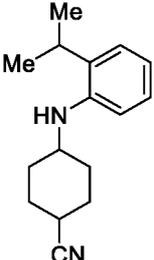
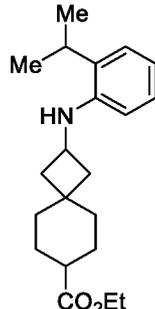
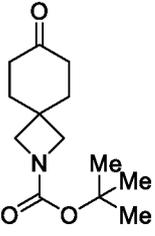
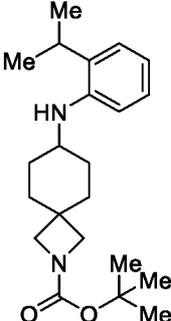
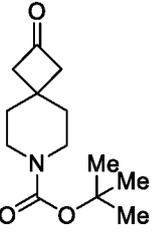
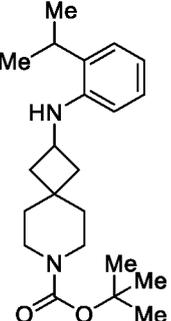
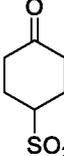
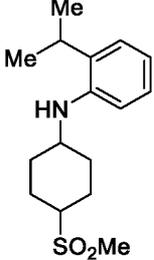
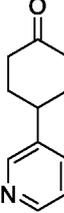
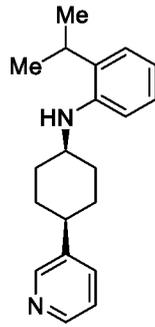
[0650] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-изопропиламин (1 эквив. *Combi-Blocks*) и метил-2-(3-оксоциклобутил)ацетат (1,1 эквив. *Enamine*) в дихлорметане (0,86 М). К этой смеси затем быстро добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную суспензию оставляли перемешиваться при к. т. в течение 30 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: Нех \rightarrow 1:1 (об./об.) Нех: EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде неразделимой смеси *цис*- и *транс*-изомеров (выход 55%).

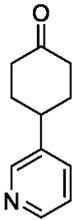
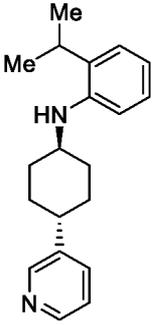
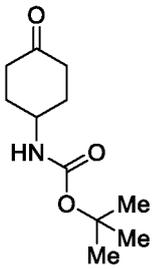
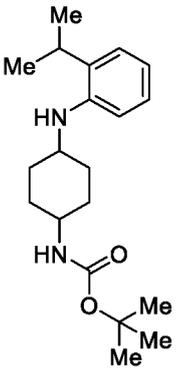
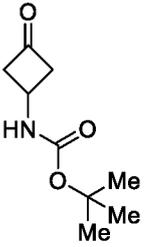
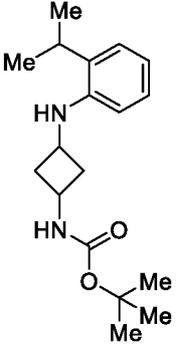
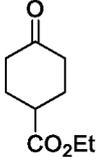
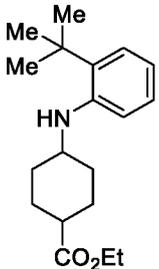
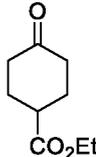
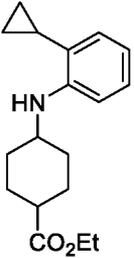
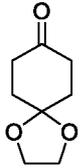
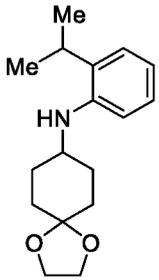
[0651] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 62, но с замещением метил-2-(3-оксоциклобутил)ацетата требуемым коммерчески доступным кетоном/альдегидом. Для синтеза промежуточного амина 65, промежуточного амина 70,

промежуточного амина 71 и промежуточного амина 73 уксусную кислоту (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) и свежее активированные молекулярные сита 4Å также включали в качестве добавок. Для получения промежуточного амина 67 и промежуточного амина 68 эти два диастереомера можно было разделить с помощью колоночной хроматографии. Подобным образом, для получения промежуточного амина 140 и промежуточного амина 141 эти два диастереомера можно было разделить с помощью колоночной хроматографии. Для синтеза промежуточного амина 146 2-изопропиланилин (1 эквив.) также замещали 2-трет-бутиланилином (1 эквив. *TCI*). Для синтеза промежуточного амина 147 2-изопропиланилин (1 эквив.) также замещали 2-циклопропиланилином (1 эквив. *Sigma-Aldrich*).

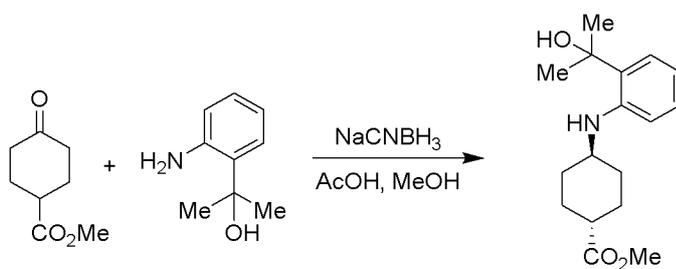
Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
 <p>Combi-Blocks</p>	 <p>Промежуточный амин 63</p>	 <p>AmBeed</p>	 <p>Промежуточный амин 64</p>
 <p>Enamine</p>	 <p>Промежуточный амин 65</p>	 <p>Pharmablock</p>	 <p>Промежуточный амин 66</p>
 <p>Combi-Blocks</p>	 <p>Промежуточный амин 67</p>	 <p>Combi-Blocks</p>	 <p>Промежуточный амин 68</p>

 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 69</p>	 <p><i>Synthonix</i></p>	 <p>Промежуточный амин 70</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 71</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 72</p>
 <p><i>AChemBlock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 73</p>	 <p><i>AstaTech</i></p>	 <p>Промежуточный амин 123</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 124</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 126</p>

 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 127</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 129</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 130</p>	 <p><i>Pharmablock</i></p>	 <p>Промежуточный амин 131</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 132</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 134</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 138</p>	 <p><i>AstaTech</i></p>	 <p>Промежуточный амин</p>

 <p><i>AstaTech</i></p>	 <p>Промежуточный амин 141</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	<p>140</p>  <p>Промежуточный амин 144</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 145</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 146</p>
 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 147</p>	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 148</p>

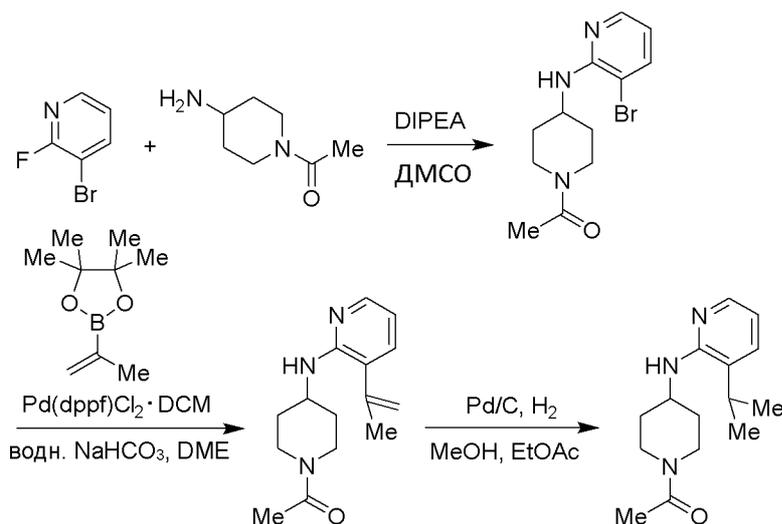
[0652] Промежуточный амин 149: Получение метил(1*r*,4*r*)-4-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)амино)циклогексан-1-карбоксилата



Промежуточный амин 149

[0653] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(2-аминофенил)пропан-2-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*) и метил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат (1,4 эквив. *Combi-Blocks*) в 5:1 (об./об.) растворе метанола и ледяной уксусной кислоты (0,14 М). К этой смеси затем быстро добавляли цианоборгидрид натрия (1,6 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную суспензию оставляли перемешиваться при к. т. в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли и последовательно промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде более медленно элюируемого изомера (выход 22%).

[0654] Промежуточный амин 74: Получение 1-(4-((3-изопропилпиперидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-она



Промежуточный амин 74

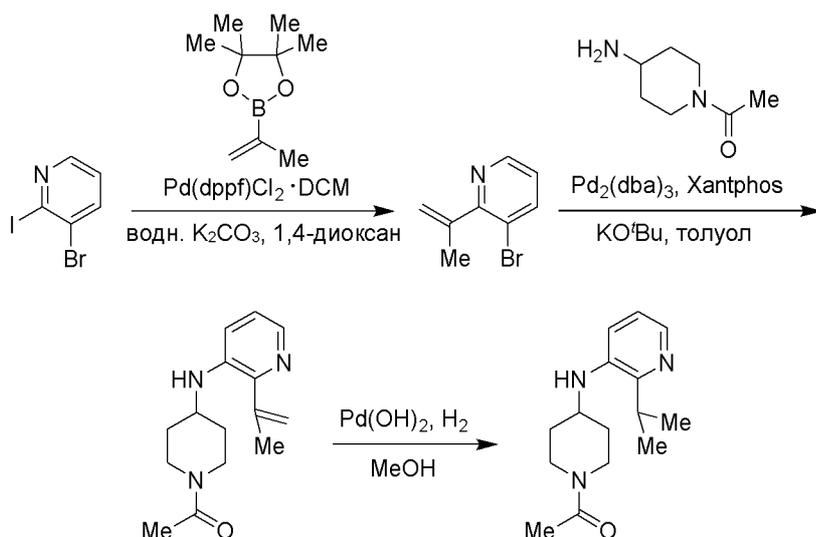
[0655] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-бром-2-фторпиперидин (1 эквив. *Combi-Blocks*), 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (1,3 эквив. *Combi-Blocks*) и N, N-диизопропилэтиламин (2,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в диметилсульфоксиде (0,33 М). Полученный раствор затем

нагревали при 120°C в течение 10 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты затем дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Нех: EtOAc+10% MeOH □ EtOAc+10% MeOH) получали 1-(4-((3-бромпиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он в виде рыжеватого твердого вещества (выход 41%).

[0656] Стадия 2: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 1-(4-((3-бромпиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он (1 эквив.) предыдущей стадии, 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3 эквив. *Frontier Scientific*), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) и бикарбонат натрия (3 эквив. *Alfa Aesar*) в 2:1 (об./об.) растворе 1,2-диметоксиэтана и воды (0,1 М). Полученную смесь дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 85°C в течение 10 ч. Получившуюся темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Нех: EtOAc+10% MeOH □ EtOAc+10% MeOH) получали 1-(4-((3-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он в виде рыжеватого твердого вещества (выход 83%).

[0657] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(4-((3-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он (1 эквив.) предыдущей стадии в 1:1 (об./об.) растворе этилацетата и метанола (0,06 М). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 30 мин. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде пены (выход 96%).

[0658] Промежуточный амин 75: Получение 1-(4-((2-изопропилпиридин-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-она



Промежуточный амин 75

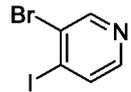
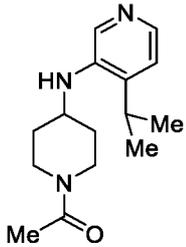
[0659] Стадия 1: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 3-бром-2-йодпиридин (1 эквив. *Combi-Blocks*), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,5 эквив. *Frontier Scientific*), карбонат калия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 5:1 (об./об.) растворе 1,4-диоксана и воды (0,12 М). Полученную смесь дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Получившуюся темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., дополнительно разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: DCM □ 9:1 (об./об.) DCM: MeOH) получали 3-бром-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин в виде красного твердого вещества (выход 67%).

[0660] Стадия 2: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 3-бром-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (1 эквив.) предыдущей стадии, 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (1,2 эквив. *Combi-Blocks*), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,2 эквив. *Combi-Blocks*) и трет-бутоксид калия (2,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в толуоле (0,15 М). Полученный раствор дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин и затем добавляли трис(добензилидинацетон)дипалладий(0) (0,10 эквив. *Sigma-Aldrich*). Реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Полученную темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и солевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат

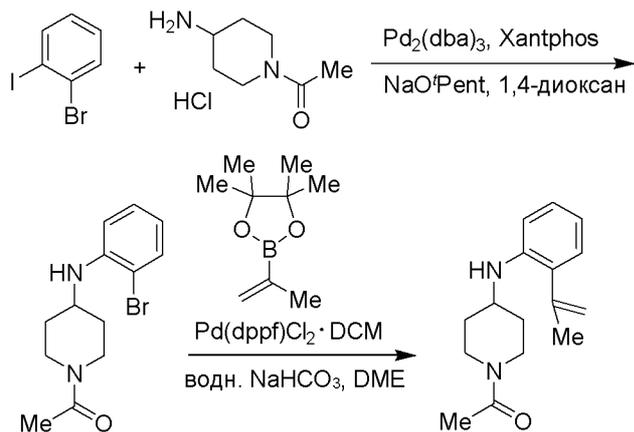
концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: DCM \square 9:1 (об./об.) DCM: MeOH) получали 1-(4-((2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он в виде красного твердого вещества (выход 61%).

[0661] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(4-((2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,041 M). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли гидроксид палладия (II) (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 1 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием фильтрата в вакууме и очисткой полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Hex: EtOAc+10% MeOH \square EtOAc+10% MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде красного масла (выход 74%).

[0662] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 75, но с замещением 3-бром-2-йодпиридина требуемым коммерчески доступным (гетеро)арилгалогенида.

Исходный материал	Продукт
 <p>Combi-Blocks</p>	 <p>Промежуточный амин 76</p>

[0663] Промежуточный амин 77: Получение 1-(4-((2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-она



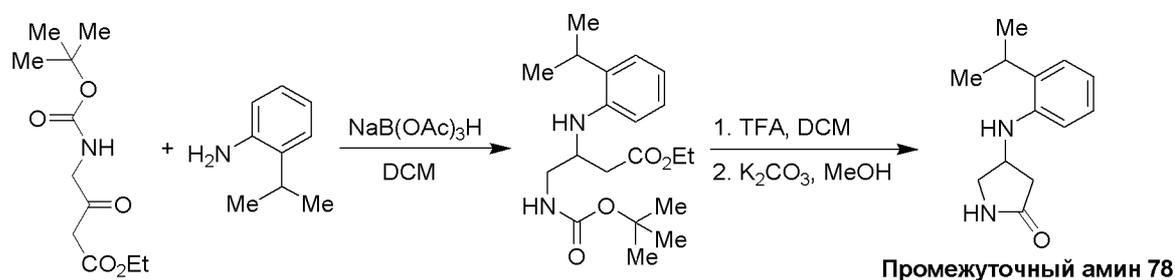
Промежуточный амин 77

[0664] Стадия 1: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащённом магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-она гидрохлорид (1,1 эквив. *Combi-Blocks*), 1-бром-2-йодбензол (1 эквив. *Combi-Blocks*), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,1 эквив. *Combi-Blocks*) и трет-пентоксид натрия (3,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,17 М). Полученный желтый раствор дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, а затем добавляли трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,05 эквив. *Sigma-Aldrich*). Реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 5 ч. Полученную темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 1-(4-((2-бромфенил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он в виде желтого масла (выход 77%).

[0665] Стадия 2: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащённом магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 1-(4-((2-бромфенил)амино)пиперидин-1-ил)этан-1-он (1 эквив.) предыдущей стадии, 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,7 эквив. *Frontier Scientific*), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,09 эквив. *Sigma-Aldrich*) и бикарбонат натрия (2,8 эквив. *Alfa Aesar*) в 2:1 (об./об.) растворе 1,2-диметоксиэтана и воды (0,09 М). Полученную смесь дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 18 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 85°C в течение 10 ч. Получившуюся темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Нех:

EtOAc+10% MeOH □ EtOAc+10% MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде рыжеватого твердого вещества (выход 67%).

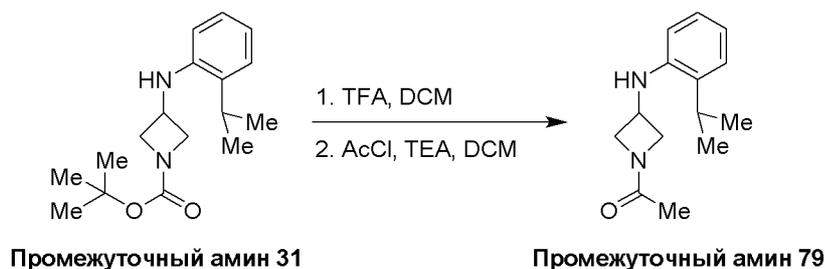
[0666] Промежуточный амин 78: Получение 4-((2-изопропилфенил)амино)пирролидин-2-она



[0667] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-изопропиланилин (1 эквив. *Combi-Blocks*) и этил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-оксобутаноат (1,1 эквив. *Ambeed*) в дихлорметане (0,49 М). К этой смеси затем быстро добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) с получением этил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((2-изопропилфенил)амино)бутаноата в виде оранжевого масла (выход 8,4%).

[0668] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((2-изопропилфенил)амино)бутаноат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,062 М). К этому желтому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и дополнительно подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Полученный остаток и карбонат калия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) затем объединяли в 5:1 (об./об.) растворе ацетонитрила и метанола (0,21 М) и нагревали при 68°C в течение 20 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток разделяли между водой и EtOAc. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде рыжеватого твердого вещества (выход >99%).

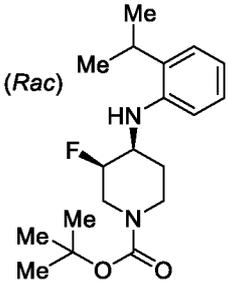
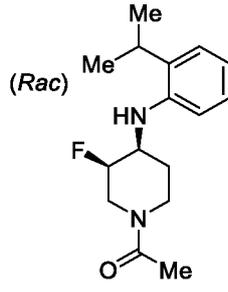
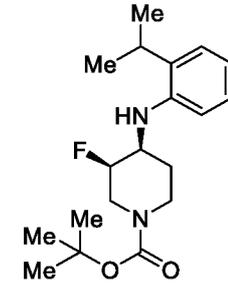
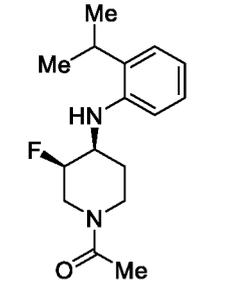
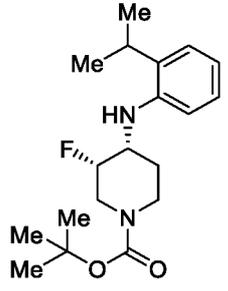
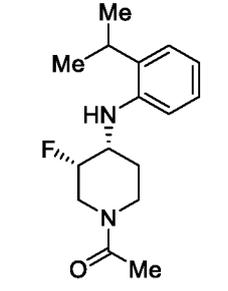
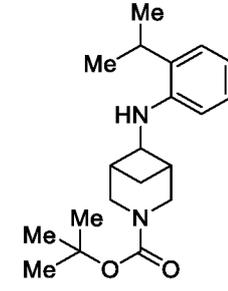
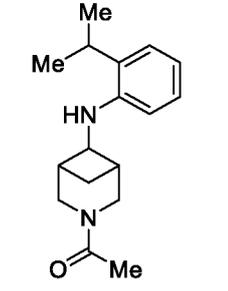
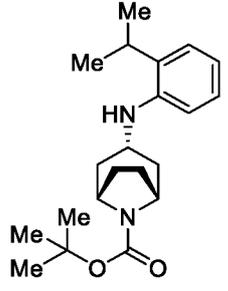
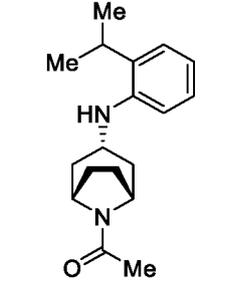
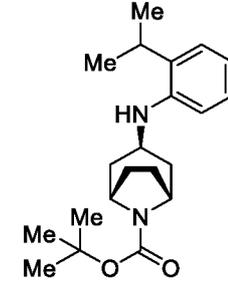
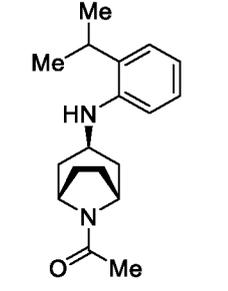
[0669] Промежуточный амин 79: Получение 1-(3-((2-изопропилфенил)амино)азетидин-1-ил)этан-1-она

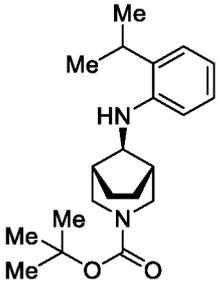
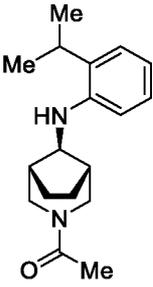
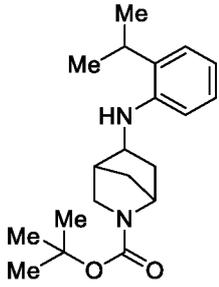
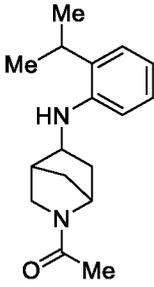
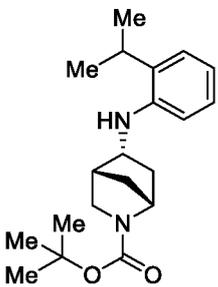
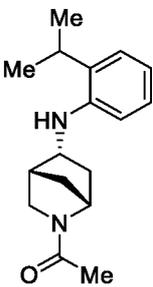
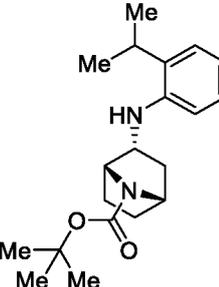
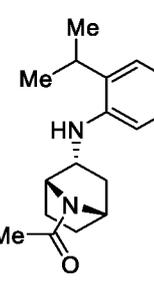
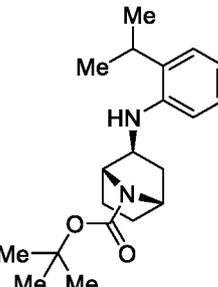
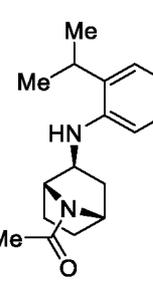
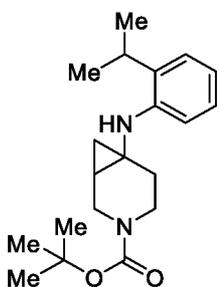
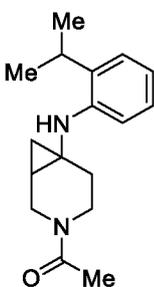


[0670] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный амин 31 (1 эквив.) в дихлорметане (0,22 М). К этому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (150 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме с помощью последовательной азеотропной перегонки с толуолом и гептаном. Полученный таким образом остаток затем разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO₃. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный N-(2-изопропилфенил)азетидин-3-амин затем повторно поглощали в дихлорметане (0,44 М) и последовательно добавляли триэтиламин (2,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) и ацетилхлорид (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*). Через 2 ч перемешивания при к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (выход 43%).

[0671] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 79, но с замещением промежуточного амина 31 необходимым исходным амином.

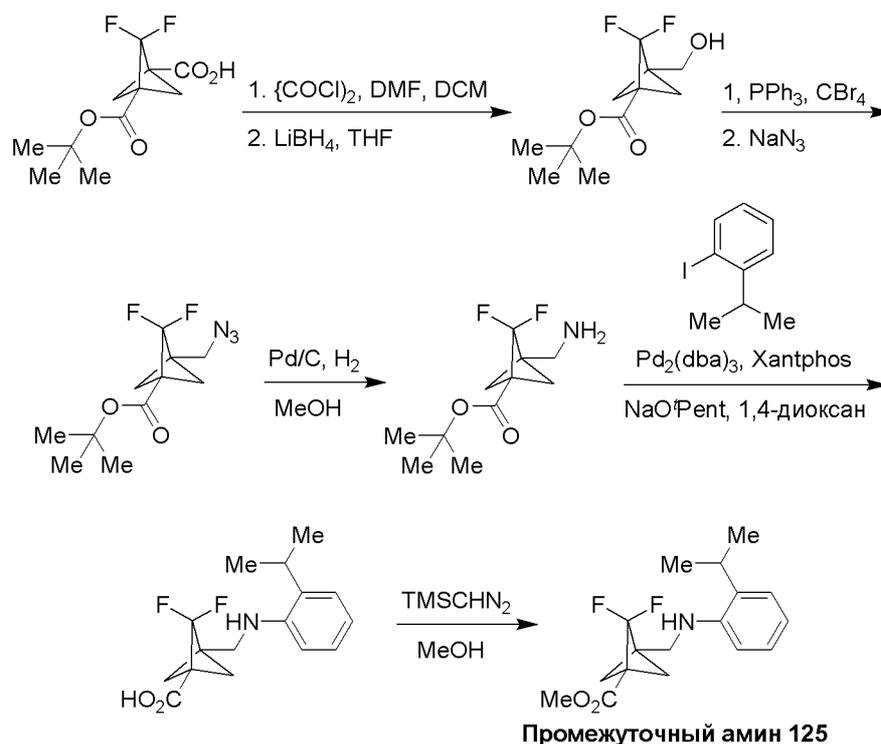
Исходный амин	Продукт	Исходный амин	Продукт
<p style="text-align: center;">Промежуточный амин 11</p>	<p style="text-align: center;">Промежуточный амин 80</p>	<p style="text-align: center;">Промежуточный амин 35</p>	<p style="text-align: center;">Промежуточный амин 81</p>

Исходный амин	Продукт	Исходный амин	Продукт
 <p data-bbox="209 580 459 667">Промежуточный амин 36</p>	 <p data-bbox="507 580 758 667">Промежуточный амин 82</p>	 <p data-bbox="810 580 1061 667">Промежуточный амин 37</p>	 <p data-bbox="1145 580 1396 667">Промежуточный амин 83</p>
 <p data-bbox="209 1046 459 1133">Промежуточный амин 38</p>	 <p data-bbox="507 1046 758 1133">Промежуточный амин 84</p>	 <p data-bbox="810 1046 1061 1133">Промежуточный амин 42</p>	 <p data-bbox="1145 1046 1396 1133">Промежуточный амин 85</p>
 <p data-bbox="209 1512 459 1599">Промежуточный амин 43</p>	 <p data-bbox="507 1512 758 1599">Промежуточный амин 86</p>	 <p data-bbox="810 1512 1061 1599">Промежуточный амин 44</p>	 <p data-bbox="1145 1512 1396 1599">Промежуточный амин 87</p>

Исходный амин	Продукт	Исходный амин	Продукт
 <p data-bbox="209 580 459 667">Промежуточный амин 45</p>	 <p data-bbox="507 580 758 667">Промежуточный амин 88</p>	 <p data-bbox="815 580 1066 667">Промежуточный амин 46</p>	 <p data-bbox="1145 580 1396 667">Промежуточный амин 89</p>
 <p data-bbox="209 1046 459 1133">Промежуточный амин 47</p>	 <p data-bbox="507 1046 758 1133">Промежуточный амин 90</p>	 <p data-bbox="815 1046 1066 1133">Промежуточный амин 48</p>	 <p data-bbox="1145 1046 1396 1133">Промежуточный амин 91</p>
 <p data-bbox="209 1525 459 1612">Промежуточный амин 49</p>	 <p data-bbox="507 1525 758 1612">Промежуточный амин 92</p>	 <p data-bbox="815 1525 1066 1612">Промежуточный амин 50</p>	 <p data-bbox="1145 1525 1396 1612">Промежуточный амин 93</p>

реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме с помощью последовательной азеотропной перегонки с толуолом и гептаном. Полученный таким образом остаток затем разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO₃. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный N-(2-изопропилфенил)азетидин-3-амин затем объединяли с этил-1-(2-оксоэтил)циклобутан-1-карбоксилатом (1,1 эквив.) предыдущей стадии в ацетонитриле (0,053 M). К этой смеси затем быстро добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход 48%).

[0675] Промежуточный амин 125: Получение метил-2,2-дифтор-3-(((2-изопропилфенил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата



[0676] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (1 эквив. *Enamine*) и безводный DMF (несколько капель) в безводном дихлорметане (0,1 M). Полученный раствор затем охлаждали до 0°C и затем добавляли оксалилхлорид (2,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) добавляли в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем при к. т. в течение дополнительных 45 мин. Летучие вещества удаляли в вакууме и полученный остаток

поглощали в безводном THF (0,17 M). Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C перед добавлением по каплям боргидрида лития (1 M раствор в THF, 1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем при к. т. дополнительно 45 мин. В заключение реакцию осторожно гасили при 0°C добавлением по каплям 1 M водн. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 2:3 (об./об.) Hex: EtOAc) получали трет-бутил-2,2-дифтор-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (выход 87%).

[0677] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли трет-бутил-2,2-дифтор-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии и тетрабромид углерода (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном DMF (0,17 M). К этому раствору затем быстро добавляли трифенилфосфин (3 эквив. *Combi-Blocks*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 70 мин. В заключение быстро добавляли азид натрия (7 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разводили водой и экстрагировали с помощью трет-бутилметилового эфира. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой, насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 6:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали трет-бутил-3-(азидометил)-2,2-дифторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (выход 77%).

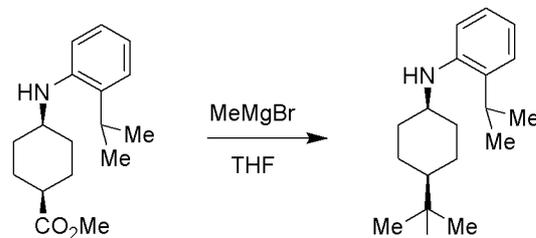
[0678] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-3-(азидометил)-2,2-дифторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,11 M). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 30 мин. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали трет-бутил-3-(аминометил)-2,2-дифторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (выход 79%).

[0679] Стадия 4: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой заворачивающейся крышкой, объединяли трет-бутил-3-(аминометил)-2,2-дифторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии, 1-йод-2-изопропилбензол (1 эквив. *Combi-Blocks*), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-

диметилксантен (0,2 эквив. *Combi-Blocks*) и трет-пентоксид натрия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,11 М). Полученный желтый раствор дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, а затем добавляли трис(дипенилидиацетон)дипалладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*). Реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 40 мин. Полученную темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали 1 М водн. HCl, водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали 2,2-дифтор-3-(((2-изопропилфенил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (выход 74%).

[0680] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2,2-дифтор-3-(((2-изопропилфенил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (1 эквив.) предыдущей стадии в 10:1 (об./об.) растворе толуола и метанола (0,065 М). К этому раствору затем добавляли (триметилсилил)диазометан (2 М раствор в диэтиловом эфире, 1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) по каплям в течение периода 5 мин. Полученный желтый раствор перемешивали при к. т. дополнительно 10 мин и затем реакцию гасили добавлением ледяной уксусной кислоты. Затем разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой, насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 4:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (выход 66%).

[0681] Промежуточный амин 128: Получение 2-(((1*s*,4*s*)-4-((2-изопропилфенил)амино)циклогексил)пропан-2-ола



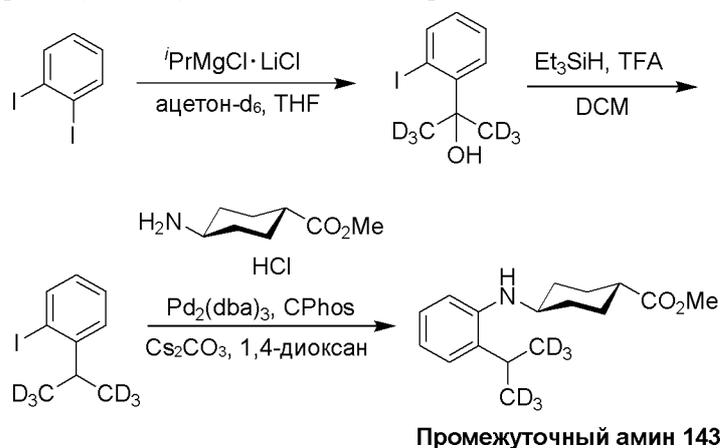
Промежуточный амин 59

Промежуточный амин 128

[0682] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный амин 59 (1 эквив.) в безводном THF (0,11 М). К этому раствору затем добавляли при 0°C метилмагния бромид (3 М раствор в диэтиловом эфире, 3,3 эквив.

Sigma-Aldrich) по каплям в течение 5 мин. Полученную суспензию сначала перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при к. т. в течение 3 ч. Реакцию затем осторожно гасили последовательным добавлением воды и насыщенного водн. NH₄Cl. Полученную суспензию энергично перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (выход 34%).

[0683] Промежуточный амин 143: Получение метил(1*r*,4*r*)-4-((2-(пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d₆)фенил)амино)циклогексан-1-карбоксилата



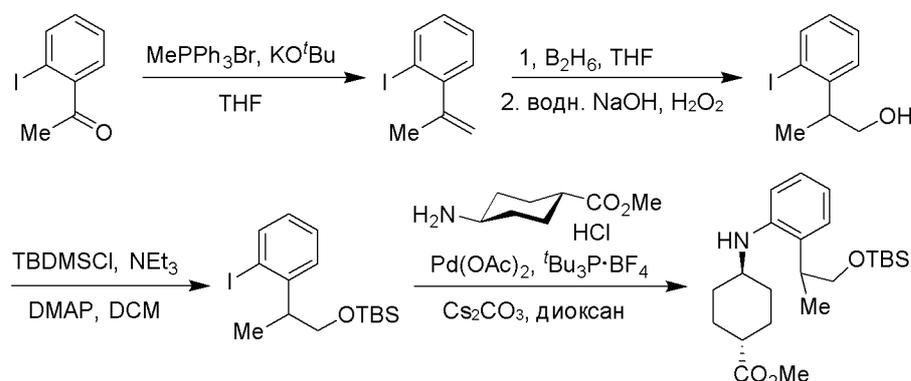
[0684] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1,2-дйодбензол (1 эквив. *Combi-Blocks*) в безводном THF (0,11 М). К этому раствору затем добавляли при -20°C Турбо-Гриньяр (Turbo Grignard) (1,3 М раствор в THF, 1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) по каплям в течение 5 мин и полученный раствор перемешивали при -20°C в течение 20 мин. В заключение ацетон-d₆ (3,4 эквив. *Sigma-Aldrich*) добавляли в чистом виде и по каплям в течение 5 мин и полученную смесь оставляли медленно нагреваться до к. т. в течение 3 ч. После охлаждения до 0°C реакцию осторожно гасили последовательным добавлением воды и насыщенного водн. NH₄Cl. Полученную суспензию энергично перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта сначала с помощью колоночной хроматографии с регулярной фазой (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 3:7 (об./об.) Нех: EtOAc), а затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали 2-(2-(йодфенил)пропан-1,1,1,3,3,3-d₆-2-ол в виде бесцветного масла (выход 14%).

[0685] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(2-(йодфенил)пропан-1,1,1,3,3,3-d₆-2-ол (1 эквив.) предыдущей стадии и трифторуксусную кислоту (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,11 М). К

этому раствору затем добавляли триэтилсилан (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 40 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) с получением 1-йод-2-(пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d₆)бензола в виде бесцветного масла (выход 45%).

[0686] Стадия 3: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащеном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 1-йод-2-(пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d₆)бензол (1 эквив.) предыдущей стадии, *транс*-метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорид (1 эквив. *Combi-Blocks*), трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*), 2-циклогексилфосфино-2',6'-бис(N, N-диметиламино)бифенил (0,2 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат цезия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,10 М). Полученную фиолетовую суспензию затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 90°C в течение 48 ч. Полученную оранжево-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили трет-бутилметилловым эфиром и последовательно промывали водой и солевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт сушили над MgSO₄, обрабатывали древесным углем, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде золотисто-желтого масла (выход 41%).

[0687] Промежуточный амин 150: Получение метил(1*r*,4*r*)-4-((2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)фенил)амино)циклогексан-1-карбоксилата



Промежуточный амин 150

[0688] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли при 0°C, метилтрифенилфосфония бромид (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и трет-бутоксид калия (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном THF (0,76 М). Полученную ярко-желтую суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего 2'-

йодацетофенон (1 эквив. *TCl*) добавляли по каплям в виде раствора в THF (1,3 M) в течение 5 мин. Полученную суспензию затем оставляли медленно нагревали до к. т. в течение 16 ч. Нерастворимые вещества удаляли с помощью вакуумной фильтрации и дополнительно промывали диэтиловым эфиром. Полученный таким образом фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , Hex) с получением 1-йод-2-(проп-1-ен-2-ил)бензола в виде бесцветного масла (выход 42%).

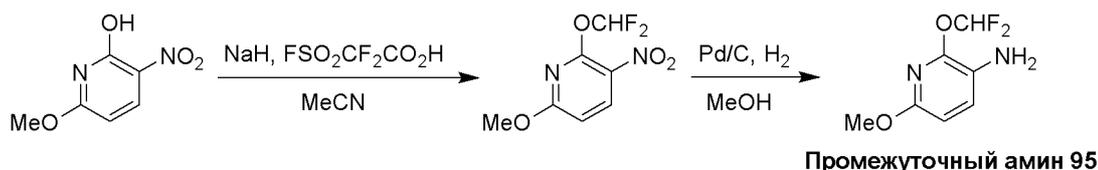
[0689] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-йод-2-(проп-1-ен-2-ил)бензол (1 эквив.) предыдущей стадии в безводном THF (0,20 M). К этому раствору затем добавляли при 0°C боран (1 M раствор в THF, 1,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) по каплям в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 90 мин, затем реакцию гасили последовательным и капельным добавлением NaOH (2,5 M раствор в воде, 3,5 эквив.) и пероксида водорода (30% вес/вес раствор в воде, *Sigma-Aldrich*). После завершения добавления охлаждающую ванну удаляли, и двухфазный раствор энергично перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: Hex \rightarrow 2:3 (об./об.) Hex: EtOAc) получали 2-(2-йодфенил)пропан-1-ол в виде бесцветного масла (выход 77%).

[0690] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(2-йодфенил)пропан-1-ол (1 эквив.) предыдущей стадии, трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*), триэтиламин (1,6 эквив. *Sigma-Aldrich*) и 4-диметиламинопиридин (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,22 M). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, а затем гасили добавлением воды. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали трет-бутил(2-(2-йодфенил)пропокси)диметилсилан в виде бесцветного масла.

[0691] Стадия 4: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли трет-бутил(2-(2-йодфенил)пропокси)диметилсилан (1 эквив.) предыдущей стадии, *транс*-метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорид (1,1 эквив. *Combi-Blocks*), ацетат палладия (II) (0,06 эквив. *Sigma-Aldrich*), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (0,12 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат цезия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,10 M). Полученную желтую суспензию затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 95°C в течение 18 ч. Полученную коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили трет-бутилметиловым эфиром и последовательно промывали

водой и соевым раствором. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над $MgSO_4$, обрабатывали древесным углем, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $Hex \rightarrow 1:1$ (об./об.) $Hex: EtOAc$) получали указанное в заголовке соединение в виде золотисто-желтого масла (выход 50% за две стадии).

[0692] Промежуточный амин 95: Получение 2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-амина

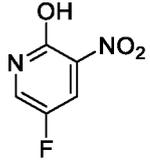
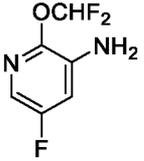
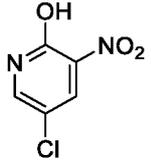
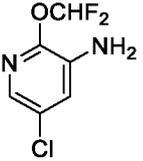


[0693] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 6-метокси-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*) в ацетонитриле (0,10 М). К ней затем быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 2,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин с получением коричневатой желтой суспензии. Затем 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) добавляли в чистом виде и по каплям в течение 5 мин, во время которых наблюдали слабую экзотерму. После 16 ч перемешивания добавляли еще одну аликвоту 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. Еще через 48 ч перемешивания при к. т. неочищенную реакционную смесь осторожно гасили водой, а затем разводили 1:1 (об./об.) раствором этилацетата и гексана. Органический слой затем отделяли и последовательно промывали насыщенным водн. $NaHCO_3$, водой и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $Hex \rightarrow 1:1$ (об./об.) $Hex: EtOAc$) получали 2-(дифторметокси)-6-метокси-3-нитропиридин в виде желтого твердого вещества (выход 75%).

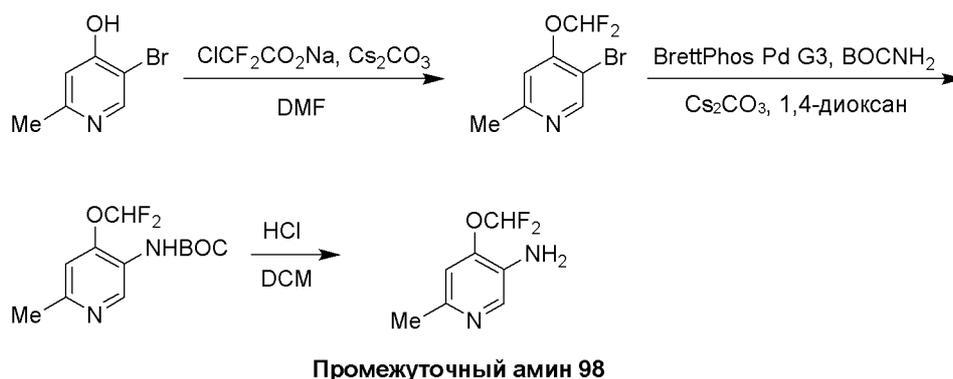
[0694] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-(дифторметокси)-6-метокси-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,17 М). Полученный желтый раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,08 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 90 мин. Реакцию последовательно разводили $EtOAc$ и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Нерастворимые вещества дополнительно промывали $EtOAc$.

Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде красновато-коричневого твердого вещества (выход >99%).

[0695] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 95, но с замещением 6-метокси-3-нитропиридин-2-ола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным (гетеро)арилловым спиртом.

Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
 Combi-Blocks	 Промежуточный амин 96	 Combi-Blocks	 Промежуточный амин 97

[0696] Промежуточный амин 98: Получение 4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина



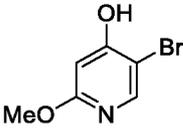
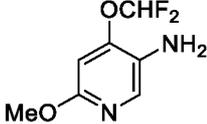
[0697] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,30 M). Реакционную суспензию нагревали до 100°C, затем по каплям добавляли DMF раствор (0,30 M) 5-бром-2-метилпиридин-4-ола (1 эквив. *Combi-Blocks*) и хлордифторацетат натрия (1,5 эквив. *TCI*) в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся оранжевый реакционный раствор нагревали при 100°C еще 60 мин, затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → EtOAc) получали 5-бром-4-(дифторметокси)-2-метилпиридин в виде бесцветного масла (выход 47%).

[0698] Стадия 2: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 5-бром-4-(дифторметокси)-2-метилпиридин (1 эквив.) предыдущей стадии, карбонат цезия (3 эквив.

Sigma-Aldrich), [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) и трет-бутилкарбамат (50 эквив. *Combi-Blocks*) в 1,4-диоксане (0,01 М). Полученную желтую суспензию дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали трет-бутил(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (выход 87%).

[0699] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,11 М). К этому раствору затем добавляли HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 10 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Получившуюся белую суспензию разводили водой, доводили до слегка основного состояния (pH ~ 8) добавлением насыщенного водн. NaHCO₃, и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде темного твердого вещества (выход 62%).

[0700] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 98, но с замещением 5-бром-2-метилпиридин-4-ола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным (гетеро)ариловым спиртом.

Исходный материал	Продукт
 <p style="text-align: center;"><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p style="text-align: center;">Промежуточный амин 99</p>

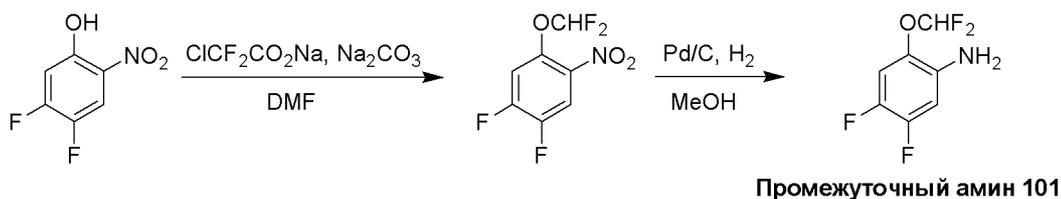
[0701] Промежуточный амин 100: Получение 3-(дифторметокси)-5-фторпиридин-2-амин



[0702] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 5-фтор-2-нитропиридин-3-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*) в DMF (0,48 М). К ней затем быстро добавляли при 0°C гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 2,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с получением коричневого раствора. Затем диэтил(бромдифторметил)фосфонат (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) добавляли в чистом виде и по каплям в течение 5 мин, во время которых наблюдали слабую экзотерму. После завершения добавления реакцию смесь нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение еще 16 ч. Неочищенную реакцию смесь затем осторожно гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 7:3 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 3-(дифторметокси)-5-фтор-2-нитропиридин в виде бесцветного масла (выход 36%).

[0703] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-(дифторметокси)-5-фтор-2-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,35 М). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,04 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 2 ч. Реакцию последовательно разводили EtOAc и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Нерастворимые вещества дополнительно промывали EtOAc. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 78%).

[0704] Промежуточный амин 101: Получение 2-(дифторметокси)-4,5-дифторанилина

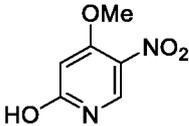
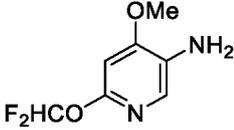


[0705] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной

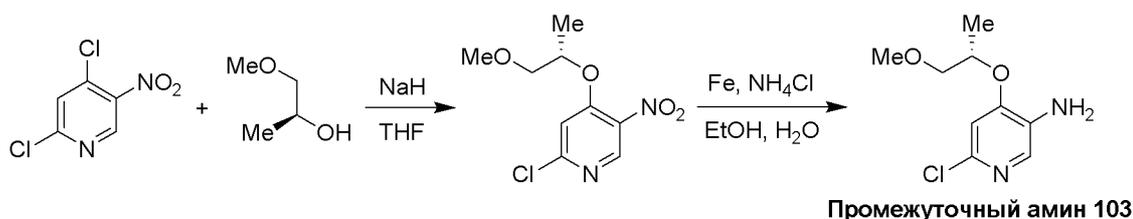
мешалкой, объединяли 4,5-дифтор-2-нитрофенол (1 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат натрия (1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,29 М). Полученную суспензию нагревали до 90°C, затем по каплям добавляли хлордифторацетат натрия (1,2 эквив. *TCI*) в виде раствора DMF (0,2 М) в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся темный реакционный раствор нагревали при 90°C еще 2 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 1-(дифторметокси)-4,5-дифтор-2-нитробензол в виде желтого масла (выход 37%).

[0706] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(дифторметокси)-4,5-дифтор-2-нитробензол (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,1 М). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,05 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 16 ч. Реакцию последовательно разводили EtOAc и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Нерастворимые вещества дополнительно промывали EtOAc. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (выход 96%).

[0707] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 101, но с замещением 4,5-дифтор-2-нитрофенола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным (гетеро)ариловым спиртом.

Исходный материал	Продукт
 <p style="text-align: center;"><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p style="text-align: center;">Промежуточный амин 102</p>

[0708] Промежуточный амин 103: Получение (*S*)-6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-амин

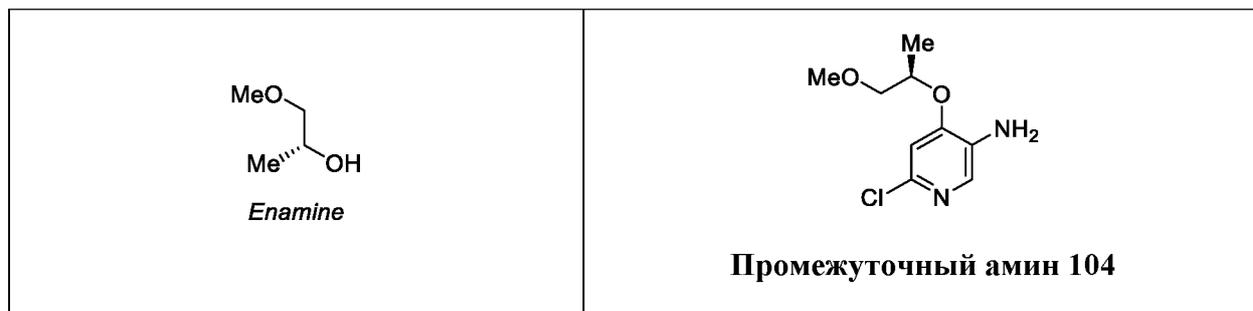


[0709] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, разводили (*S*)-1-метоксипропан-2-олом (1,1 эквив. *Enamine*) с безводным THF (0,35 M). К ней затем быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при 0°C и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем порционно добавляли 2,4-дихлор-5-нитропиридин (1 эквив. *Ambeed*) при 0°C в течение 5 мин и полученную смесь оставляли нагреваться до к. т. Через 2 ч перемешивания при к. т. неочищенную реакционную смесь осторожно гасили ледяной водой, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования, 7:1 (об./об.) Hex: EtOAc → 1:4 (об./об.) Hex: EtOAc) получали (*S*)-2-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-5-нитропиридин в виде желтого масла (выход 70%).

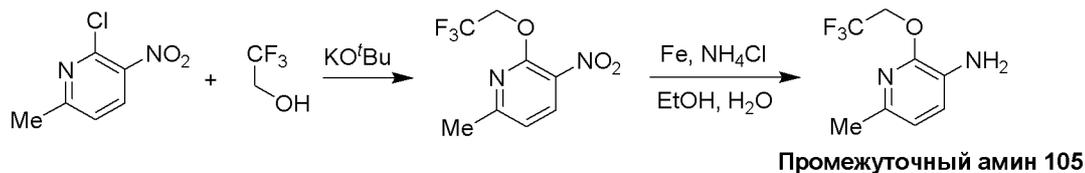
[0710] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли (*S*)-2-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-5-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (5 эквив. *Fisher Scientific*) в 2:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,24 M). К ней затем быстро добавляли железный порошок (5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита, а нерастворимые вещества промывали EtOAc. Фильтрат затем разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:3 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 75%).

[0711] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 103, но с замещением (*S*)-1-метоксипропан-2-ола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным спиртом.

Исходный материал	Продукт
-------------------	---------



[0712] Промежуточный амин 105: Получение 6-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-амина

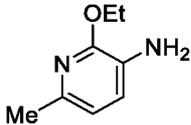
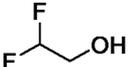
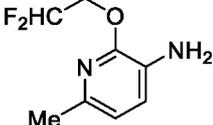
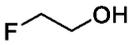
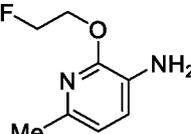


[0713] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-хлор-6-метил-3-нитропиридин (1,1 эквив. *Combi-Blocks*) в 2,2,2-трифторэтаноле (0,14 M). К ней затем быстро добавляли трет-бутоксид калия (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 5:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 6-метил-3-нитро-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин в виде белого твердого вещества (выход 76%).

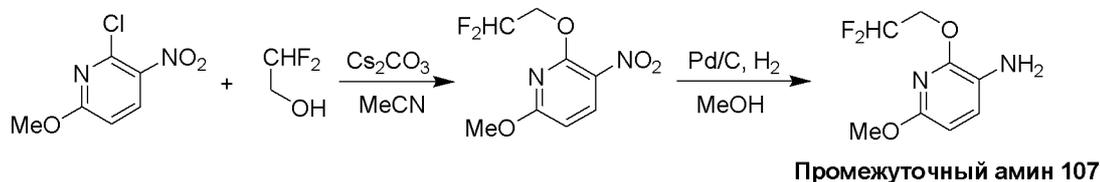
[0714] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 6-метил-3-нитро-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (10 эквив. *Fisher Scientific*) в 1:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,05 M). К ней затем добавляли железный порошок (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) быстро одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита, а нерастворимые вещества промывали EtOAc. Фильтрат затем разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 1:3 (об./об.) Нех: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 80%).

[0715] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 105, но с замещением 2,2,2-трифторэтанола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным спиртом. Для получения промежуточного амина 106 трет-бутоксид калия также замещали этоксидом натрия (*Sigma Aldrich*) на стадии 1. Для получения промежуточного амина 163 и

промежуточного амина 172 трет-бутоксид калия также замешали карбонатом цезия (*Sigma Aldrich*) на стадии 1.

Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
EtOH <i>Sigma-Aldrich</i>	 Промежуточный амин 106	 <i>Combi-Blocks</i>	 Промежуточный амин 163
 <i>Sigma-Aldrich</i>	 Промежуточный амин 172		

[0716] Промежуточный амин 107: Получение 2-(2,2-дифторэтокси)-6-метоксипиридин-3-амина

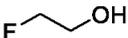
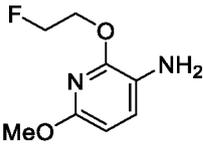
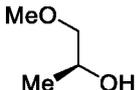
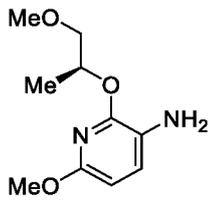


[0717] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-хлор-6-метокси-3-нитропиридин (1 эквив. *Combi-Blocks*) и 2,2-дифторэтан-1-ол (3 эквив. *Combi-Blocks*) в ацетонитриле (0,18 М). К ней затем быстро добавляли карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 5:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 2-(2,2-дифторэтокси)-6-метокси-3-нитропиридин в виде желтого масла (выход 97%).

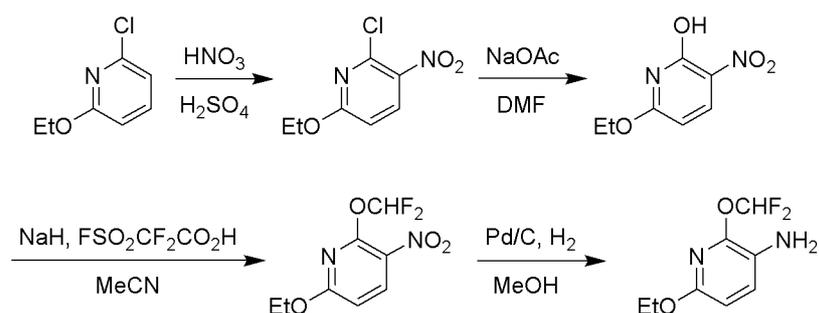
[0718] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-(2,2-дифторэтокси)-6-метокси-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,13 М). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро

добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 1 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием фильтрата концентрировали в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (выход 92%).

[0719] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 107, но с замещением 2,2-дифторэтан-1-ола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным спиртом. Для получения промежуточного амина 164 и промежуточного амина 173 карбонат цезия и ацетонитрил также замещали гидридом натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, *Sigma Aldrich*) и THF, соответственно, на стадии 1.

Исходный материал	Продукт	Исходный материал	Продукт
 <i>Sigma-Aldrich</i>	 Промежуточный амин 164	 <i>Enamine</i>	 Промежуточный амин 173

[0720] Промежуточный амин 108: Получение 2-(дифторметокси)-6-этоксипиридин-3-амина



Промежуточный амин 108

[0721] Стадия 1: В высушенную круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 2-хлор-6-этоксипиридин (1 эквив. *Combi-Blocks*) в чистом виде и по каплям к 2:1 (об./об.) раствору концентрированной серной кислоты и дымящей азотной кислоты (0,53 М). Полученный желтый раствор сначала перемешивали при к. т. в течение 10 мин, а затем нагревали при 50°C в течение 50 мин. Затем реакцию осторожно гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и

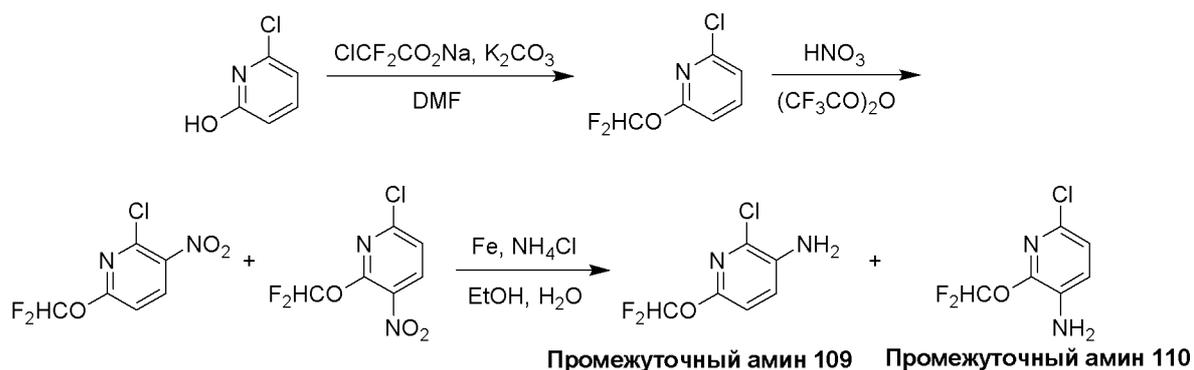
фильтровали. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали неочищенный 2-хлор-6-этокси-3-нитропиридин в виде желтого твердого вещества (выход 84%).

[0722] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-хлор-6-этокси-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии и ацетат натрия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,53 M). Полученный раствор затем нагревали при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 2:3 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 6-этокси-3-нитропиридин-2-ола в виде желтого твердого вещества (выход 38%).

[0723] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 6-этокси-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив.) предыдущей стадии в ацетонитриле (0,073 M). К ней затем быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 3,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин с получением коричневой суспензии. Затем 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) добавляли в чистом виде и по каплям в течение 2 мин, во время которых наблюдали слабую экзотерму. Через 1 ч перемешивания при к. т. неочищенную реакционную смесь осторожно гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 1:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 2-(дифторметокси)-6-этокси-3-нитропиридин в виде желтого твердого вещества (выход 33%).

[0724] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-(дифторметокси)-6-этокси-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в 1:1 (об./об.) растворе EtOAc и метанола (0,12 M). Полученный желтый раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 45 мин. Реакцию последовательно разводили EtOAc, фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 1:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 54%).

[0725] Промежуточный амин 109 и промежуточный амин 110: Получение 2-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-амина и 6-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-амина



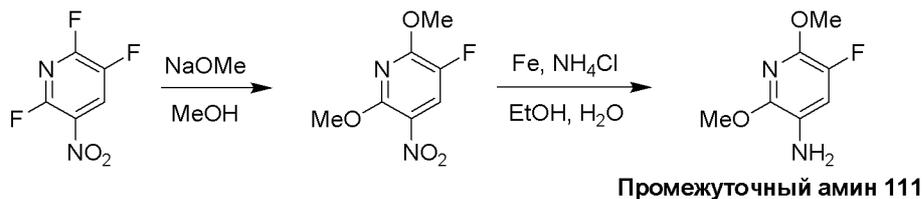
[0726] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 6-хлорпиридин-2-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*) и карбонат калия (1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,10 М). Полученную суспензию нагревали до 85°C, затем по каплям добавляли хлордифторацетат натрия (1,2 эквив. *TCI*) в виде раствора DMF (0,2 М) по каплям в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся темный реакционный раствор нагревали при 85°C еще 50 мин, а затем при 100°C в течение 2 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и солевым раствором. Затем сушили органический слой над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали неочищенный 2-хлор-6-(дифторметокси)пиридин в виде белого твердого вещества (выход 14%).

[0727] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-хлор-6-(дифторметокси)пиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в трифторангидриде уксусной кислоты (1,8 М). К этой смеси затем добавляли при 0°C дымящую азотную кислоту (1,1 эквив. *Fisher Scientific*) в течение 5 мин. Полученный желтый реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем его осторожно гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью трет-бутилметилового эфира. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали 2-хлор-6-(дифторметокси)-3-нитропиридин и 6-хлор-2-(дифторметокси)-3-нитропиридин в виде неразделимой смеси (объединенный выход 90%).

[0728] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли неразделимую смесь 2-хлор-6-(дифторметокси)-3-нитропиридина и 6-хлор-2-(дифторметокси)-3-нитропиридина (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (5 эквив. *Fisher Scientific*) в 2:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,67 М). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2

ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и нерастворимые вещества промывали EtOAc. Полученный таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали два указанных в заголовке соединения (объединенный выход 91%).

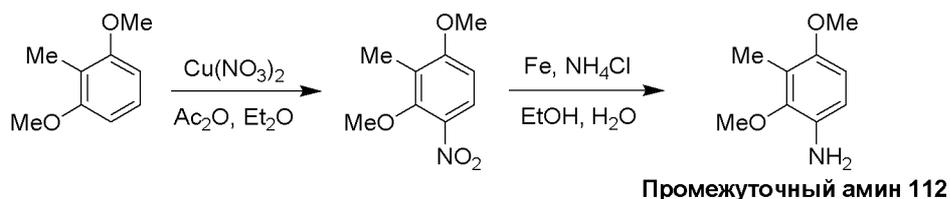
[0729] Промежуточный амин 111: Получение 5-фтор-2,6-диметоксипиридин-3-амина



[0730] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2,3,6-трифтор-5-нитропиридин (1 эквив. *Ambeed*) в безводном метаноле (0,28 M). К этой смеси затем быстро добавляли при -40°C метоксид натрия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 2 ч. Затем реакцию осторожно гасили HCl (1 M раствор в воде, 4 эквив.) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали неочищенный 3-фтор-2,6-диметокси-5-нитропиридин, который использовали сразу без дополнительной очистки.

[0731] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-фтор-2,6-диметокси-5-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (10 эквив. *Fisher Scientific*) в 1:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,15 M). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита, а нерастворимые вещества промывали DCM. Полученный таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (выход 62% за две стадии).

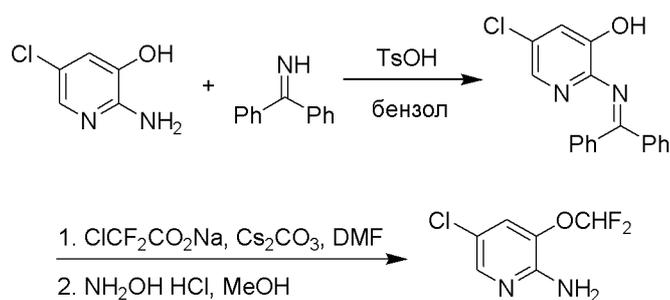
[0732] Промежуточный амин 112: Получение 2,4-диметокси-3-метиланилина



[0733] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 1,3-диметокси-2-метилбензол (1 эквив. *Combi-Blocks*) и ангидрид уксусной кислоты (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) в диэтиловом эфире (0,21 М). К этой смеси затем быстро добавляли нитрат меди (2,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученный голубой реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали неочищенный 1,3-диметокси-2-метил-4-нитробензол, который использовали сразу без дополнительной очистки.

[0734] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 1,3-диметокси-2-метил-4-нитробензол (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (10 эквив. *Fisher Scientific*) в 1:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,15 М). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита, а нерастворимые вещества промывали DCM. Полученный таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде черного твердого вещества (выход 23% за две стадии).

[0735] Промежуточный амин 113: Получение 5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

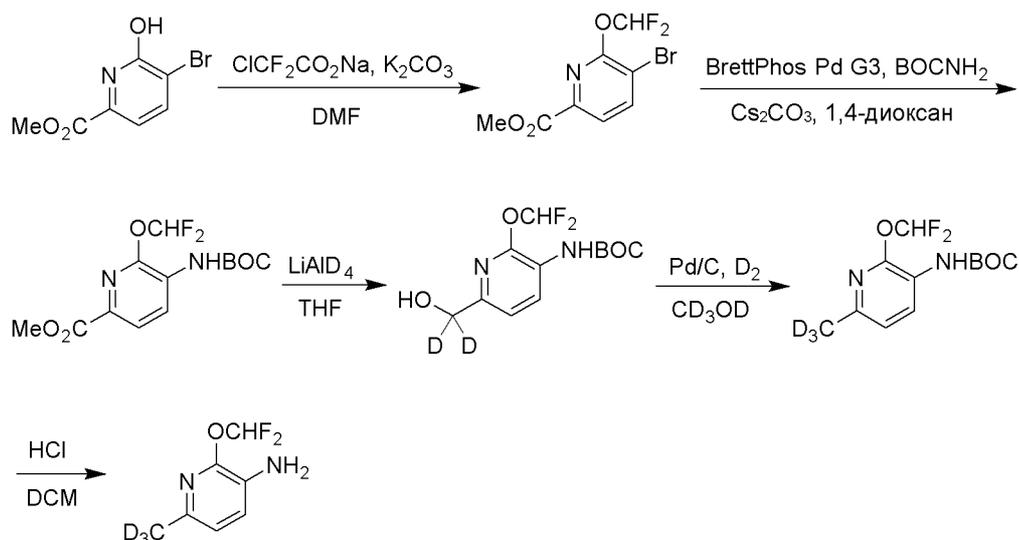


Промежуточный амин 113

[0736] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 2-амино-5-хлорпиридин-3-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*), бензофенонимин (1 эквив. *Combi-Blocks*) и *para*-толуолсульфоновую кислоту (несколько кристаллов, *Combi-Blocks*) в бензоле (0,1 М). Присоединяли ловушку Дина-Старка и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 16 ч. Получившуюся желтую суспензию охлаждали до к. т., разводили дихлорметаном и промывали водой. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт затем растирали в гексанах с получением 5-хлор-2-((дифенилметил)амино)пиридин-3-ола в виде желтого твердого вещества (выход 40%).

[0737] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 5-хлор-2-((дифенилметил)амино)пиридин-3-ол (1 эквив.) предыдущей стадии и карбонат цезия (1,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,19 М). Полученную суспензию нагревали до 90°C, затем по каплям добавляли хлордифторацетат натрия (1,1 эквив. *TCI*) в виде раствора DMF (0,2 М) в течение 30 мин. После завершения добавления получившийся темный реакционный раствор нагревали при 90°C еще 30 мин, затем охлаждали до к. т., разводили трет-бутилметилловым эфиром и последовательно промывали 1 М водн. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток поглощали в метаноле (0,06 М) и добавляли гидроксиламина гидрохлорид (2 эквив. *Sigma-Aldrich*). Через 3 ч перемешивания при к. т. летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток разделяли между EtOAc и водой. Отделяли органический слой, дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Hex: EtOAc \rightarrow EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (выход 32%).

[0738] Промежуточный амин 114: Получение 2-(дифторметокси)-6-(метил- d_3)пиридин-3-амина



Промежуточный амин 114

[0739] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали карбонат калия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,69 М). Реакционную суспензию нагревали до 100°C, затем по каплям добавляли DMF раствор (0,43 М) метил-5-бром-6-гидрохипиколината (1 эквив. *Combi-Blocks*) и хлордифторацетата натрия (2 эквив. *TCI*) в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся оранжевый реакционный раствор нагревали при 100°C еще 45 мин, затем охлаждали до к. т., разводили трет-бутилметиловым эфиром и последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Нех: EtOAc → 1:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали метил-5-бром-6-(дифторметокси)пиколинат в виде белого твердого вещества (выход 83%).

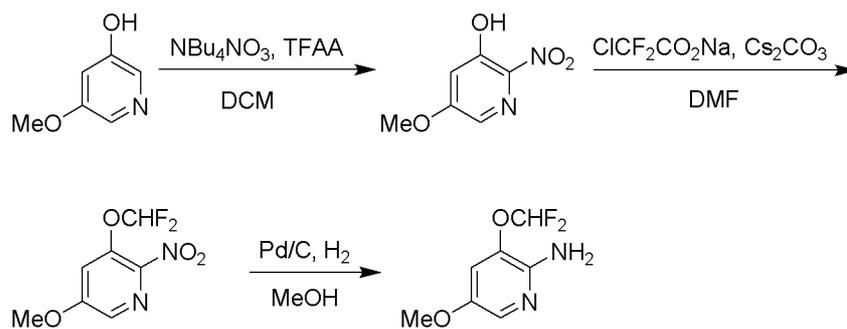
[0740] Стадия 2: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли метил-5-бром-6-(дифторметокси)пиколинат (1 эквив.) предыдущей стадии, карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*), [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) и трет-бутилкарбамат (3 эквив. *Combi-Blocks*) в 1,4-диоксане (0,06 М). Полученную желтую суспензию дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Нех: EtOAc → 1:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(дифторметокси)пиколинат в виде белого твердого вещества (выход 35%).

[0741] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(дифторметокси)пиколинат (1 эквив.) предыдущей стадии в THF (0,084 M). К этому раствору затем быстро добавляли при 0°C литийалюминийдейтерид (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную суспензию сначала перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при к. т. в течение 18 ч. Реакцию затем осторожно гасили последовательным добавлением воды и NaOH (1 M раствор в воде, 10 эквив.). Полученную суспензию энергично перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты затем сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Hex: EtOAc → EtOAc) получали трет-бутил(2-(дифторметокси)-6-(гидроксиметил-d₂)пиридин-3-ил)карбамат в виде бесцветного масла (выход 71%).

[0742] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил(2-(дифторметокси)-6-(гидроксиметил-d₂)пиридин-3-ил)карбамат (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле-d₄ (0,15 M). Полученный бесцветный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували газообразным дейтерием в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 16 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали неочищенный трет-бутил(2-(дифторметокси)-6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)карбамат в виде бесцветного масла (выход 90%).

[0743] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил(2-(дифторметокси)-6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)карбамат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,068 M). К этому раствору затем добавляли HCl (4 M раствор в 1,4-диоксане, 4 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Получившуюся белую суспензию затем разводили 1:1 (об./об.) раствором гексанов и трет-бутилметилового эфира, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и фильтровали. Нерастворимые вещества затем повторно поглощали в DCM и дополнительно промывали NaOH (1 M раствор в воде, 10 эквив.). Органический слой затем отделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (выход 71%).

[0744] Промежуточный амин 115: Получение 3-(дифторметокси)-5-метоксипиридин-2-амина



Промежуточный амин 115

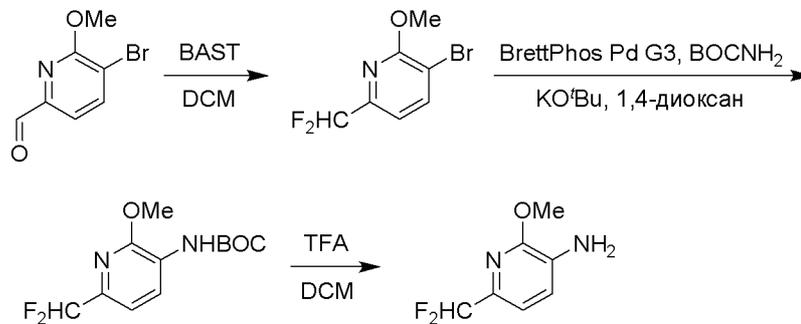
[0745] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 5-метоксипиридин-3-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*) и тетрабутиламмония нитрат (1,6 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,16 М). Полученный раствор затем охлаждали до 0°C, затем добавляли трифторангидрид уксусной кислоты (1,6 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при к. т. в течение дополнительных 30 мин. Реакцию затем гасили водой и дополнительно экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 3:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 5-метокси-2-нитропиридин-3-ол в виде желтого масла (выход 31%).

[0746] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,42 М). Реакционную суспензию нагревали до 80°C, затем по каплям добавляли DMF раствор (0,28 М) 5-метокси-2-нитропиридин-3-ола (1 эквив.) предыдущей стадии и хлордифторацетат натрия (1,5 эквив. *TCl*) в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся оранжевый реакционный раствор нагревали при 80°C еще 30 мин, затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 7:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 3-(дифторметокси)-5-метокси-2-нитропиридин в виде желтого масла (выход 32%).

[0747] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-(дифторметокси)-5-метокси-2-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,023 М). Полученный желтый раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 1 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и

фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (выход 97%).

[0748] Промежуточный амин 116: Получение 6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-амина



Промежуточный амин 116

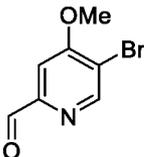
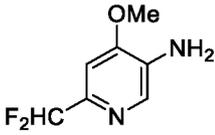
[0749] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-бром-6-метоксипиридинальдегид (1 эквив. *Ambeed*) в дихлорметане (0,12 М). К этому раствору затем добавляли при 0°C бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (2,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся оранжевый реакционный раствор нагревали и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакцию осторожно гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты затем последовательно промывали насыщенным водн. NaHCO₃, водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали 3-бром-6-(дифторметил)-2-метоксипиридина в виде бесцветного масла (выход 85%).

[0750] Стадия 2: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 3-бром-6-(дифторметил)-2-метоксипиридин (1 эквив.) предыдущей стадии, трет-бутоксид калия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*), **[(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*)** и трет-бутилкарбамат (50 эквив. *Combi-Blocks*) в 1,4-диоксане (0,042 М). Полученную смесь дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали трет-бутил(6-

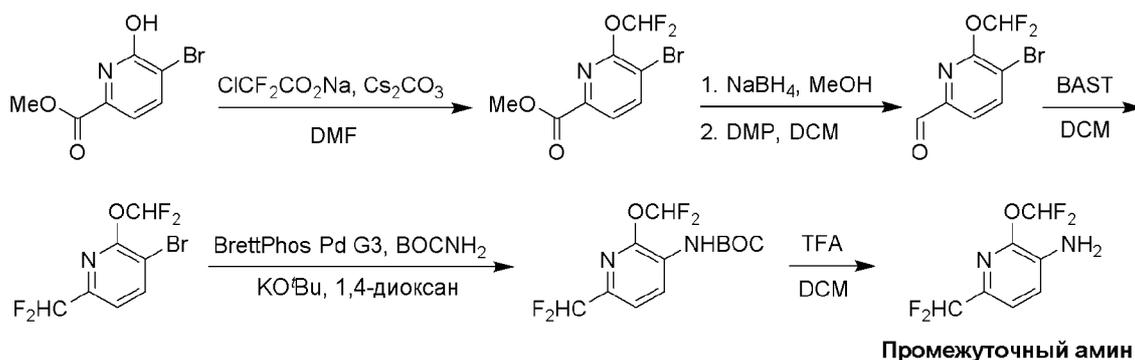
(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)карбамат в виде желтого масла (выход 87%).

[0751] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)карбамат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,12 М). К этому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (150 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь доводили до слегка основного состояния (pH ~ 8) с помощью добавления аммиака (7 М раствор в MeOH, *Sigma-Aldrich*) и летучие вещества удаляли в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 91%).

[0752] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 116, но с замещением 5-бром-6-метоксипиридина на стадии 1 требуемым коммерчески доступным альдегидом.

Исходный материал	Продукт
 <p>Ambeed</p>	 <p>Промежуточный амин 117</p>

[0753] Промежуточный амин 118: Получение 2-(дифторметокси)-6-(дифторметил)пиридин-3-амина



[0754] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,43 М). Реакционную суспензию нагревали до 80°C, затем по каплям добавляли DMF раствор (0,44 М) метил-5-бром-6-гидроксипиридина (1 эквив. *Toronto Research Chemicals*) и хлордифторацетат натрия (1,2 эквив. *TCI*) в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся оранжевый реакционный раствор нагревали при 80°C еще 50 мин, затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат

концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 5:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали метил-5-бром-6-(дифторметокси)пиколинат в виде желтого масла (выход 45%).

[0755] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил-5-бром-6-(дифторметокси)пиколинат (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,095 М). К этому раствору затем порционно добавляли борогидрид натрия (25 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 10 мин, и после периода интенсивного выделения газа полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакцию осторожно гасили добавлением ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты затем дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный (5-бром-6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)метанол немедленно поглощали в дихлорметане (0,2 М) и быстро добавляли периодинан Десса-Мартина (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при к. т. После 1 ч перемешивания при к. т. реакцию затем осторожно гасили добавлением 1 М водн. NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Нех: EtOAc \rightarrow EtOAc) получали 5-бром-6-(дифторметокси)пиколинальдегид в виде не совсем белого твердого вещества (выход 42%).

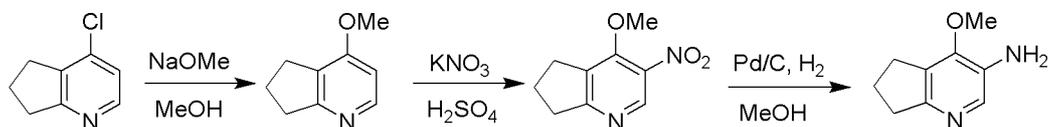
[0756] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-бром-6-(дифторметокси)пиколинальдегид (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,12 М). К этому раствору затем добавляли при 0°C бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 10 мин. После завершения добавления получившийся оранжевый реакционный раствор нагревали и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакцию осторожно гасили насыщенным водн. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты затем дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: Нех \rightarrow EtOAc) получали 3-бром-2-(дифторметокси)-6-(дифторметил)пиридин в виде белого твердого вещества (выход 61%).

[0757] Стадия 4: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 3-бром-2-(дифторметокси)-6-(дифторметил)пиридин (1 эквив.) предыдущей стадии, трет-бутоксид калия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*), [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и трет-бутилкарбамат (10 эквив. *Combi-Blocks*) в 1,4-диоксане (0,029 М). Полученную смесь дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки

азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разводили EtOAc и последовательно промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали трет-бутил(2-(дифторметокси)-6-(дифторметил)пиридин-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (выход 55%).

[0758] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил(2-(дифторметокси)-6-(дифторметил)пиридин-3-ил)карбамат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,16 М). К этому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (150 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь доводили до слегка основного состояния (pH ~ 8) с помощью добавления аммиака (7 М раствор в MeOH, *Sigma-Aldrich*) и летучие вещества удаляли в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого масла (выход 88%).

[0759] Промежуточный амин 119: Получение 4-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-амина



Промежуточный амин 119

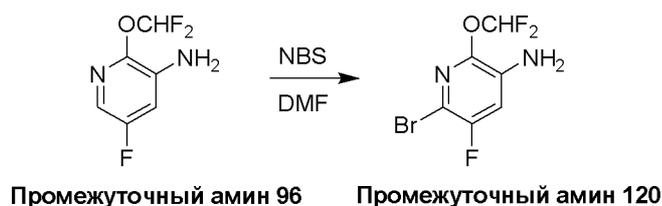
[0760] Стадия 1: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин (1 эквив. *Combi-Blocks*) и метоксид натрия (5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном метаноле (0,32 М). Реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 110°C в течение 2 дней. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и летучие вещества удаляли в вакууме. Затем разделяли полученный остаток между водой и EtOAc. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали 4-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин в виде бесцветного масла (выход 85%).

[0761] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, порционно добавляли при 0°C нитрат калия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) к концентрированному раствору серной кислоты (0,2 М) 4-метокси-6,7-дигидро-5Н-

циклопента[b]пиридина (1 эквив.) предыдущей стадии. После завершения добавления полученный раствор сначала перемешивали при к. т. в течение 10 мин, а затем нагревали при 80°C в течение 16 ч. Затем реакцию осторожно нейтрализовали при 0°C капельным добавлением 2 н водн. NaOH до достижения pH ~ 8 и полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали 4-метокси-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин в виде желтого масла (выход 51%).

[0762] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 4-метокси-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,10 M). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 30 мин. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 89%).

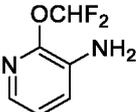
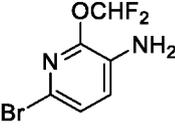
[0763] Промежуточный амин 120: Получение 6-бром-2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-амина



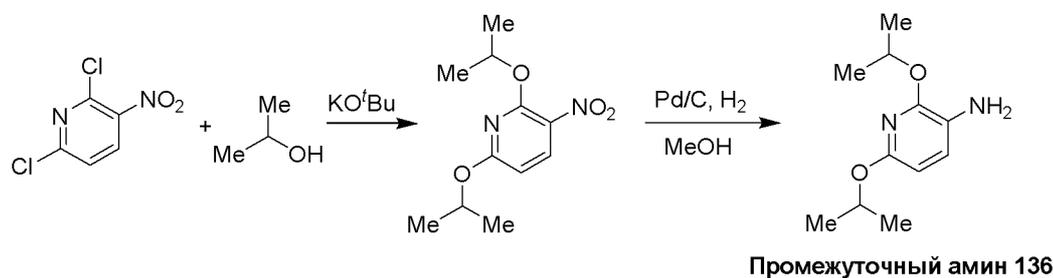
[0764] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный амин 96 (1 эквив.) в DMF (0,84 M). Полученный раствор затем охлаждали до 0°C, затем быстро добавляли свежеперекристаллизованный N-бромсукцинимид (1 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем при к. т. в течение дополнительных 30 мин. Затем реакцию гасили водой и дополнительно экстрагировали с помощью трет-бутилметилового эфира. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой, насыщенным водн. NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 4:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение

в виде оранжевого твердого вещества (выход 74%).

[0765] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 120, но с замещением промежуточного амина 96 требуемым коммерчески доступным анилином.

Исходный материал	Продукт
 <p style="text-align: center;">Ambeed</p>	 <p style="text-align: center;">Промежуточный амин 151</p>

[0766] Промежуточный амин 136: Получение 2,6-диизопропоксипиридин-3-амина

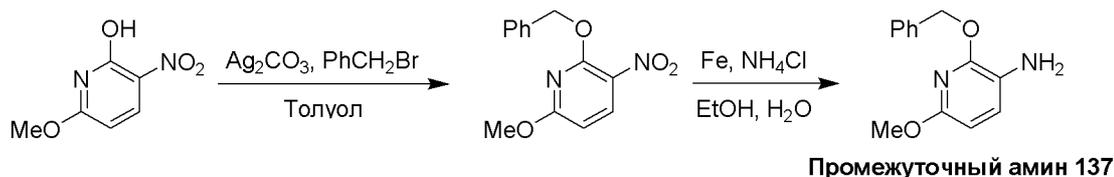


[0767] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2,6-дихлор-3-нитропиридин (1 эквив. *Combi-Blocks*) в изопропанол (0,20 M). К ней затем одной порцией быстро добавляли трет-бутоксид калия (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 3:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 2,6-диизопропокси-3-нитропиридин в виде желтого твердого вещества (выход 46%).

[0768] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2,6-диизопропокси-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,11 M). Полученный желтый раствор затем дезоксигенировали с помощью поверхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем поверхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 16 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (выход 97%).

[0769] Промежуточный амин 137: Получение 2-(бензилокси)-6-метоксипиридин-3-

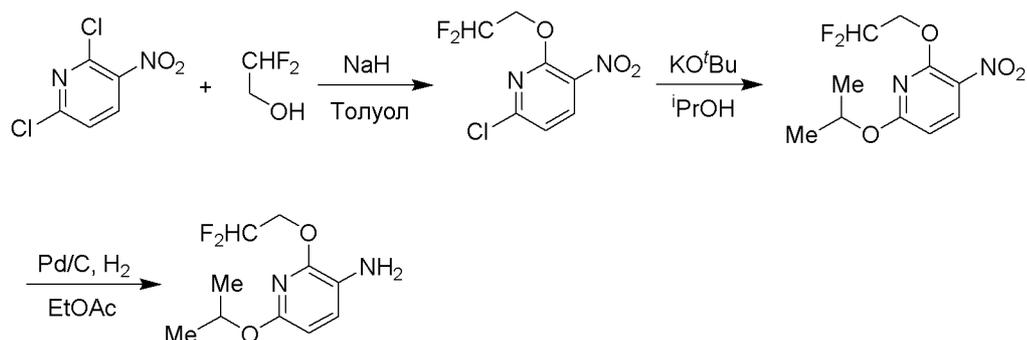
амина



[0770] Стадия 1: В пригодном для микроволновой печи стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой, суспендировали 6-метокси-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*), карбонат серебра (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и бензилбромид (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в толуоле (0,10 М). Сосуд затем плотно герметически закрывали, затем нагревали при 130°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакцию суспензию фильтровали через слой целита и нерастворимые вещества дополнительно промывали EtOAc. Полученный таким образом фильтрат последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали неочищенный 2-(бензилокси)-6-метокси-3-нитропиридин в виде коричневого масла.

[0771] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(бензилокси)-6-метокси-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (5 эквив. *Fisher Scientific*) в 2:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,07 М). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 12 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита, а нерастворимые вещества промывали DCM. Полученный таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде густого коричневого масла (выход 43% за две стадии).

[0772] Промежуточный амин 139: Получение 2-(2,2-дифторэтоксипиридин-3-амина



Промежуточный амин 139

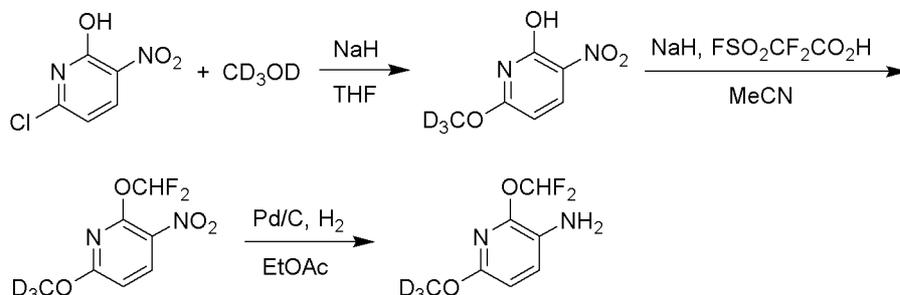
[0773] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2,6-дихлор-3-нитропиридин (1 эквив. *Combi-Blocks*) и 2,2-дифторэтан-1-ол (1,2 эквив. *Combi-Blocks*) в толуоле (0,18 М). К ней затем быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 1,3 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 5:1$ (об./об.) Hex : EtOAc) получали 6-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-3-нитропиридин в виде белого твердого вещества (выход 16%).

[0774] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 6-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в изопропанол (0,11 М). К ней затем быстро добавляли трет-бутоксид калия (1,3 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакцию затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 5:1$ (об./об.) Hex : EtOAc) получали 2-(2,2-дифторэтокси)-6-изопропокси-3-нитропиридин в виде желтого твердого вещества (выход 34%).

[0775] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-(2,2-дифторэтокси)-6-изопропокси-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в EtOAc (0,22 М). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 16 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали

через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (выход 83%).

[0776] Промежуточный амин 142: Получение 2-(дифторметокси)-6-(метокси-d₃)пиридин-3-амина



Промежуточный амин 142

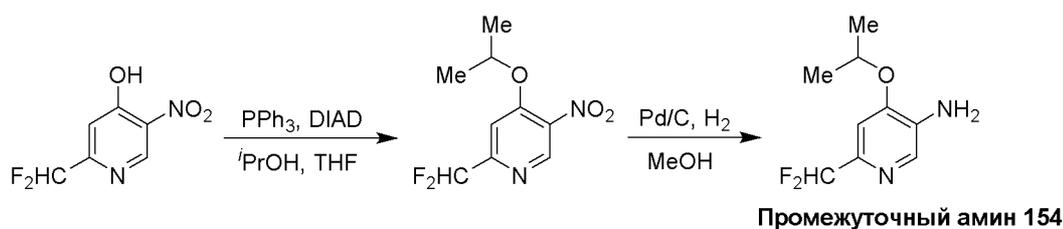
[0777] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 6-хлор-3-нитропиридин-2-ол (1,1 эквив. *Combi-Blocks*) и метанол-d₄ (18,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном THF (0,1 М). К ней быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 4 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при 0°C и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем нагревали до к. т. в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь затем разводили водой и осторожно нейтрализовали добавлением 1 М водн. раствора HCl. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали неочищенный 6-(метокси-d₃)-3-нитропиридин-2-ол в виде бесцветного масла.

[0778] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 6-(метокси-d₃)-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив.) предыдущей стадии в ацетонитриле (0,10 М). К ней быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 2,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин с получением коричневато-желтой суспензии. Затем 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) добавляли в чистом виде и по каплям в течение 5 мин, во время которых наблюдали слабую экзотерму. После 16 ч перемешивания добавляли еще одну аликвоту 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. Еще через 3 ч перемешивания при к. т. неочищенную реакционную смесь осторожно гасили водой, а затем разводили 1:1 (об./об.) раствором этилацетата и гексана. Органический слой затем отделяли и последовательно промывали насыщенным водн. NaHCO₃, водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали 2-(дифторметокси)-6-(метокси-d₃)-3-нитропиридин в виде

желтого твердого вещества (выход 62% за две стадии).

[0779] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-(дифторметокси)-6-(метокси-d₃)-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в этилацетате (0,076 М). Полученный желтый раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 3 ч. Реакцию последовательно разводили EtOAc и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Нерастворимые вещества дополнительно промывали EtOAc. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде красновато-коричневого твердого вещества (выход >99%).

[0780] Промежуточный амин 154: Получение 6-(дифторметил)-4-изопропоксипиридин-3-амина

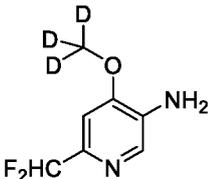


[0781] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(дифторметил)-5-нитропиридин-4-ол (1 эквив. *Matrix Scientific*), трифенилфосфин (1,5 эквив. *Combi-Blocks*) и безводный изопропанол (3 эквив.) в THF (0,11 М). К ней затем добавляли при 0°C диизопропилазодикарбоксилат (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. После завершения добавления полученную желтую суспензию оставляли нагреваться до к. т. в течение 10 мин и перемешивали при к. т. в течение еще 1 ч. Реакцию затем гасили добавлением воды и экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 5:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 2-(дифторметил)-4-изопропокси-5-нитропиридин в виде желтого масла (выход 74%).

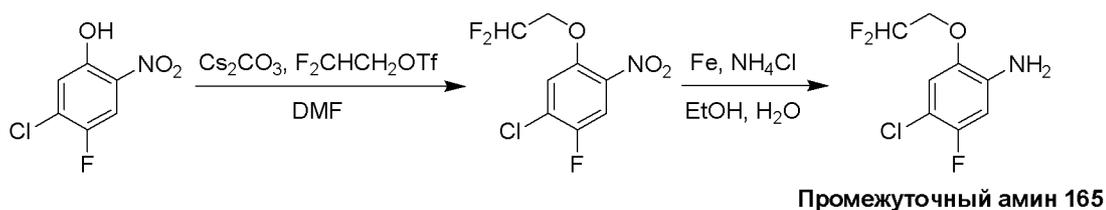
[0782] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-(дифторметил)-4-изопропокси-5-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,10 М). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували

водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 1 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием фильтрата концентрировали в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 74%).

[0783] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 154, но с замещением изопропанола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным спиртом.

Исходный материал	Продукт
<p style="text-align: center;">CD_3OD <i>Sigma-Aldrich</i></p>	<div style="text-align: center;">  <p>Промежуточный амин 155</p> </div>

[0784] Промежуточный амин 165: Получение 4-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторанилина

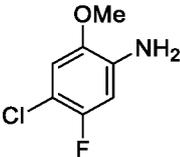


[0785] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 5-хлор-4-фтор-2-нитрофенол (1 эквив. *Combi-Blocks*), карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и 2,2-дифторэтилтрифлат (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,13 M). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем ее разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: Hex \rightarrow EtOAc) получали 1-хлор-5-(2,2-дифторэтокси)-2-фтор-4-нитробензол в виде желтого твердого вещества (выход 97%).

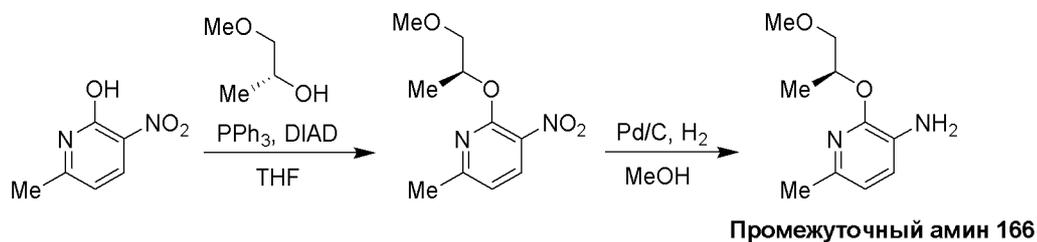
[0786] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 1-хлор-5-(2,2-дифторэтокси)-2-фтор-4-нитробензол (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (10 эквив. *Fisher Scientific*) в 1:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,12 M). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита, а нерастворимые вещества промывали DCM. Полученный

таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 89%).

[0787] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 165, но с замещением 2,2-дифторэтилтрифлата на стадии 1 требуемым коммерчески доступным алкилгалогенидом.

Исходный материал	Продукт
<p style="text-align: center;">MeI <i>Sigma-Aldrich</i></p>	<div style="text-align: center;">  <p>Промежуточный амин 171</p> </div>

[0788] Промежуточный амин 166: Получение (*S*)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-6-метилпиридин-3-амина

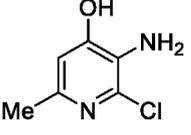
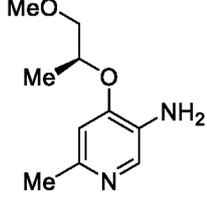


[0789] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 6-метил-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*), трифенилфосфин (1,5 эквив. *Combi-Blocks*) и (*R*)-1-метоксипропан-2-ол (1 эквив. *Enamine*) в THF (0,42 M). К ней затем добавляли при 0°C диизопропилазодикарбоксилат (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. После завершения добавления полученную желтую суспензию оставляли нагреваться до к. т. в течение 10 мин и перемешивали при к. т. в течение еще 1 ч. Реакцию затем гасили добавлением воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 8:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали (*S*)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-6-метил-3-нитропиридин в виде желтого масла (выход 74%).

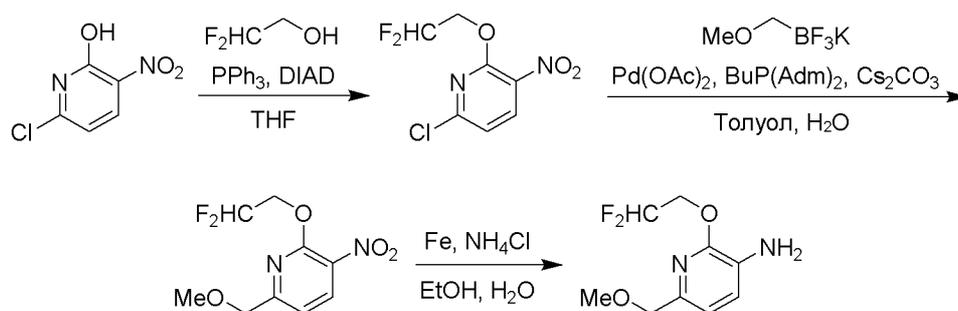
[0790] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли (*S*)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-6-метил-3-нитропиридин (1

эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,53 M). Полученный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода при к. т. в течение 1 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Концентрированием фильтрата концентрировали в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 71%).

[0791] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 166, но с замещением 6-метил-3-нитропиридин-2-ола на стадии 1 требуемым коммерчески доступным (гетеро)арилловым спиртом.

Исходный материал	Продукт
 <p style="text-align: center;"><i>Ambeed</i></p>	 <p style="text-align: center;">Промежуточный амин 167</p>

[0792] Промежуточный амин 168: Получение 2-(2,2-дифторэтокси)-6-(метоксиметил)пиридин-3-амина



Промежуточный амин 168

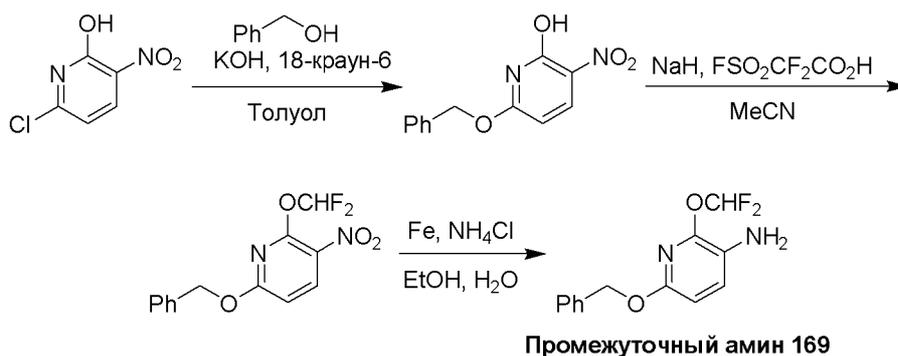
[0793] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 6-хлор-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*), трифенилфосфин (1,5 эквив. *Combi-Blocks*) и 2,2-дифторэтан-1-ол (1,1 эквив. *Combi-Blocks*) в THF (0,38 M). К ней затем добавляли при 0°C диизопропилазодикарбоксилат (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. После завершения добавления полученную желтую суспензию оставляли нагреваться до к. т. в течение 10 мин и перемешивали при к. т. в течение еще 2 ч. Реакцию затем гасили добавлением воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно

промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 5:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 6-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-3-нитропиридин в виде желтого масла (выход 73%).

[0794] Стадия 2: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тefлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли 6-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии, метоксиметилтрифторборат калия (1,2 эквив. *Combi-Blocks*), ацетат палладия (II) (0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*), ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин (0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и карбонат цезия (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 10:1 (об./об.) растворе толуола и воды (0,034 M). Полученную смесь дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при 90°C в течение 72 ч. Получившуюся темно-коричневую суспензию охлаждали до к. т., разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 5:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 2-(2,2-дифторэтокси)-6-(метоксиметил)-3-нитропиридин в виде желтого масла (выход 37%).

[0795] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(2,2-дифторэтокси)-6-(метоксиметил)-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (10 эквив. *Fisher Scientific*) в 1:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,097 M). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и нерастворимые вещества промывали EtOAc. Полученный таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: Нех \rightarrow EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 57%).

[0796] Промежуточный амин 169: Получение 6-(бензилокси)-2-(дифторметокси)пиридин-3-амина



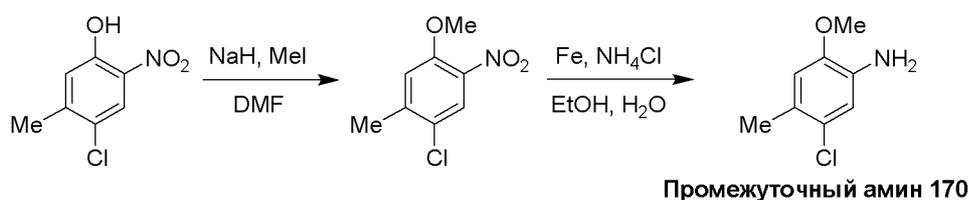
[0797] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 6-хлор-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив. *Combi-Blocks*), бензиловый спирт (1,1 эквив. *Sigma-Aldrich*), свежий порошкообразный гидроксид калия (3 эквив. *J. T. Baker*) и 18-краун-6 (0,03 эквив. *Sigma-Aldrich*) в толуоле (0,19 М). Полученную суспензию нагревали при 80°C в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением 1 М водн. HCl до pH ~4 и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 2:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали 6-(бензилокси)-3-нитропиридин-2-ол в виде желтого масла (выход 73%).

[0798] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, суспендировали 6-(бензилокси)-3-нитропиридин-2-ол (1 эквив.) предыдущей стадии в ацетонитриле (0,10 М). К ней затем быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 2,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин с получением коричневатой суспензии. Затем 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) добавляли в чистом виде и по каплям в течение 5 мин, во время которых наблюдали слабую экзотерму. После 16 ч перемешивания добавляли еще одну аликвоту 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. Еще через 48 ч перемешивания при к. т. неочищенную реакционную смесь осторожно гасили водой, а затем разводили 1:1 (об./об.) раствором этилацетата и гексана. Органический слой затем отделяли и последовательно промывали насыщенным водн. NaHCO₃, водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали 6-(бензилокси)-2-(дифторметокси)-3-нитропиридин в виде желтого масла (выход 64%).

[0799] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 6-(бензилокси)-2-(дифторметокси)-3-нитропиридин (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (10 эквив. *Fisher Scientific*) в 1:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,11 М). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (10

эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и нерастворимые вещества промывали EtOAc. Полученный таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (выход 57%).

[0800] Промежуточный амин 170: Получение 5-хлор-2-метокси-4-метиланилина

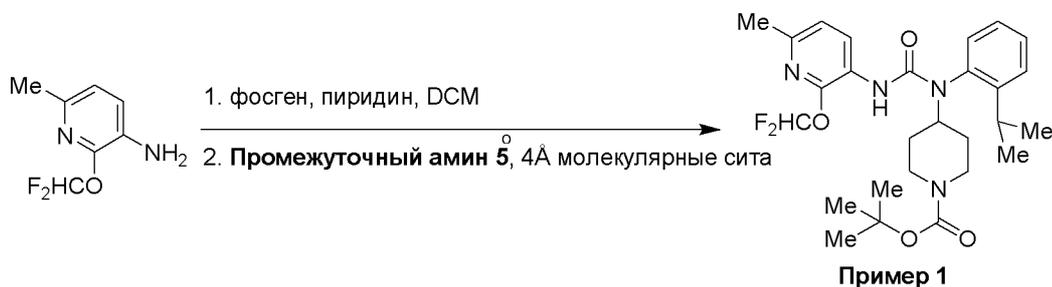


[0801] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 4-хлор-5-метил-2-нитрофенол (1 эквив. *Combi-Blocks*) в DMF (0,76 М). К ней порционно добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 3 эквив. *Sigma-Aldrich*) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В заключение к этой смеси затем добавляли при 0°C йодметан (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 2 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию осторожно гасили при 0°C капельным добавлением воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 5:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали 1-хлор-4-метокси-2-метил-5-нитробензол в виде желтого масла (выход 82%).

[0802] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 1-хлор-4-метокси-2-метил-5-нитробензол (1 эквив.) предыдущей стадии и хлорид аммония (10 эквив. *Fisher Scientific*) в 1:1 (об./об.) растворе этанола и воды (0,11 М). К этому раствору затем быстро добавляли железный порошок (10 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную серую суспензию нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную суспензию затем охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и нерастворимые вещества промывали EtOAc. Полученный таким образом фильтрат затем разводили водой и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали указанное в заголовке

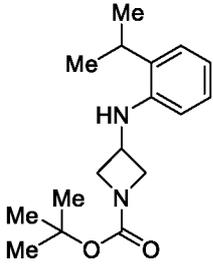
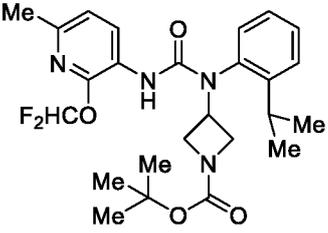
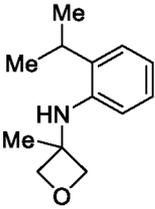
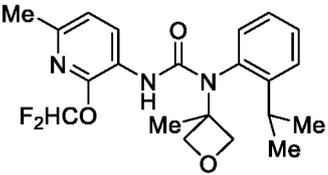
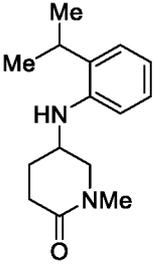
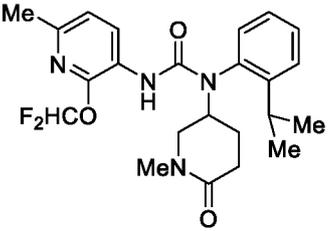
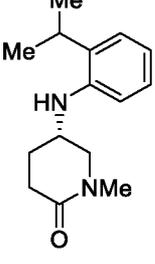
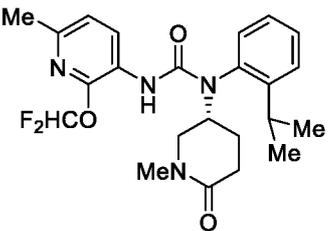
соединение в виде желтого твердого вещества (выход 91%).

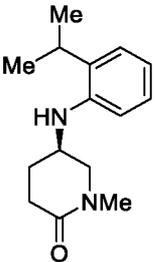
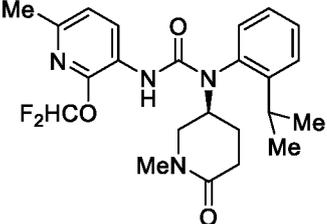
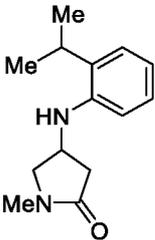
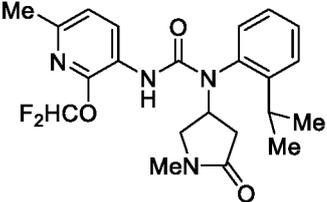
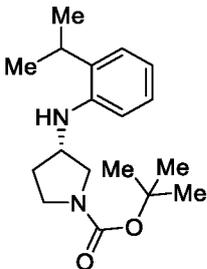
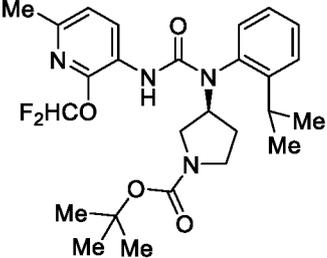
[0803] Пример 1: Получение трет-бутил-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата

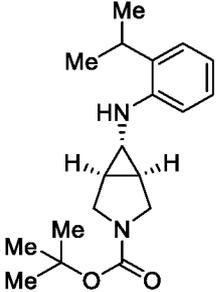
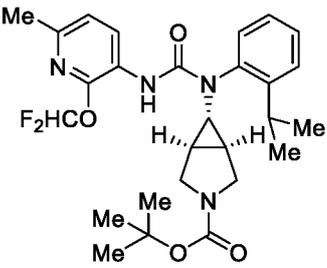
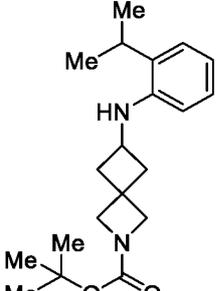
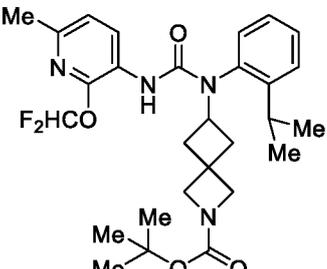
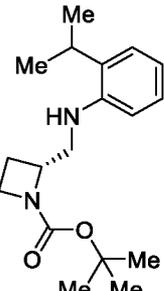
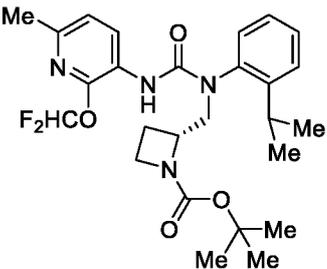


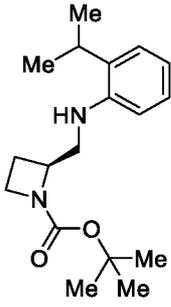
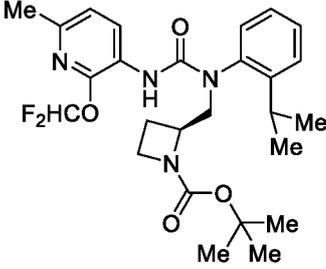
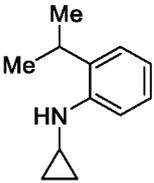
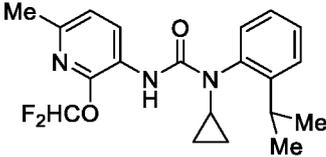
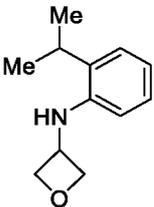
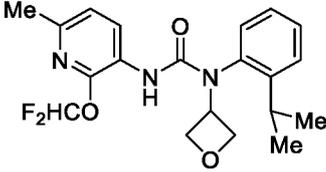
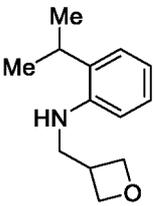
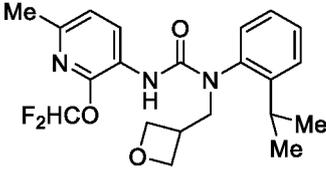
[0804] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амин (1 эквив. синтезировали как в WO2019/234115) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметан (0,084 М). К ней затем по каплям добавляли фосген (15% вес/вес раствор в толуоле, 1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный хлорангидрид (2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбаминовой кислоты повторно поглощали в безводном дихлорметане (0,084 М). Этот раствор затем по каплям добавляли при к. т. к другой суспензии дихлорметана (0,084 М) промежуточного амина 5 (1 эквив.), пиридина (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и свежеактивированных молекулярных сит 4 Å. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 64%). ЖХМС: $m/z=541,1$ [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ=8,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=72,5$ Гц, 1H), 7,35 (тд, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,36 (тт, $J=12,0, 3,5$ Гц, 1H), 4,04 ~ 3,86 (м, 2H), 3,09 (септ., $J=7,0$ Гц, 1H), 2,91 ~ 2,66 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,97 (ушир. д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,73 (ушир. д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,46 ~ 1,40 (м, 1H), 1,34 (с, 9H), 1,20 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,08 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,07 ~ 1,02 (м, 1H).

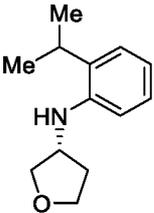
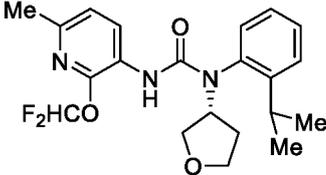
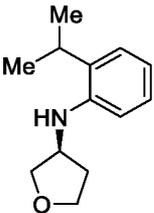
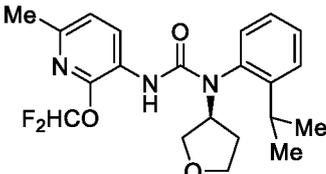
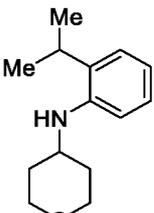
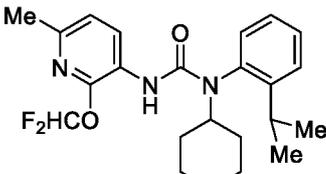
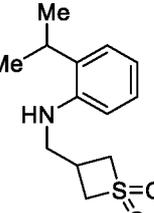
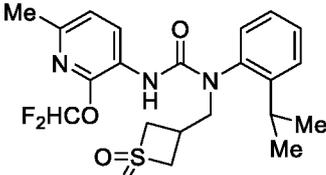
[0805] Следующие примеры получали аналогично примеру 1, но с замещением промежуточного амина 5 необходимым амином. В примере 31, примере 32, примере 33, примере 34, примере 35 и примере 36 фосген (1,5 эквив.) также замещали трифосгеном (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*).

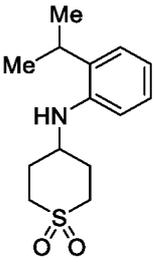
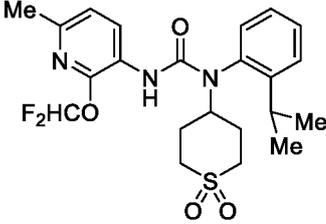
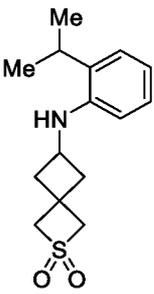
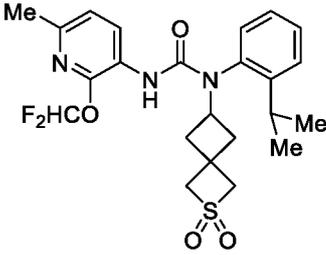
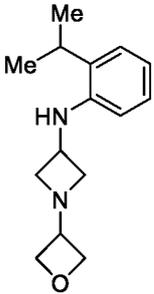
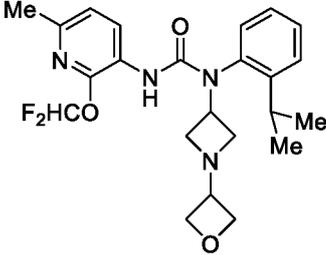
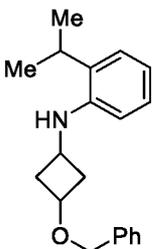
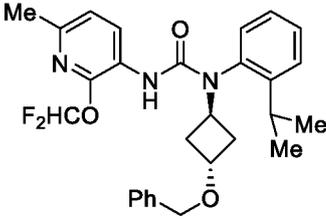
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
2	 <p>Промежуточный амин 1</p>	 <p>трет-бутил-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)азетидин-1-карбоксилат</p>	491,1 [M+H] ⁺
3	 <p>Промежуточный амин 2</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(3-метилоксетан-3-ил)мочевина</p>	405,9 [M+H] ⁺
4	 <p>Промежуточный амин 6</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)мочевина</p>	447,1 [M+H] ⁺
5	 <p>Промежуточный амин 6</p>	 <p>(R)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-</p>	447,1 [M+H] ⁺

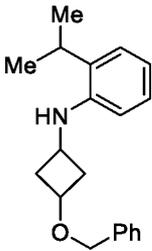
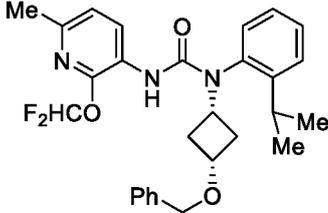
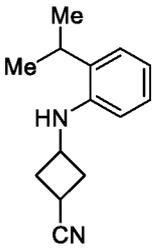
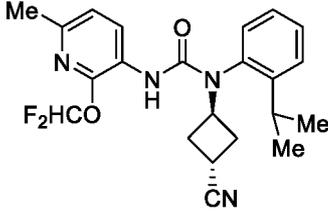
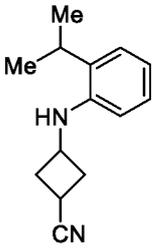
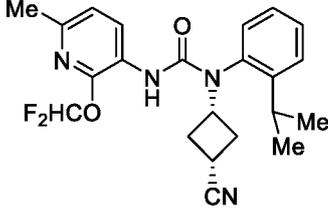
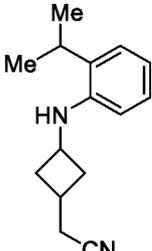
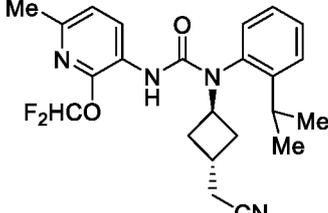
	амин 7	ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)мочевина	
6	 <p>Промежуточный амин 8</p>	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)мочевина</p>	447,1 [M+H] ⁺
7	 <p>Промежуточный амин 9</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)мочевина</p>	433,1 [M+H] ⁺
8	 <p>Промежуточный амин 10</p>	 <p>трет-бутил(<i>S</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пирролидин-1-карбоксилат</p>	527,1 [M+Na] ⁺

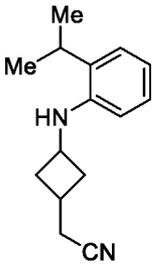
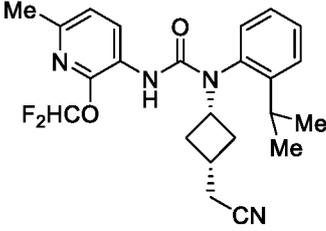
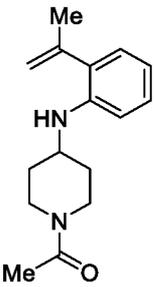
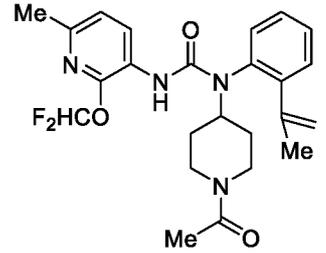
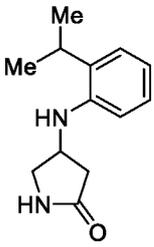
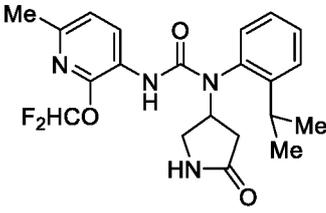
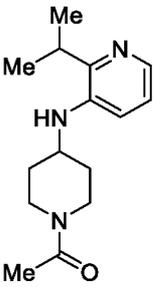
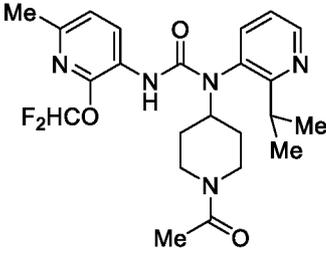
9	 <p>Промежуточный амин 3</p>	 <p>трет-бутил(1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>s</i>)-6-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилат</p>	539,1 [M+Na] ⁺
10	 <p>Промежуточный амин 11</p>	 <p>трет-бутил-6-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат</p>	531,1 [M+H] ⁺
11	 <p>Промежуточный амин 12</p>	 <p>трет-бутил(<i>R</i>)-2-((3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)азетидин-1-карбоксилат</p>	505,0 [M+H] ⁺

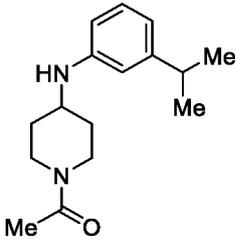
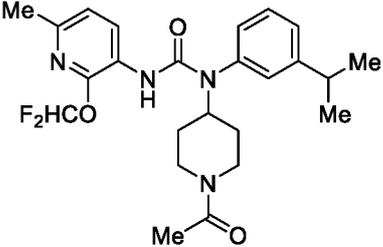
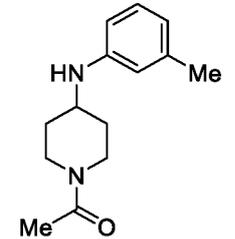
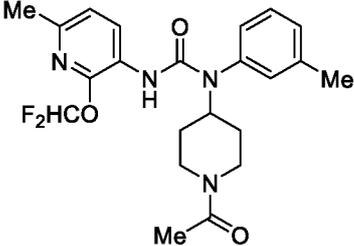
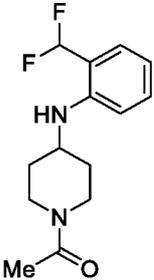
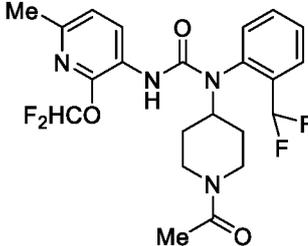
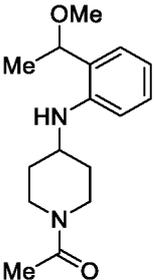
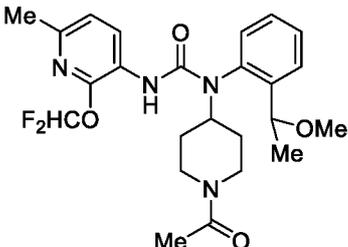
12	 <p>Промежуточный амин 13</p>	 <p>трет-бутил(<i>S</i>)-2-((3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)азетидин-1-карбоксилат</p>	505,0 [M+H] ⁺
13	 <p>Промежуточный амин 14</p>	 <p>1-циклопропил-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	375,9 [M+H] ⁺
14	 <p>Промежуточный амин 15</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-ил)мочевина</p>	391,9 [M+H] ⁺
15	 <p>Промежуточный амин 16</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(оксетан-3-илметил)мочевина</p>	406,1 [M+H] ⁺

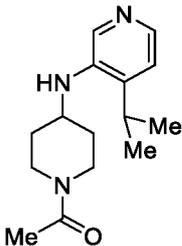
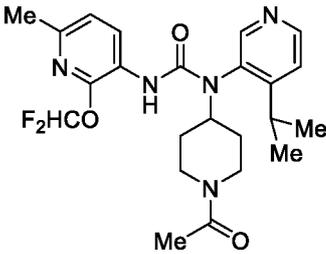
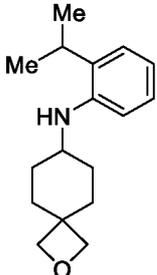
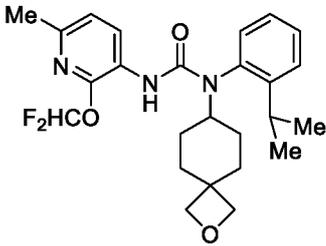
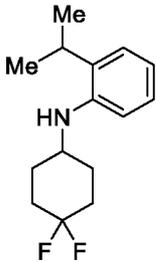
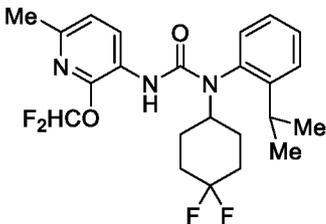
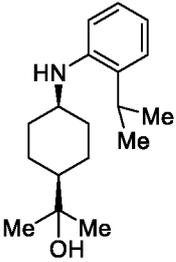
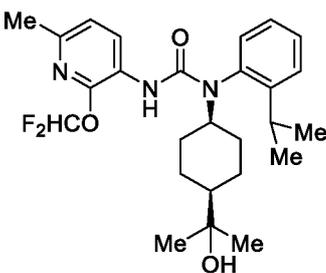
16	 <p>Промежуточный амин 17</p>	 <p>(<i>R</i>)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)мочевина</p>	405,9 [M+H] ⁺
17	 <p>Промежуточный амин 18</p>	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)мочевина</p>	405,9 [M+H] ⁺
18	 <p>Промежуточный амин 19</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)мочевина</p>	419,9 [M+H] ⁺
19	 <p>Промежуточный амин 20</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(((1,1-диоксидотиэтан-3-ил)метил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	454,2 [M+H] ⁺

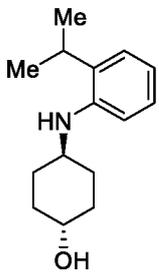
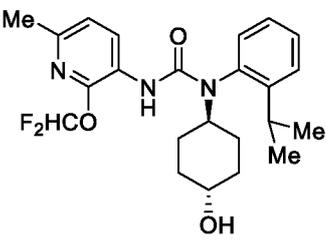
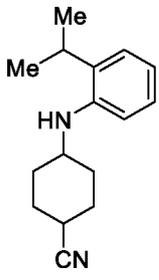
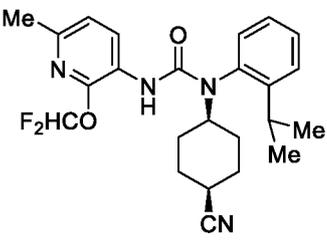
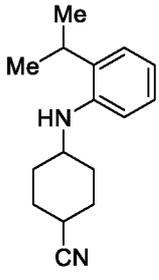
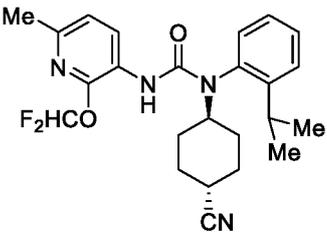
20	 <p>Промежуточный амин 21</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	468,0 [M+H] ⁺
21	 <p>Промежуточный амин 22</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2,2-диоксидо-2-гиаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	480,2 [M+H] ⁺
22	 <p>Промежуточный амин 24</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)мочевина</p>	447,2 [M+H] ⁺
23	 <p>Промежуточный амин 69</p>	 <p>1-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(бензилокси)циклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	496,0 [M+H] ⁺

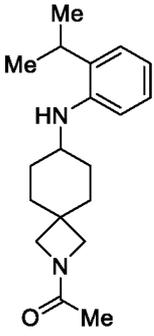
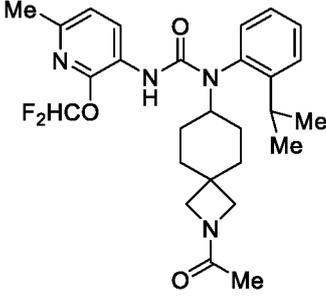
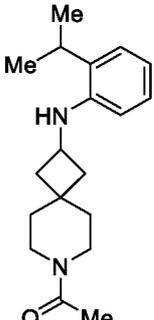
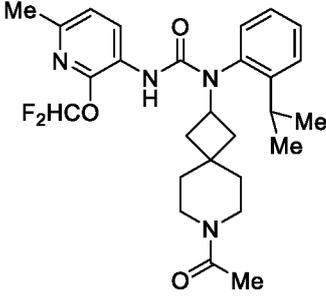
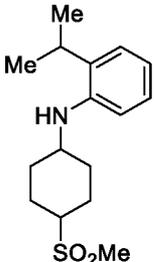
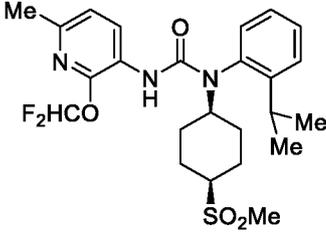
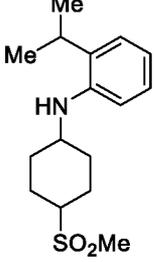
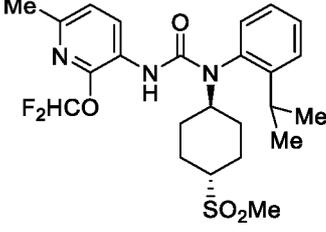
24	 <p>Промежуточный амин 69</p>	 <p>1-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(бензилокси)циклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	496,0 [M+H] ⁺
25	 <p>Промежуточный амин 70</p>	 <p>1-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-цианоциклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	415,1 [M+H] ⁺
26	 <p>Промежуточный амин 70</p>	 <p>1-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-цианоциклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	415,1 [M+H] ⁺
27	 <p>Промежуточный амин 71</p>	 <p>1-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(цианометил)циклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	429,1 [M+H] ⁺

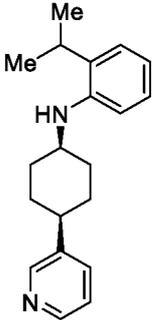
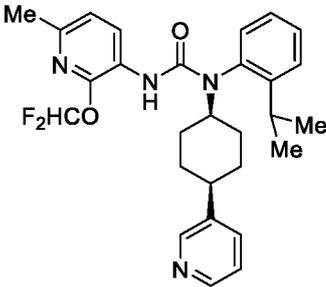
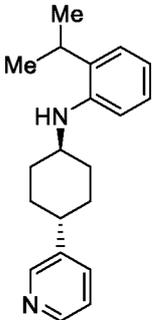
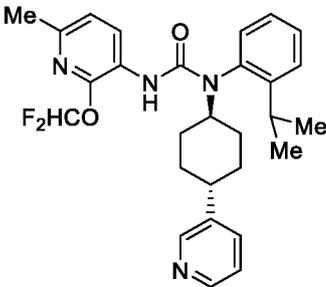
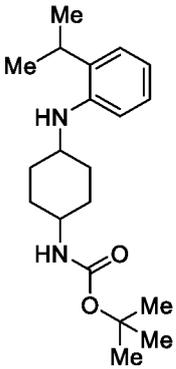
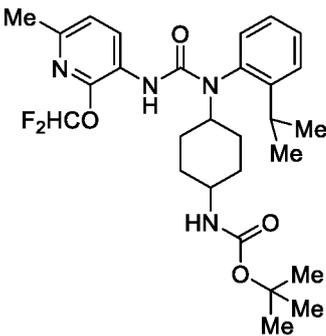
28	 <p>Промежуточный амин 71</p>	 <p>1-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(цианометил)циклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	429,1 [M+H] ⁺
29	 <p>Промежуточный амин 77</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)мочевина</p>	459,0 [M+H] ⁺
30	 <p>Промежуточный амин 78</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(5-оксопирролидин-3-ил)мочевина</p>	419,1 [M+H] ⁺
31	 <p>Промежуточный амин 75</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилпиперидин-3-ил)мочевина</p>	462,2 [M+H] ⁺

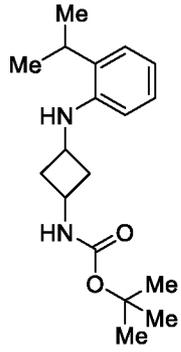
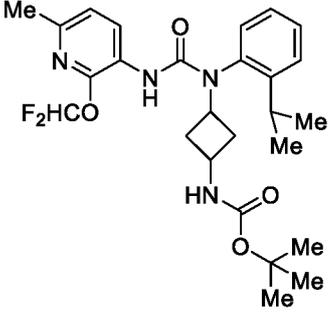
32	 <p>Промежуточный амин 53</p>	 <p>1-(1-(3-(2-(диметиламин)этил)фенил)мочевина)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-изопропилфенил)мочевина</p>	461,2 [M+H] ⁺
33	 <p>Промежуточный амин 54</p>	 <p>1-(1-(3-метилфенил)мочевина)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(м-толил)мочевина</p>	433,2 [M+H] ⁺
34	 <p>Промежуточный амин 56</p>	 <p>1-(1-(2-(дифторметил)фенил)мочевина)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)фенил)мочевина</p>	469,2 [M+H] ⁺
35	 <p>Промежуточный амин 57</p>	 <p>1-(1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)мочевина)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)мочевина</p>	477,3 [M+H] ⁺

		(1-метоксиэтил)фенил)мочевина	
36	 <p>Промежуточный амин 76</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(4-изопропилпиридин-3-ил)мочевина</p>	462,2 [M+H] ⁺
236	 <p>Промежуточный амин 126</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)мочевина</p>	459,8 [M+H] ⁺
237	 <p>Промежуточный амин 127</p>	 <p>1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	453,8 [M+H] ⁺
238	 <p>Промежуточный амин 128</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-</p>	475,9 [M+H] ⁺

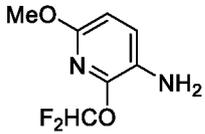
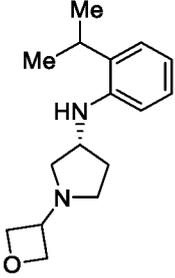
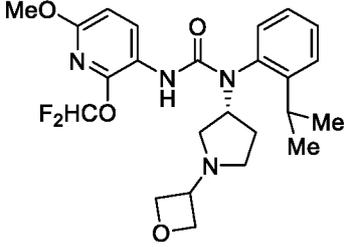
	амин 128	((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина	
239	 <p>Промежуточный амин 129</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-гидроксициклогексил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	433,8 [M+H] ⁺
240	 <p>Промежуточный амин 130</p>	 <p>1-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-цианоциклогексил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	442,8 [M+H] ⁺
241	 <p>Промежуточный амин 130</p>	 <p>1-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-цианоциклогексил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	442,8 [M+H] ⁺

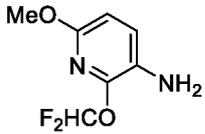
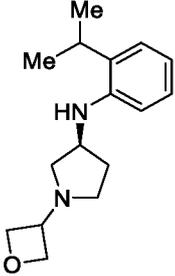
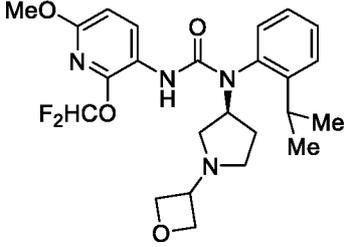
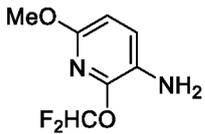
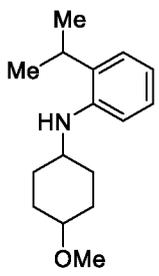
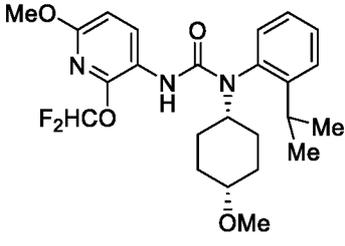
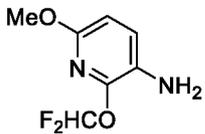
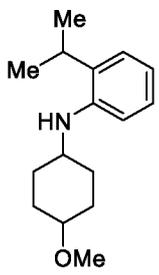
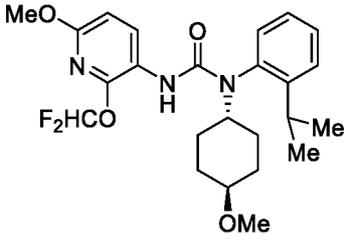
250	 <p>Промежуточный амин 133</p>	 <p>1-(2-ацетил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	500,9 [M+H] ⁺
251	 <p>Промежуточный амин 135</p>	 <p>1-(7-ацетил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	500,9 [M+H] ⁺
255	 <p>Промежуточные амин 138</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-((1s,4s)-4-(метилсульфонил)циклогексил)мочевина</p>	495,8 [M+H] ⁺
256	 <p>Промежуточные</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-</p>	495,8 [M+H] ⁺

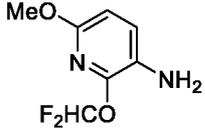
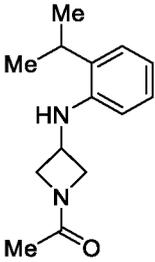
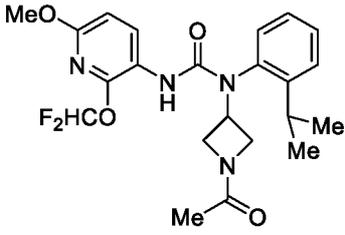
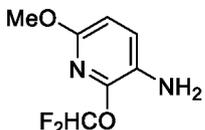
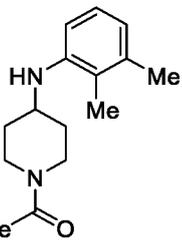
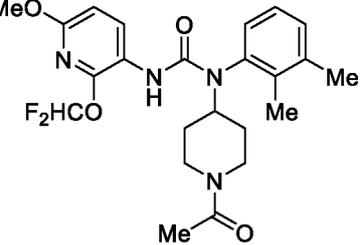
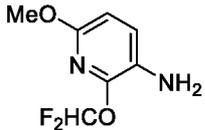
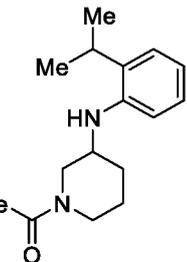
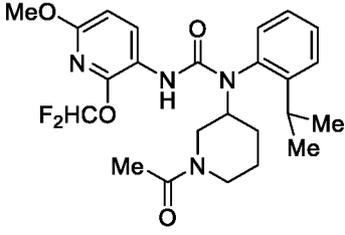
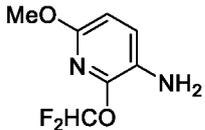
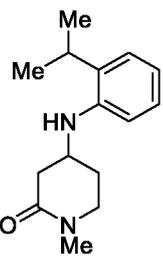
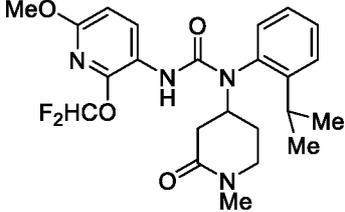
	й амин 138	(2-изопропилфенил)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(метилсульфонил)циклогексил)мочевина	
260	 <p>Промежуточные амин 140</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(пиридин-3-ил)циклогексил)мочевина</p>	494,9 [M+H] ⁺
261	 <p>Промежуточные амин 141</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(пиридин-3-ил)циклогексил)мочевина</p>	494,9 [M+H] ⁺
263	 <p>Промежуточный амин 144</p>	 <p>трет-бутил(4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)карбама</p> <p>Т</p>	554,9 [M+Na] ⁺

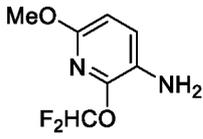
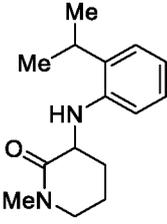
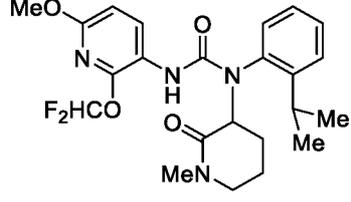
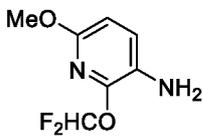
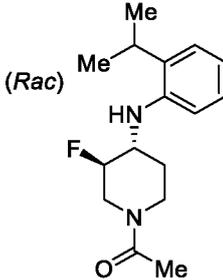
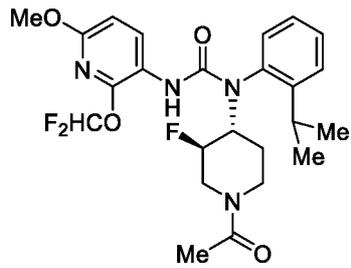
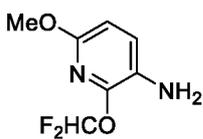
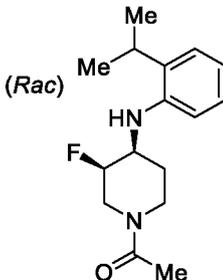
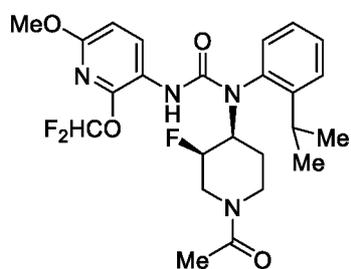
270	 <p>Промежуточный амин 145</p>	 <p>трет-бутил(3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)карбамат</p>	526,8 [M+Na] ⁺
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------

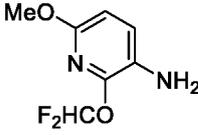
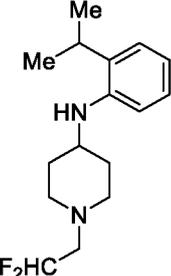
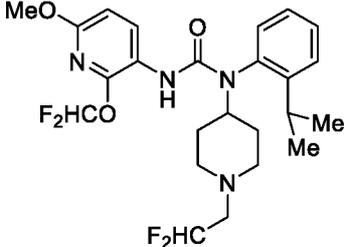
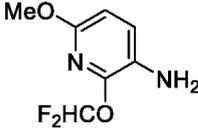
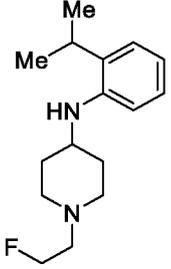
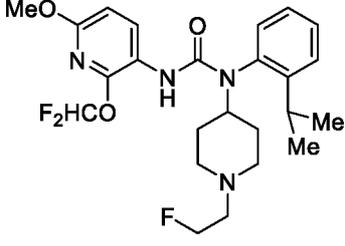
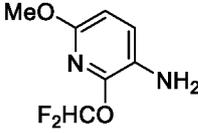
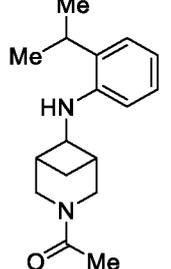
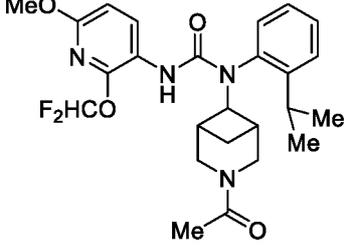
[0806] Следующие примеры получали аналогично примеру 1, но с замещением 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина необходимым исходным амином 1, а промежуточного амина 5 необходимым исходным амином 2. В примере 41, примере 42, примере 43, примере 44, примере 45, примере 46, примере 47, примере 48, примере 49, примере 50, примере 51, примере 52, примере 53, примере 54, примере 55, примере 56, примере 57, примере 58, примере 59, примере 60, примере 61, примере 62, примере 310, примере 311, примере 312, примере 313 и примере 314 фосген (1,5 эквив.) также замещали трифосгеном (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*). В примере 53, примере 61, примере 310 и примере 313 реакционную смесь нагревали при 40°C еще 2 дня. В примере 46, примере 47, примере 48, примере 49, примере 56, примере 57, примере 58, примере 59, примере 60 и примере 312 реакционную смесь нагревали при 40°C еще 7 дней.

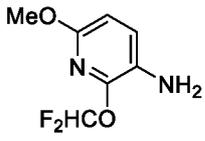
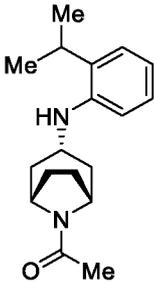
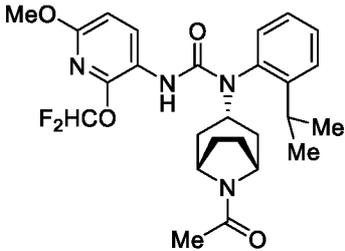
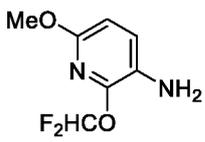
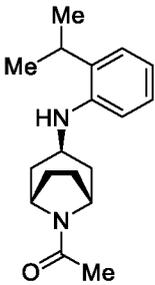
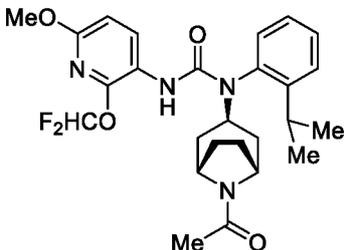
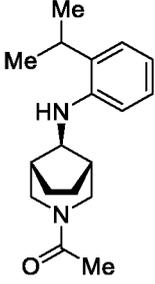
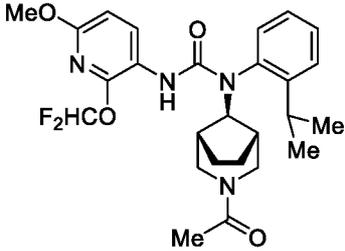
Пример	Исходный амин 1	Исходный амин 2	Структура	ЖХМС (m/z)
37	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 25</p>	 <p>(<i>R</i>)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)мочевина</p>	477,1 [M+H] ⁺

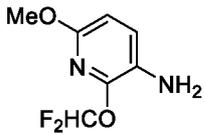
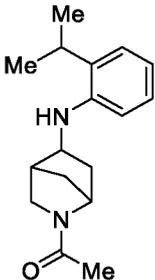
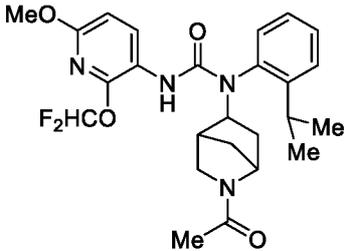
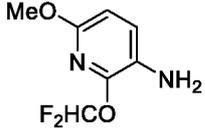
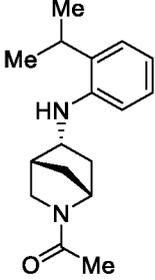
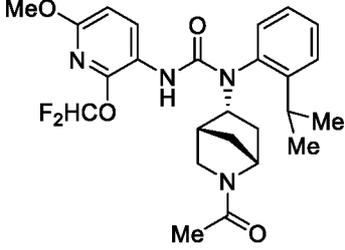
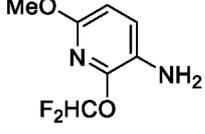
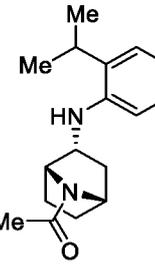
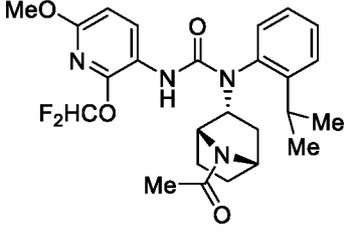
38	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 26</p>	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)мочевина</p>	477,1 [M+H] ⁺
39	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 72</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-метоксициклогексил)мочевина</p>	464,1 [M+H] ⁺
40	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 72</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-метоксициклогексил)мочевина</p>	464,1 [M+H] ⁺

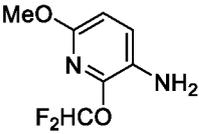
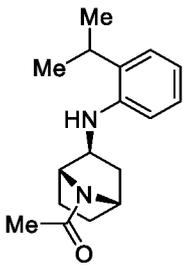
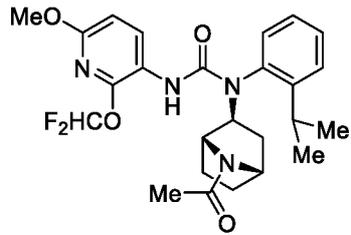
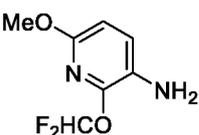
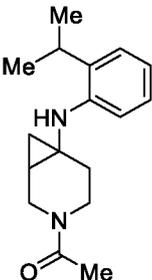
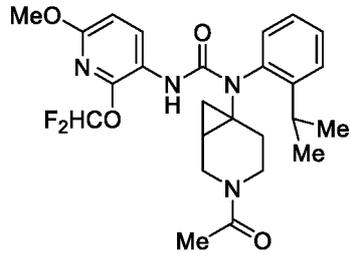
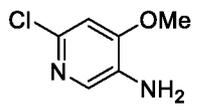
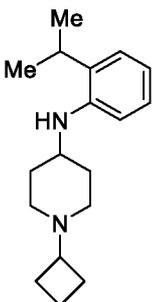
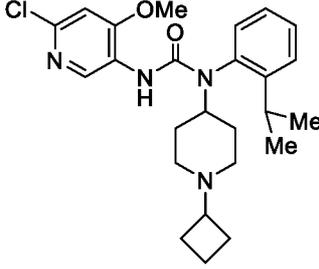
41	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 79</p>	 <p>1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	449,2 [M+H] ⁺
42	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 55</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2,3-диметилфенил)мочевина</p>	463,2 [M+H] ⁺
43	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 32</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	477,3 [M+H] ⁺
44	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 79</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-</p>	463,2 [M+H] ⁺

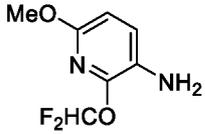
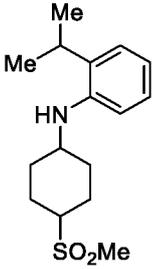
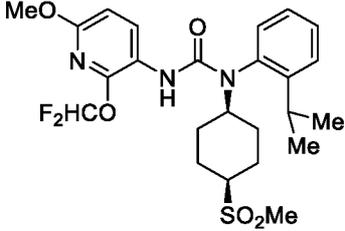
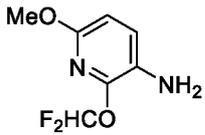
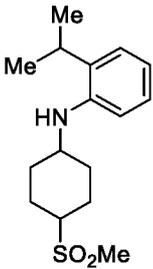
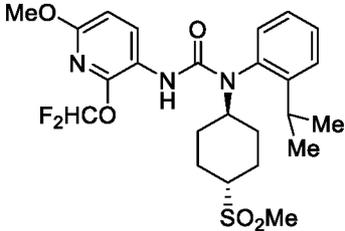
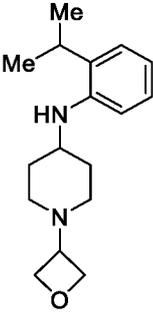
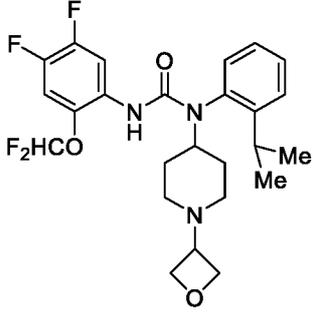
		Промежуточный амин 33	метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)мочевина	
45	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 34</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-метил-2-оксопиперидин-3-ил)мочевина</p>	463,2 [M+H] ⁺
46	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 81</p>	 <p><i>rac</i>-1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-ацетил-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	495,3 [M+H] ⁺
47	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 82</p>	 <p><i>rac</i>-1-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1-ацетил-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-</p>	495,3 [M+H] ⁺

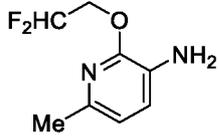
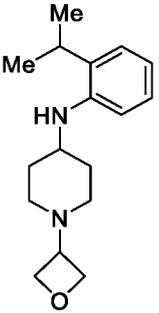
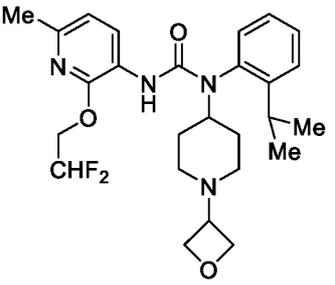
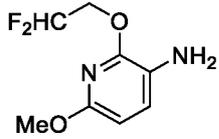
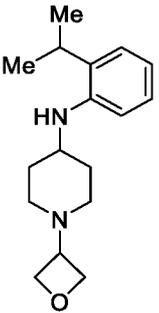
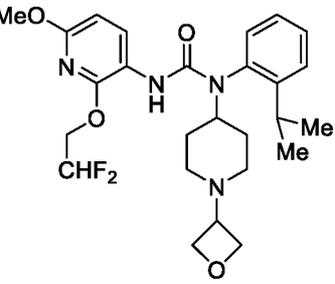
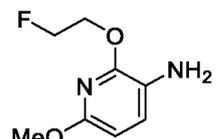
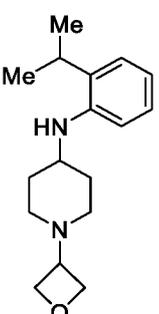
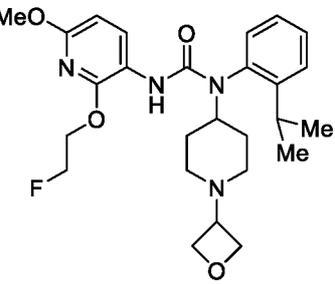
51	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 40</p>	 <p>1-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	499,3 [M+H] ⁺
52	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 41</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	481,3 [M+H] ⁺
53	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 85</p>	 <p>1-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	489,3 [M+H] ⁺

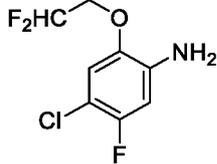
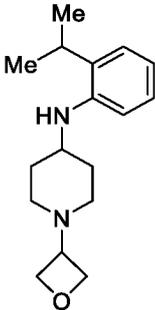
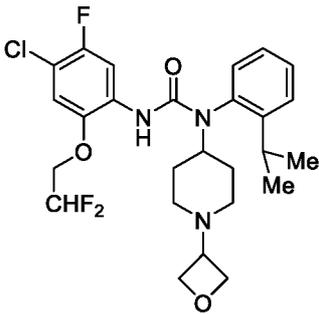
54	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 86</p>	 <p>503,3 [M+H]⁺</p> <p>1-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>)-8-ацетил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>
55	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 87</p>	 <p>503,3 [M+H]⁺</p> <p>1-((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-8-ацетил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>
56	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 88</p>	 <p>503,3 [M+H]⁺</p> <p>1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,8<i>s</i>)-3-ацетил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>

57	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 89</p>	 <p>1-(2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	489,3 [M+H] ⁺
58	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 90</p>	 <p>1-((1<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	489,2 [M+H] ⁺
59	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 91</p>	 <p><i>rac</i>-1-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-7-ацетил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	489,2 [M+H] ⁺

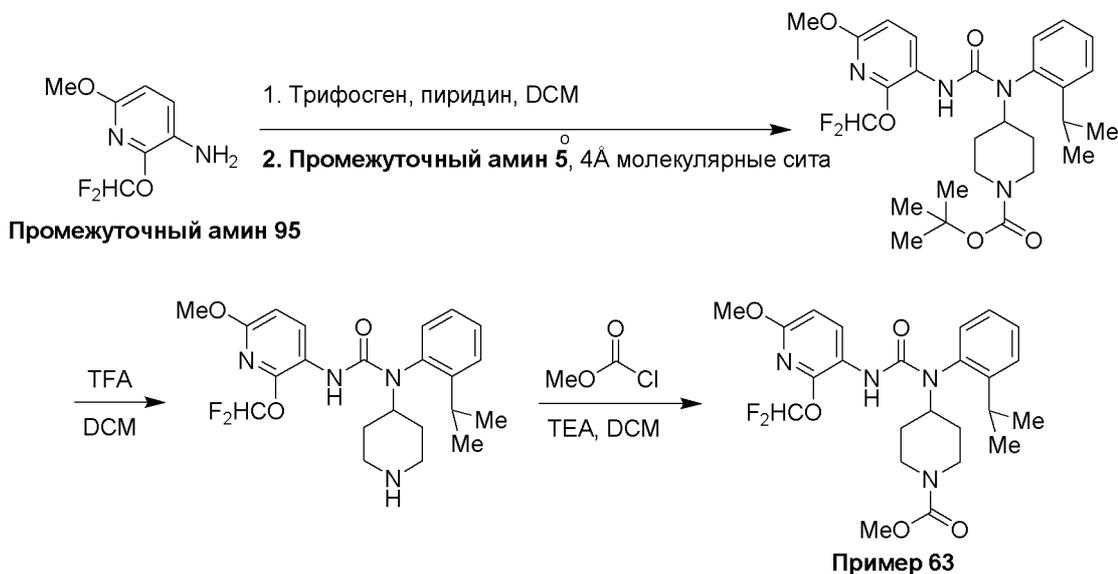
60	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 92</p>	 <p><i>рац</i>-1-((1<i>R</i>,2<i>S</i>,4<i>S</i>)-7-ацетил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	489,2 [M+H] ⁺
61	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 93</p>	 <p>1-(3-ацетил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	489,3 [M+H] ⁺
62	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>Промежуточный амин 28</p>	 <p>3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-циклобутилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	457,2, 459,2 [M+H] ⁺

257	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 138</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(метилсульфонил)циклогексил)мочевина</p>	512,1 [M+H] ⁺
258	 <p>Промежуточный амин 95</p>	 <p>Промежуточный амин 138</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(метилсульфонил)циклогексил)мочевина</p>	512,1 [M+H] ⁺
310	 <p>Промежуточный амин 101</p>	 <p>Промежуточный амин 162</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-4,5-дифторфенил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевина</p>	496,2 [M+H] ⁺

<p>311</p>  <p>Промежуточный амин 163</p>	 <p>Промежуточный амин 162</p>	<p>ил)мочевина</p>  <p>3-(2-(2,2-дифторэтокс)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевина</p>	<p>489,2</p> <p>[M+H]⁺</p>
<p>312</p>  <p>Промежуточный амин 107</p>	 <p>Промежуточный амин 162</p>	 <p>3-(2-(2,2-дифторэтокс)-6-метокси-пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевина</p>	<p>505,3</p> <p>[M+H]⁺</p>
<p>313</p>  <p>Промежуточный амин 164</p>	 <p>Промежуточный амин 162</p>	 <p>3-(2-(2-фторэтокс)-6-метокси-пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевина</p>	<p>487,3</p> <p>[M+H]⁺</p>

			ил)мочевина	
314	 <p>Промежуточный амин 165</p>	 <p>Промежуточный амин 162</p>	 <p>3-(4-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевина</p>	526,2 [M+H] ⁺

[0807] Пример 63: Получение метил-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата



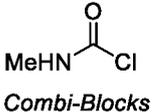
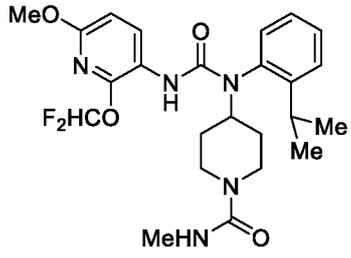
[0808] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 95 (1 эквив.) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,41 M). К ней затем быстро добавляли трифосген (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли при 0°C промежуточный амин 5 (1 эквив.) и свежее активированные молекулярные сита 4Å. Полученную суспензию нагревали и перемешивали при к. т. в течение 16 ч, после этого реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над

Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали трет-бутил-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (выход 37%).

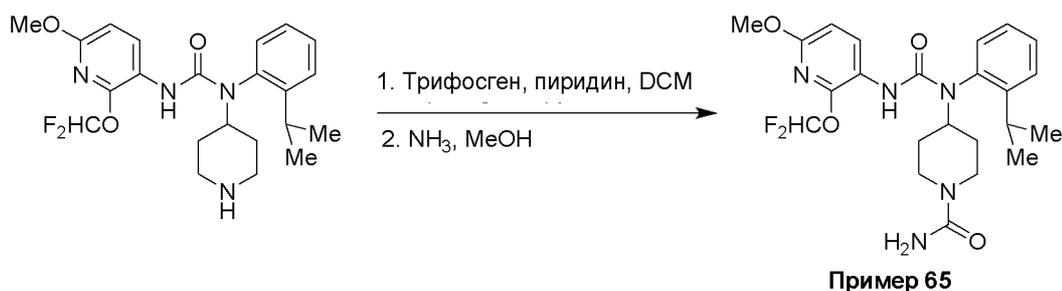
[0809] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,15 М). К этому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (150 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме с помощью последовательной азеотропной перегонки с толуолом и гептаном. Полученный таким образом остаток затем разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO₃. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину в виде белого твердого вещества (выход 77%).

[0810] Стадия 3: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (1 эквив.) предыдущей стадии и триэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,063 М). К ней затем добавляли метилхлорформиат (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. Через 2 ч перемешивания при к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 40%). ЖХМС: $m/z=493,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 ~ 7,17 (м, 5H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,47 ~ 4,39 (м, 1H), 4,19 ~ 4,11 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,24 ~ 3,18 (м, 1H), 2,89 (ушир. с, 2H), 2,08 (ушир. д, J=12,4 Гц, 1H), 1,83 (ушир. д, J=12,4 Гц, 1H), 1,63 ~ 1,55 (м, 1H), 1,29 ~ 1,17 (м, 7H).

[0811] Следующий пример получали аналогично примеру 63, но с замещением метилхлорформиата необходимым электрофилом.

Пример	Исходный электрофил	Структура	ЖХМС (m/z)
64	 MeHN-CO-Cl Combi-Blocks	 4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид	492,3 [M+H] ⁺

[0812] Пример 65: 4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксамид



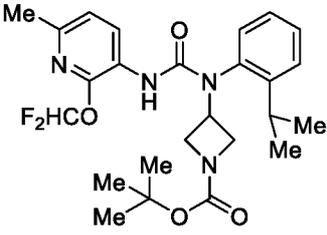
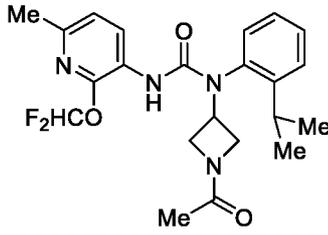
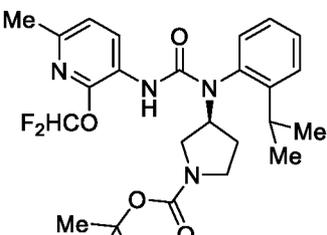
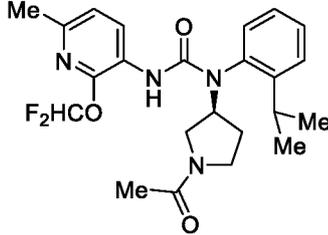
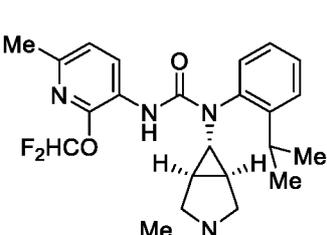
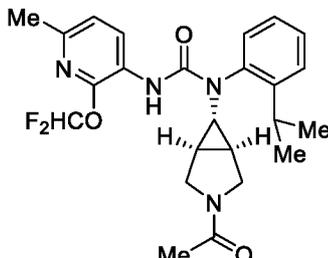
[0813] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (1 эквив. пример 63, стадия 2) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,046 М). К ней затем последовательно и порционно добавляли при 0°C трифосген (0,35 эквив. *Sigma-Aldrich*) и аммиак (7 М раствор в метаноле, 3 эквив. *Sigma-Aldrich*). Полученную смесь сначала нагревали до к. т. в течение 10 мин, а затем нагревали при 50°C в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 54%). ЖХМС: *m/z*=478,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,05 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,60 ~ 7,12 (м, 5H), 6,54 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 4,52 ~ 4,43 (м, 1H), 4,11 ~ 4,01 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,22 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,88 (тд, *J*=10,8, 2,7 Гц, 2H), 2,08 (ушир. д, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,82 (ушир. д, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,59 (кд, *J*=12,0, 3,9 Гц, 1H), 1,30 ~ 1,20 (м, 7H).

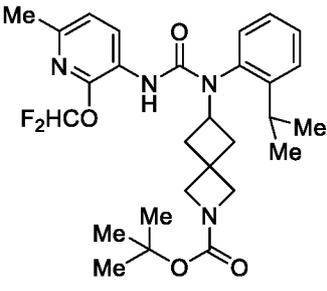
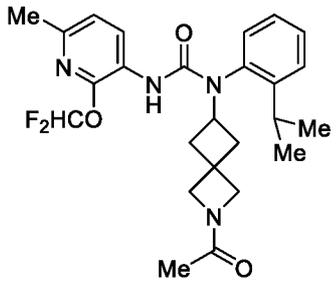
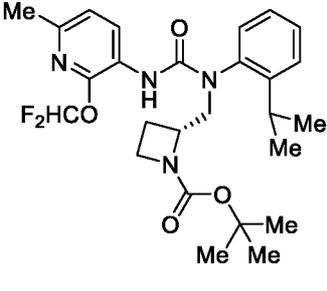
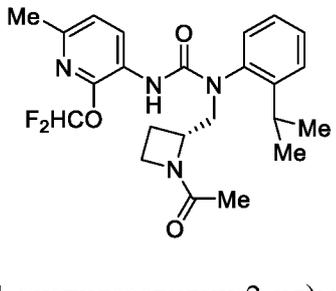
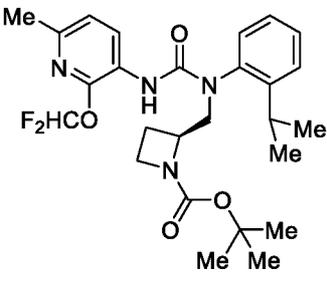
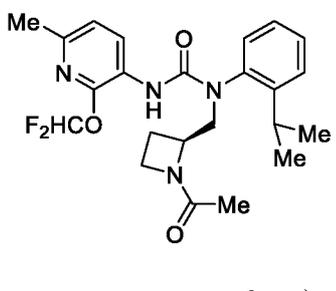
[0814] Пример 66: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

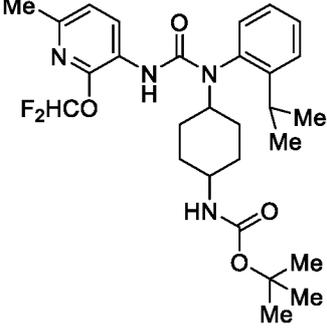
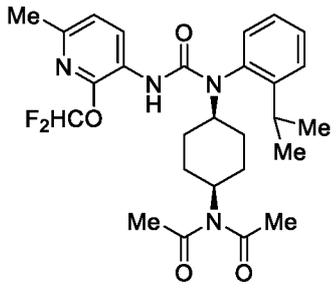
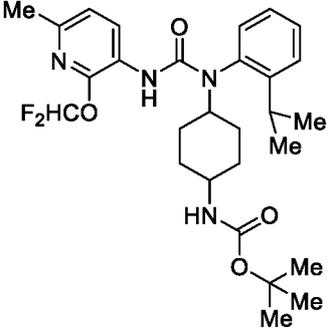
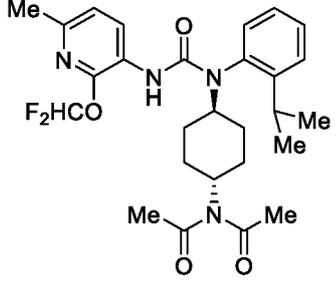
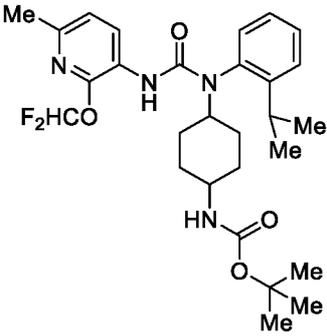
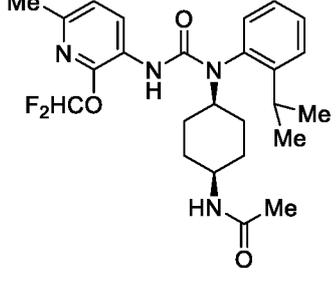


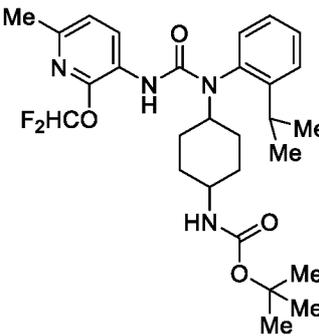
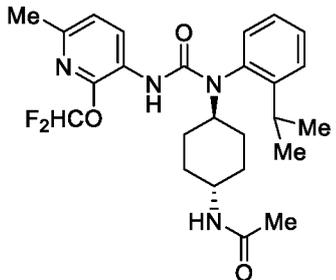
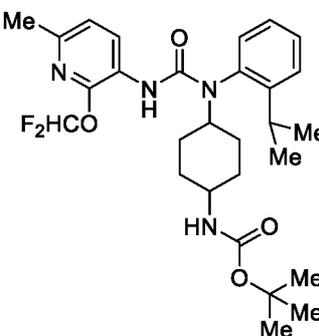
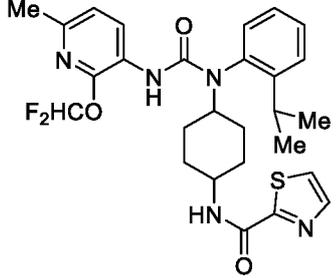
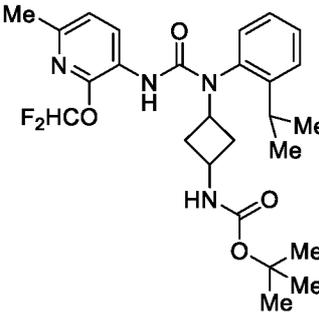
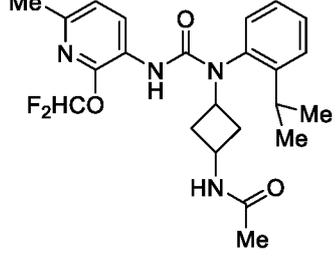
[0815] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 1 (1 эквив.) в дихлорметане (0,15 М). К этому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (150 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме с помощью последовательной азеотропной перегонки с толуолом и гептаном. Полученный таким образом остаток затем разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO₃. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученную таким образом неочищенную 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину затем повторно поглощали в дихлорметане (0,04 М) и добавляли последовательно N, N-диизопропилэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и ацетилхлорид (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*). Через 40 мин перемешивания при к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 83%). ЖХМС: $m/z=461,1 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=8,30 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=73,0$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,46 ~ 4,39 (м, 2H), 3,87 ~ 3,81 (м, 1H), 3,12 ~ 3,07 (м, 2H), 2,57 ~ 2,53 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,04 ~ 2,00 (м, 1H), 1,94 (с, 1,5H, ротамер А), 1,91 (с, 1,5H, ротамер В), 1,76 ~ 1,74 (м, 1H), 1,56 ~ 1,32 (м, 1H), 1,22 (д, $J=7,0$ Гц, 1,5H, ротамер А), 1,20 (д, $J=7,0$ Гц, 1,5H, ротамер В), 1,19 ~ 0,96 (м, 4H).

[0816] Следующие примеры получали аналогично примеру 66, но с замещением соединения примера 1 необходимым карбаматом. В примере 266, примере 267 и примере 271 использовали только 0,8 эквив. ацетилхлорида для минимизации образования продуктов бис-ацилирования. В примере 268 ацетилхлорид (1,8 эквив.) также замещали 1,3-тиазол-2-карбонилхлоридом (1,1 эквив. *Combi-Blocks*).

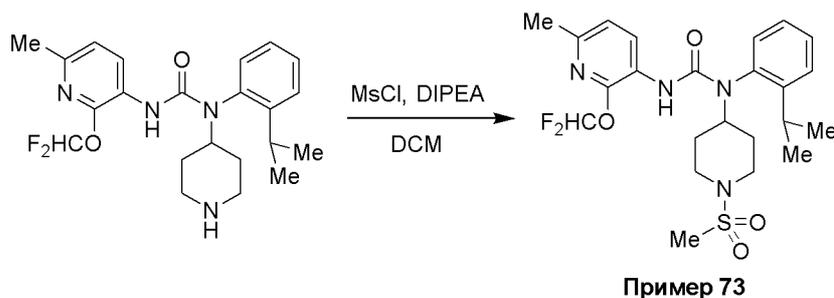
Пример	Исходный карбамат	Структура	ЖХМ С (m/z)
67	 <p style="text-align: center;">Пример 2</p>	 <p style="text-align: center;">1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(2-(диформетокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	432,8 [M+H] ⁺
68	 <p style="text-align: center;">Пример 8</p>	 <p style="text-align: center;">(S)-1-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-3-(2-(диформетокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	447,1 [M+H] ⁺
69	 <p style="text-align: center;">Пример 9</p>	 <p style="text-align: center;">1-((1R,5S,6s)-3-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-(2-(диформетокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	459,1 [M+H] ⁺

70	 <p>Пример 10</p>	 <p>1-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	473,1 [M+H] ⁺
71	 <p>Пример 11</p>	 <p>(<i>R</i>)-1-((1-ацетилазетидин-2-ил)метил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	447,1 [M+H] ⁺
72	 <p>Пример 12</p>	 <p>(<i>S</i>)-1-((1-ацетилазетидин-2-ил)метил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	447,1 [M+H] ⁺

264	 <p>Пример 263</p>	 <p>N-ацетил-N-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-циклогексил)ацетамид</p>	517,2 [M+H] ⁺
265	 <p>Пример 263</p>	 <p>N-ацетил-N-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-циклогексил)ацетамид</p>	517,2 [M+H] ⁺
266	 <p>Пример 263</p>	 <p>N-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)ацетамид</p>	475,1 [M+H] ⁺

267	 <p>Пример 263</p>	 <p>N-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)ацетамид</p>	475,1 [M+H] ⁺
268	 <p>Пример 263</p>	 <p>N-(4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)тиазол-2-карбоксамид</p>	544,1 [M+H] ⁺
271	 <p>Пример 270</p>	 <p>N-(3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)ацетамид</p>	446,8 [M+H] ⁺

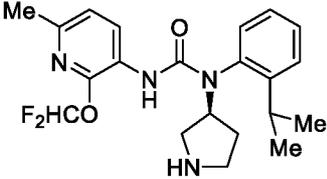
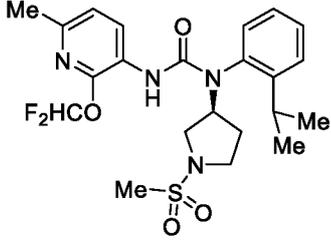
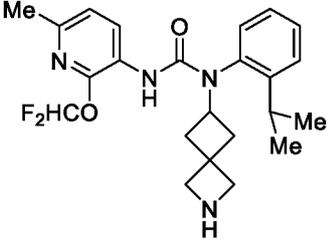
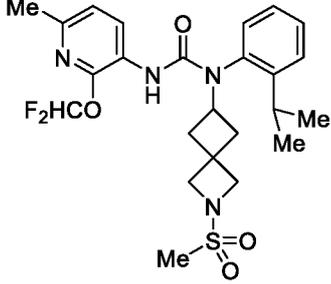
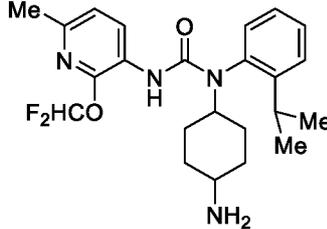
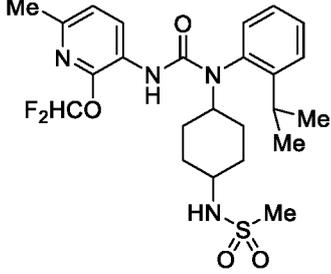
[0817] Пример 73: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)мочевины

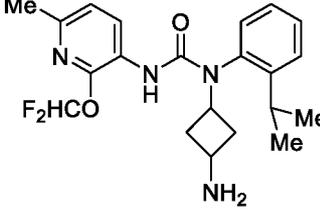
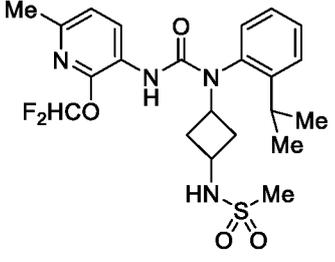


[0818] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (1 эквив. пример 66, стадия 1) и N, N-диизопропилэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,04 M). К ней затем добавляли метансульфонилхлорид (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*). Через 5 мин перемешивания при к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 84%). ЖХМС: $m/z=497,0$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=8,29 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (т, J=73,0 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,32 (тт, J=12,0, 3,5 Гц, 1H), 3,62 ~ 3,55 (м, 2H), 3,09 (септ., J=7,0 Гц, 1H), 2,84 ~ 2,80 (м, 5H), 2,31 (с, 3H), 2,14 ~ 2,09 (м, 1H), 1,87 ~ 1,82 (м, 1H), 1,63 (кд, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 1,25 (кд, J=12,5, 4,5 Гц, 1H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3H).

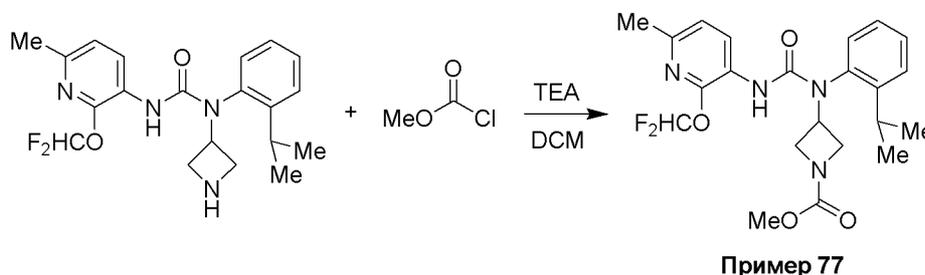
[0819] Следующие примеры получали аналогично примеру 73, но с замещением 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевины необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
74	<p style="text-align: center;">Пример 67, стадия 1</p>	<p style="text-align: center;">3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)мочевина</p>	469,1 [M+H] ⁺

75	 <p>Пример 68, стадия 1</p>	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)мочевина</p>	483,0 [M+H] ⁺
76	 <p>Пример 70, стадия 1</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(2-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)мочевина</p>	509,1 [M+H] ⁺
269	 <p>Пример 268, стадия 1</p>	 <p>N-(4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)метансульфонамид</p>	510,8 [M+H] ⁺

272	 <p>Пример 271, стадия 1</p>	 <p>N-(3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)метансульфонамид</p>	482,8 [M+H] ⁺
-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

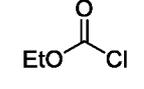
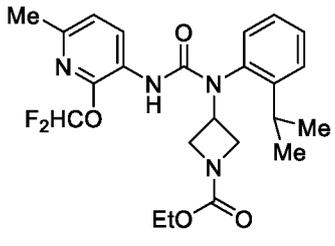
[0820] Пример 77: метил-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)азетидин-1-карбоксилат



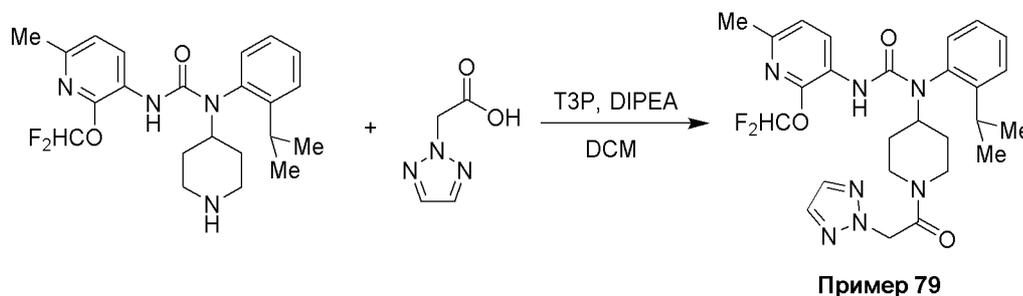
[0821] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 1-(азетидин-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевину (1 эквив. пример 67, стадия 1) и триэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,03 M). К ней затем добавляли при 0°C метилхлорформиат (1,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение периода 5 мин. Через 2 ч перемешивания при 0°C реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 34%). ЖХМС: *m/z*=449,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=8,17 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,61 ~ 7,51 (м, 2H), 7,48 (т, *J*=72,0 Гц, 1H), 7,41 ~ 7,37 (м, 2H), 7,06 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,92 ~ 4,86 (м, 1H), 4,13 ~ 4,08 (м, 2H), 3,91 ~ 3,86 (м, 1H), 3,73 ~ 3,68 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,98 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,12 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

[0822] Следующий пример получали аналогично примеру 77, но с замещением метилхлорформиата необходимым электрофилом.

Пример	Исходный электрофил	Структура	ЖХМС (<i>m/z</i>)
--------	---------------------	-----------	---------------------

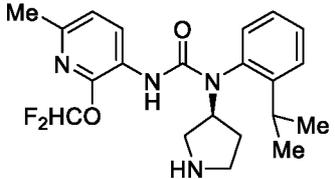
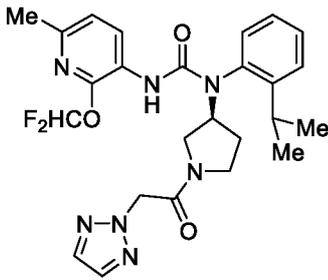
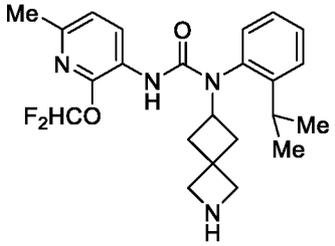
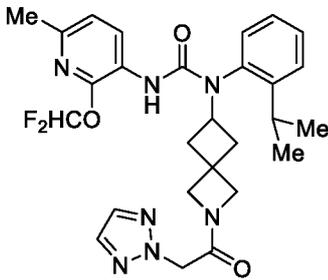
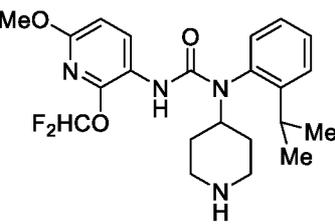
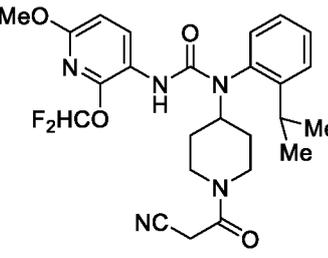
78	 <i>Sigma-Aldrich</i>	 этил-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)азетидин-1-карбоксилат	463,2 [M+H] ⁺
----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

[0823] Пример 79: Получение 1-(1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

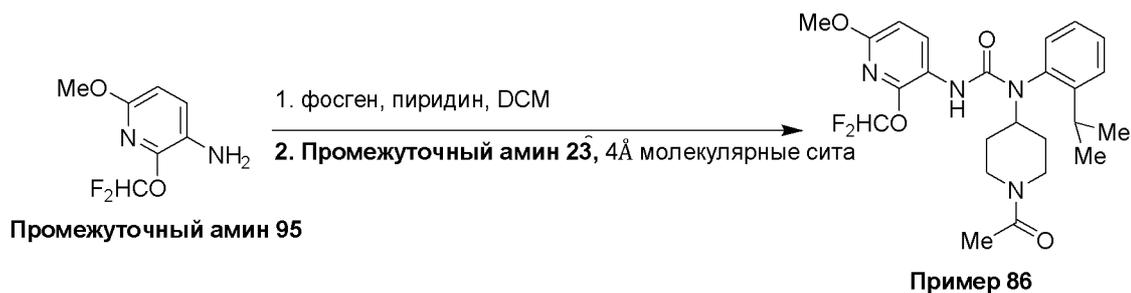


[0824] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (1 эквив. пример 66, стадия 1), 2-(триазол-2-ил)уксусную кислоту (2 эквив. *Combi-Blocks*) и N, N-диизопропилэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,04 М). К реакционной смеси затем добавляли пропилфосфоновый ангидрид (50% вес/вес раствор в EtOAc, 4 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию затем гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали 1 М водн. NaOH, водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 71%). ЖХМС: $m/z=528,1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=8,31 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,59 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=73,0$ Гц, 1H), 7,39 ~ 7,35 (м, 1H), 7,26 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,33 (ушир. с, 1H), 5,57 ~ 5,37 (м, 2H), 4,96 ~ 4,32 (м, 2H), 3,94 ~ 3,87 (м, 1H), 3,16 ~ 3,08 (м, 2H), 2,70 ~ 2,65 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,07 ~ 2,01 (м, 1H), 1,82 ~ 1,73 (м, 1H), 1,61 ~ 1,43 (м, 1H), 1,24 (д, $J=7,0$ Гц, 1,5H, ротамер А), 1,21 (д, $J=7,0$ Гц, 1,5H, ротамер В), 1,09 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

[0825] Следующие примеры получали аналогично примеру 79, но с замещением 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-

83	 <p>Пример 68, стадия 1</p>	 <p>(S)-1-(1-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)пирролидин-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	514,1 [M+H] ⁺
84	 <p>Пример 70, стадия 1</p>	 <p>1-(2-(2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)ацетил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	540,2 [M+H] ⁺
85	 <p>Пример 63, стадия 2</p>	 <p>1-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	502,2 [M+H] ⁺

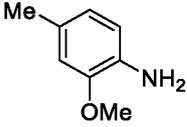
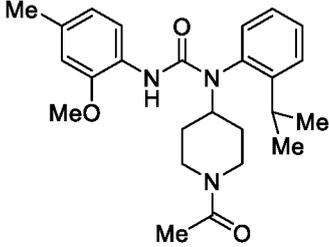
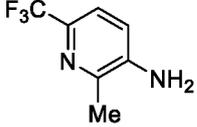
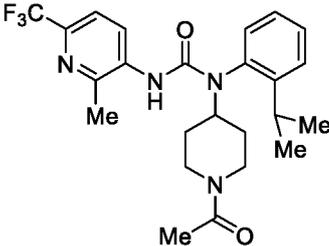
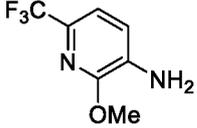
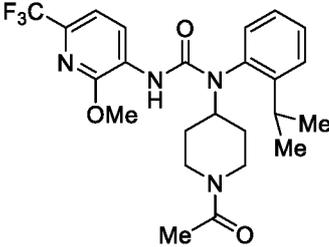
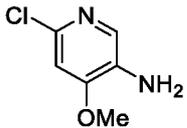
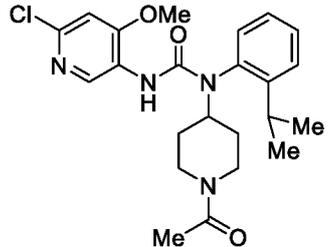
[0826] Пример 86: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

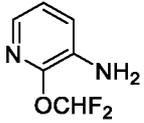
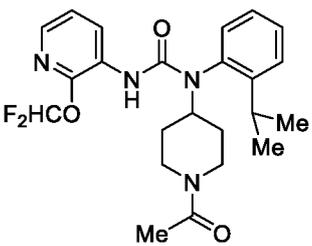
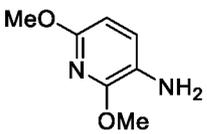
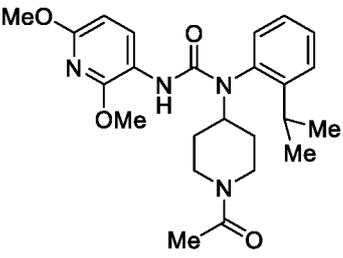
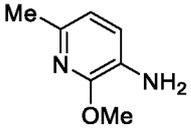
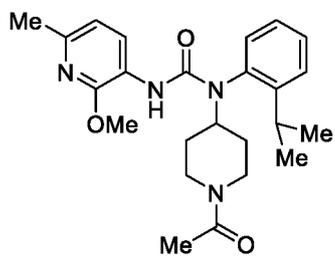
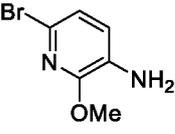
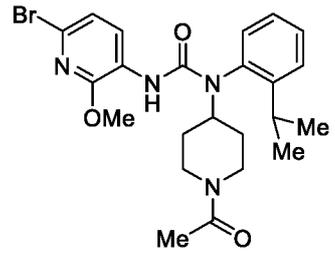


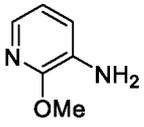
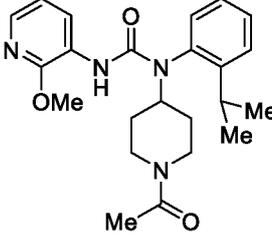
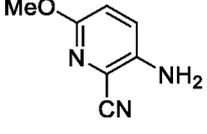
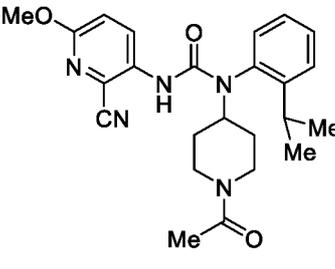
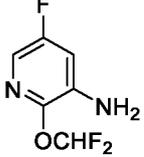
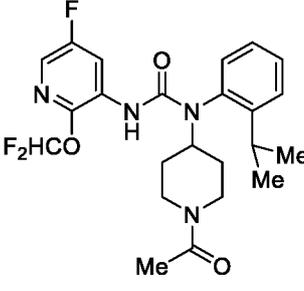
[0827] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 95 (1 эквив.) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,1 М). К ней затем по каплям добавляли фосген (15% вес/вес раствор в толуоле, 1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный хлорангидрид (2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)карбаминовой кислоты повторно поглощали в безводном дихлорметане (0,1 М). Этот раствор затем по каплям добавляли при к. т. к другой суспензии дихлорметана (0,1 М) промежуточного амина 23 (1 эквив.), пиридина (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и свежеактивированных молекулярных сит 4Å. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H_2O : MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 38%). ЖХМС: $m/z=477,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta=8,40$ (дд, $J=9,0$, 3,0 Гц, 1H), 7,49 ~ 7,47 (м, 2H), 7,33 ~ 7,28 (м, 1H), 7,17 (т, $J=73,0$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,71 ~ 4,61 (м, 2H), 3,86 ~ 3,80 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,22 ~ 3,10 (м, 2H), 2,61 (к, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,19 ~ 2,02 (м, 4H), 1,92 ~ 1,75 (м, 1H), 1,66 ~ 1,50 (м, 1H), 1,31 ~ 1,14 (м, 7H).

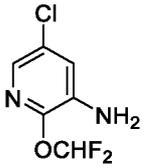
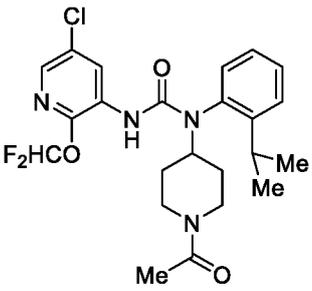
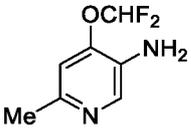
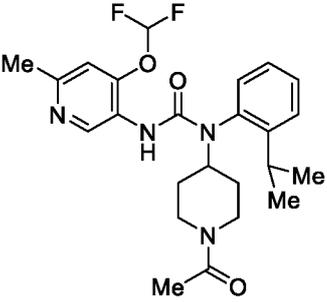
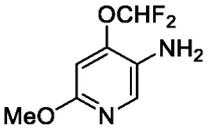
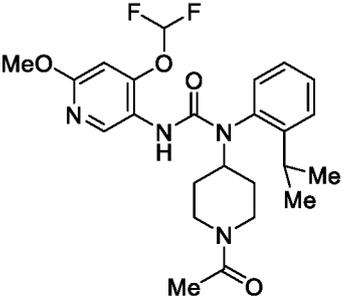
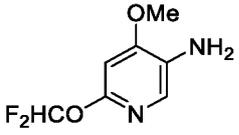
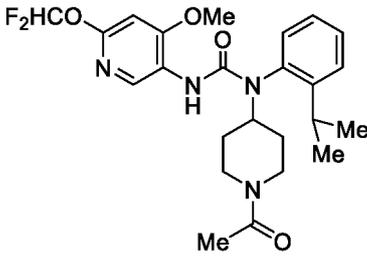
[0828] Следующие примеры получали аналогично примеру 86, но с замещением промежуточного амина 95 необходимым амином. В примере 93, примере 99, примере 100, примере 101, примере 104, примере 105, примере 106, примере 110, примере 111, примере 112, примере 113, примере 114, примере 115 и примере 116 фосген (1,5 эквив.) также замещали трифосгеном (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*). В примере 106 и примере 110 молекулярные сита 4Å также замещали 4-(диметиламино)пиридином (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) и реакционную смесь нагревали при 40°C дополнительно 24 ч.

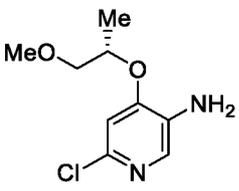
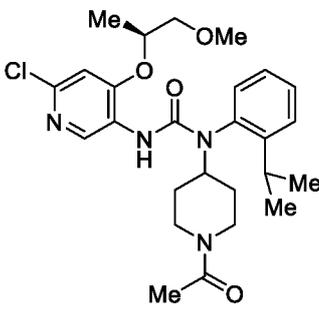
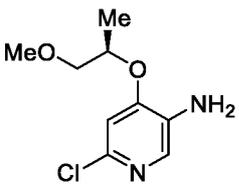
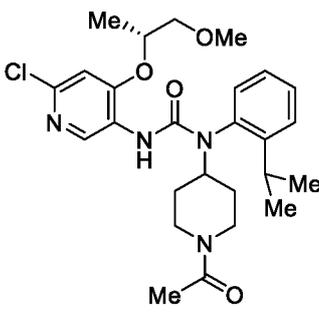
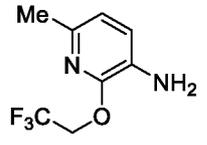
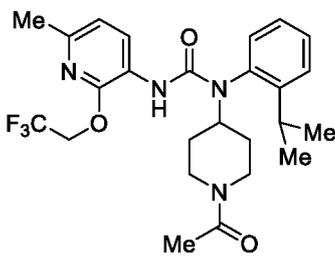
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)

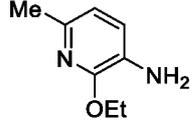
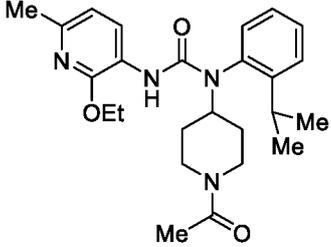
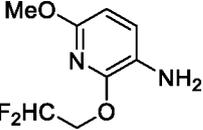
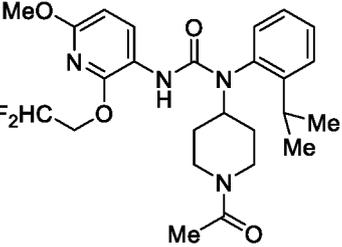
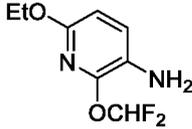
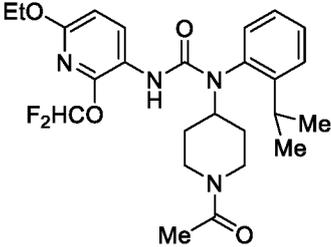
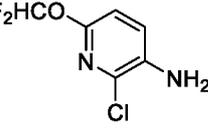
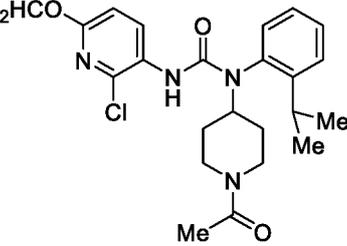
87	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(2-метокси-4-метилфенил)мочевина</p>	424,2 [M+H] ⁺
88	 <p><i>Ambeed</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевина</p>	463,1 [M+H] ⁺
89	 <p><i>Ambeed</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевина</p>	479,1 [M+H] ⁺
90	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	444,8, 446,8 [M+H] ⁺

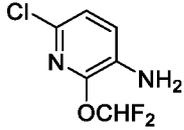
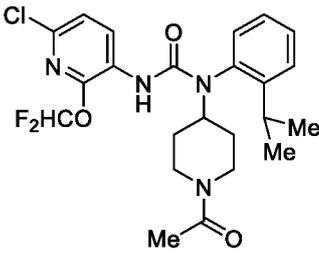
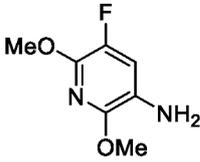
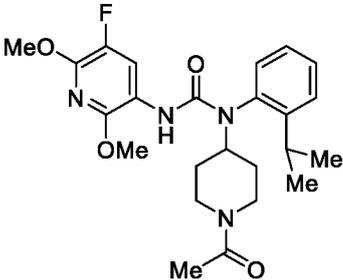
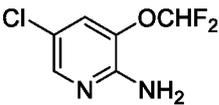
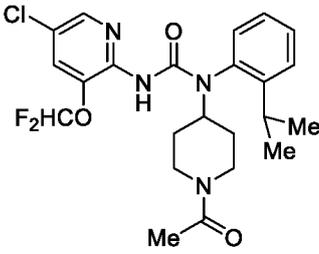
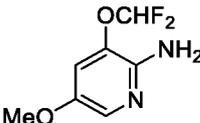
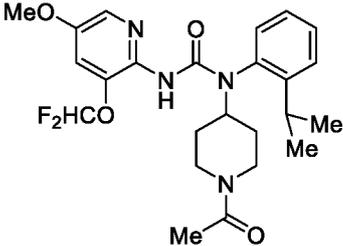
		изопропилфенил)мочевина	
91	 <p>Ambeed</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	446,8 [M+H] ⁺
92	 <p>Ambeed</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	440,9 [M+H] ⁺
93	 <p>Combi-Blocks</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)мочевина</p>	425,3 [M+H] ⁺
94	 <p>Ambeed</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-бром-2-</p>	488,6, 490,6 [M+H] ⁺

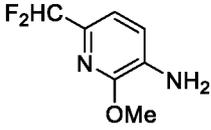
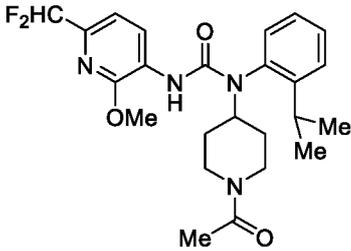
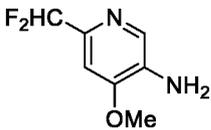
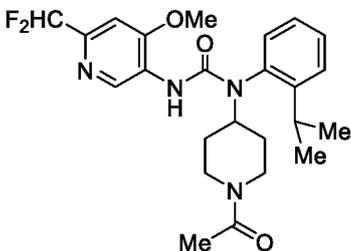
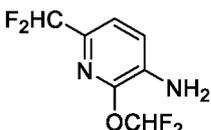
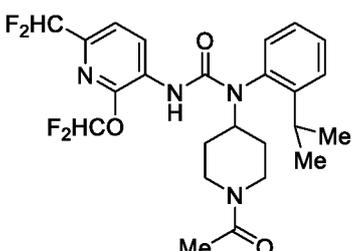
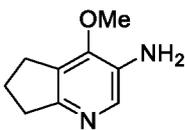
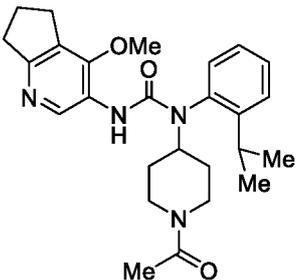
		метоксипиридин-3-ил)-1-(2- изопропилфенил)мочевина	
95	 Combi-Blocks	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2- изопропилфенил)-3-(2-метоксипиридин-3- ил)мочевина	410,9 [M+H] ⁺
96	 Combi-Blocks	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-циано-6- метоксипиридин-3-ил)-1-(2- изопропилфенил)мочевина	436,1 [M+H] ⁺
97	 Промежуточный амин 96	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2- (дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(2- изопропилфенил)мочевина	465,1 [M+H] ⁺

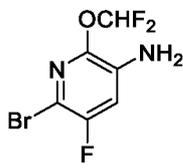
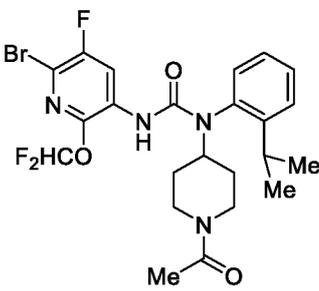
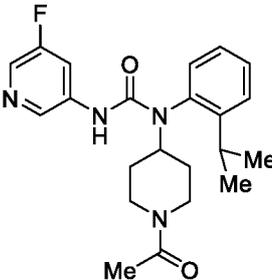
98	 <p>Промежуточный амин 97</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	481,0, 483,0 [M+H] ⁺
99	 <p>Промежуточный амин 98</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	461,3 [M+H] ⁺
100	 <p>Промежуточный амин 99</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(4-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	477,2 [M+H] ⁺
101	 <p>Промежуточный амин 102</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(4-(дифторметокси)-6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	477,3 [M+H] ⁺

		1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-(дифторметокси)-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина	
102	 <p>Промежуточный амин 103</p>	 <p>(<i>S</i>)-1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	502,9, 504,8 [M+H] ⁺
103	 <p>Промежуточный амин 104</p>	 <p>(<i>R</i>)-1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-хлор-4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	502,9, 504,8 [M+H] ⁺
104	 <p>Промежуточный амин 105</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(6-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)мочевина</p>	493,3 [M+H] ⁺

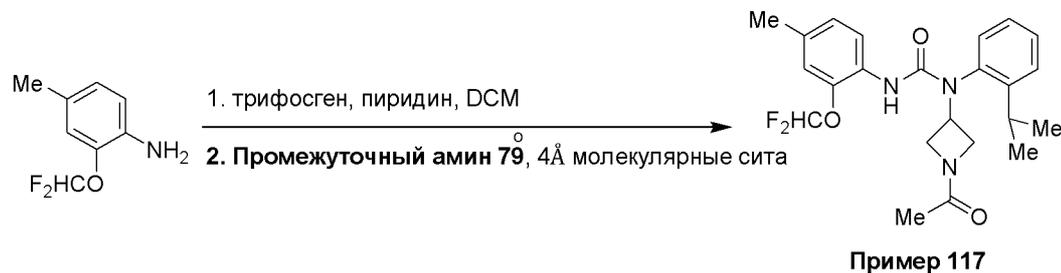
105	 <p>Промежуточный амин 106</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-этокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	439,3 [M+H] ⁺
106	 <p>Промежуточный амин 107</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(2,2-дифторэтокси)-6-метокси-пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	491,3 [M+H] ⁺
107	 <p>Промежуточный амин 108</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(диформетокси)-6-этоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	491,1 [M+H] ⁺
108	 <p>Промежуточный амин 109</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-хлор-6-(диформетокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	480,8, 482,6 [M+H] ⁺

<p>109</p>  <p>Промежуточный амин 110</p>	<p>изопропилфенил)мочевина</p>  <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	<p>480,8, 482,6</p> <p>[M+H]⁺</p>
<p>110</p>  <p>Промежуточный амин 111</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-фтор-2,6-диметокси-пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	<p>459,3</p> <p>[M+H]⁺</p>
<p>111</p>  <p>Промежуточный амин 113</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	<p>481,2, 483,2</p> <p>[M+H]⁺</p>
<p>112</p>  <p>Промежуточный амин 115</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3-(дифторметокси)-5-метокси-2-пиридинил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	<p>477,3</p> <p>[M+H]⁺</p>

		(дифторметокси)-5-метоксипиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина	
113	 <p>Промежуточный амин 116</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	461,3 [M+H] ⁺
114	 <p>Промежуточный амин 117</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-(дифторметил)-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	461,2 [M+H] ⁺
115	 <p>Промежуточный амин 118</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	497,3 [M+H] ⁺
116	 <p>Промежуточный амин 119</p>		451,4 [M+H] ⁺

		1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(4-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-3-ил)мочевина	
217	 <p>Промежуточный амин 120</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-бром-2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	543,0, 545,0 [M+H] ⁺
246	 <p>Combi-Blocks</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	399,9 [M+H] ⁺

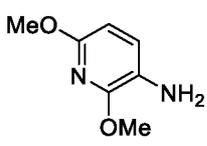
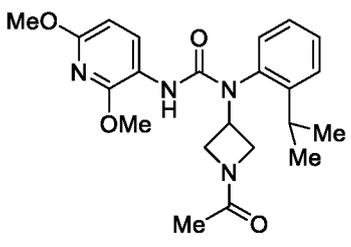
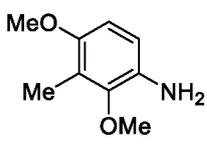
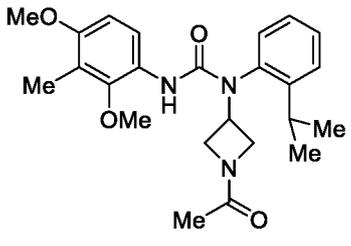
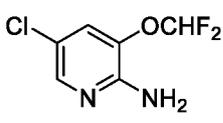
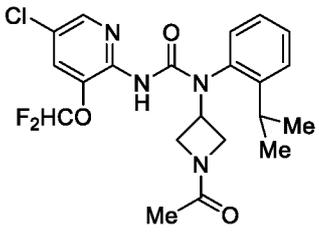
[0829] Пример 117: Получение 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



[0830] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(дифторметокси)-4-метиланилин (1 эквив. *Enamine*) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,070 М). К ней затем быстро добавляли трифосген (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли при 0°C промежуточный амин 79 (1 эквив.) и свежее активированные молекулярные сита 4Å.

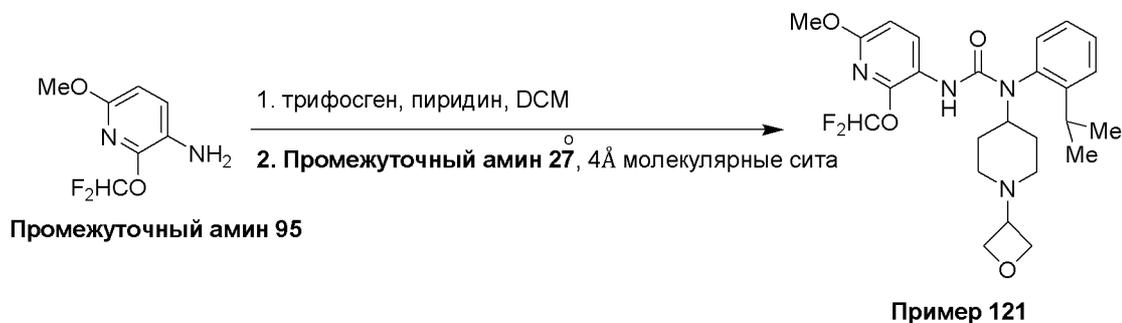
Полученную суспензию нагревали и перемешивали при к. т. в течение 16 ч, после этого реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 31%). ЖХМС: $m/z=432,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=7,82 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,61 ~ 7,55 (м, 2H), 7,42 ~ 7,31 (м, 2H), 7,01 (дд, $J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,55 (т, $J=74,0$ Гц, 1H), 4,94 ~ 4,88 (м, 1H), 4,51 ~ 4,47 (м, 1H), 4,27 ~ 4,16 (м, 2H), 3,95 ~ 3,81 (м, 1H), 3,32 ~ 3,06 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,86 (с, 1,5H, ротамер А), 1,84 (с, 1,5H, ротамер В), 1,26 ~ 1,23 (м, 6H).

[0831] Следующие примеры получали аналогично примеру 117, но с замещением 2-(дифторметокси)-4-метиланилина необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
118	 <p>Ambeed</p>	 <p>1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	413,2 [M+H] ⁺
119	 <p>Промежуточный амин 112</p>	 <p>1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(2,4-диметокси-3-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	426,2 [M+H] ⁺
120	 <p>Промежуточный амин 113</p>		453,1, 455,1 [M+H] ⁺

		1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина	
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------	--

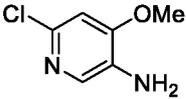
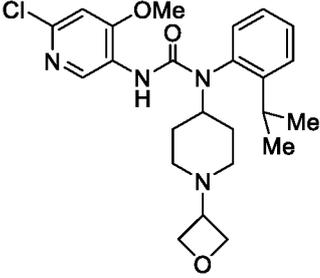
[0832] Пример 121: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевины



[0833] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 95 (1 эквив.) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,13 М). К ней затем быстро добавляли трифосген (0,3 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли при 0°C промежуточный амин 27 (1 эквив.) и свежее активированные молекулярные сита 4Å. Полученную суспензию нагревали и перемешивали при к. т. в течение 16 ч, после этого реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 31%). ЖХМС: $m/z=491,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 ~ 7,12 (м, 5H), 6,53 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,65 ~ 4,60 (м, 2H), 4,54 ~ 4,48 (м, 2H), 4,38 ~ 4,32 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,49 ~ 3,42 (м, 1H), 3,23 ~ 3,18 (м, 1H), 2,85 ~ 2,78 (м, 2H), 2,12 ~ 1,66 (м, 5H), 1,41 ~ 1,28 (м, 4H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 3H).

[0834] Следующий пример получали аналогично примеру 121, но с замещением промежуточного амина 95 необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
--------	---------------	-----------	------------

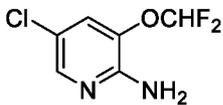
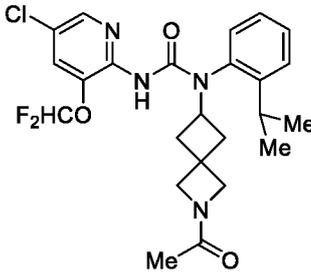
122	 <p>Combi-Blocks</p>	 <p>3-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевина</p>	459,2, 460,2 [M+H] ⁺
-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

[0835] Пример 123: Получение 1-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

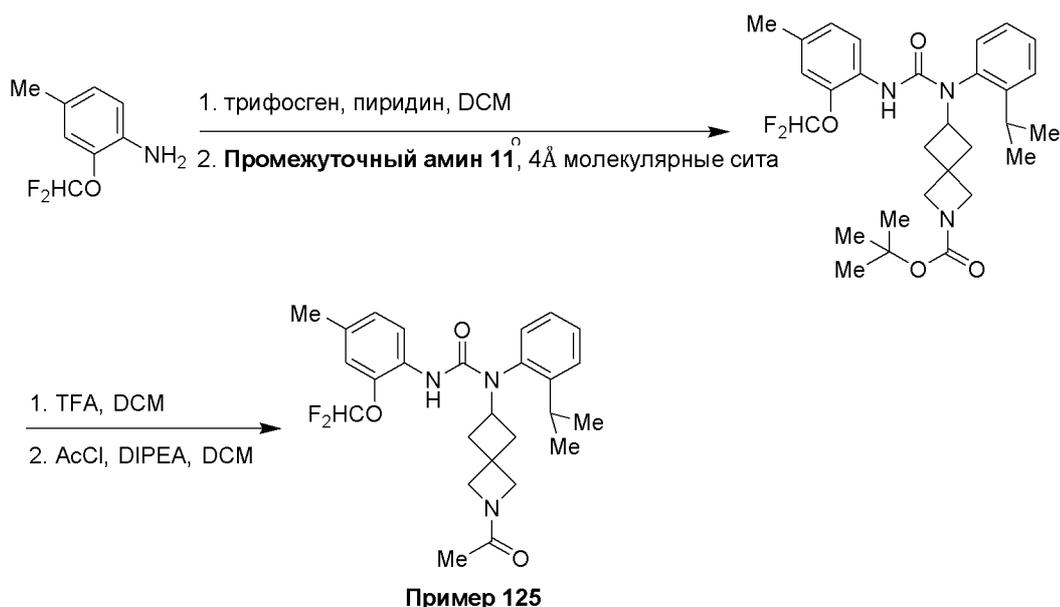


[0836] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (1 эквив. *Ambeed*) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,045 М). К ней затем быстро добавляли трифосген (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли при 0°C промежуточный амин 80 (1 эквив.) и свежее активированные молекулярные сита 4Å. Полученную суспензию нагревали и перемешивали при к. т. в течение 2 ч, после этого реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 33%). ЖХМС: *m/z*=537,2, 539,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,26 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,58 ~ 7,51 (м, 2H), 7,41 ~ 7,37 (м, 1H), 7,26 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,78 (т, *J*=72,8 Гц, 1H), 4,86 ~ 4,69 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,06 ~ 3,98 (м, 2H), 3,78 ~ 3,72 (м, 1H), 3,11 ~ 3,03 (м, 1H), 2,61 ~ 2,56 (м, 1H), 2,47 ~ 2,43 (м, 1H), 2,32 ~ 2,27 (м, 1H), 2,08 ~ 1,95 (м, 1H), 1,84 (с, 1,5H, ротамер А), 1,80 (с, 1,5H, ротамер В), 1,29 ~ 1,21 (м, 6H).

[0837] Следующий пример получали аналогично примеру 123, но с замещением 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
124	 <p>Промежуточный амин 113</p>	 <p>1-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	493,2, 495,2 [M+H] ⁺

[0838] Пример 125: Получение 1-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(2-(дифторметокси)-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



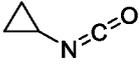
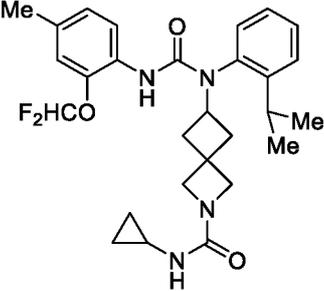
[0839] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(дифторметокси)-4-метиланилин (1 эквив. *Enamine*) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,39 M). К ней затем быстро добавляли трифосген (0,35 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли при 0°C промежуточный амин 11 (1 эквив.) и свежеактивированные молекулярные сита 4Å. Полученную суспензию нагревали и перемешивали при к. т. в течение 16 ч, после этого реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью

колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали трет-бутил-6-(3-(2-(дифторметокси)-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат в виде оранжевого твердого вещества (выход 58%).

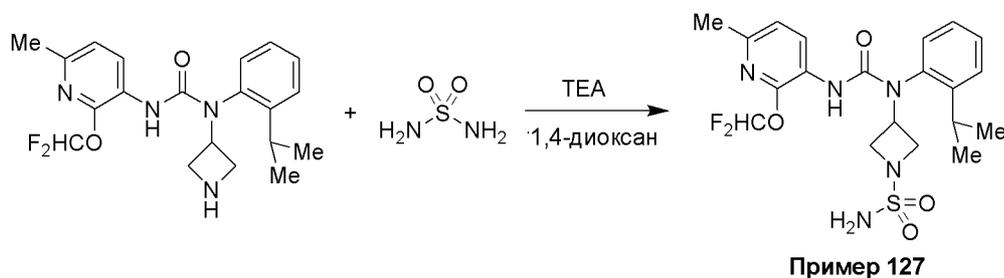
[0840] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-6-(3-(2-(дифторметокси)-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,075 M). К этому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (150 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме с помощью последовательной азеотропной перегонки с толуолом и гептаном. Полученный таким образом остаток затем разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO_3 . Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученную таким образом неочищенную 3-(2-(дифторметокси)-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)мочевину затем повторно поглощали в дихлорметане (0,058 M) и последовательно добавляли N, N-диизопропилэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и ацетилхлорид (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*). Через 1 ч перемешивания при к. т. реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H_2O : $\text{MeCN} \square \text{MeCN}$) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 43%). ЖХМС: $m/z=472,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4): $\delta=7,87$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,59 ~ 7,49 (м, 2H), 7,43 ~ 7,38 (м, 1H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,52 (т, $J=73,8$ Гц, 1H), 4,87 ~ 4,68 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,05 ~ 3,95 (м, 2H), 3,79 ~ 3,72 (м, 1H), 3,09 ~ 3,02 (м, 1H), 2,62 ~ 2,38 (м, 2H), 2,28 ~ 2,01 (м, 4H), 2,01 ~ 1,94 (м, 1H), 1,85 (с, 1,5H, ротамер А), 1,81 (с, 1,5H, ротамер В), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,18 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

[0841] Следующий пример получали аналогично примеру 125, но с замещением ацетилхлорида на стадии 2 необходимым электрофилом.

Пример	Исходный электрофил	Структура	ЖХМС (m/z)

126	 <i>Matrix Scientific</i>	 N-циклопропил-6-(3-(2-(дифторметокси)-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид	513,3 [M+H] ⁺
-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

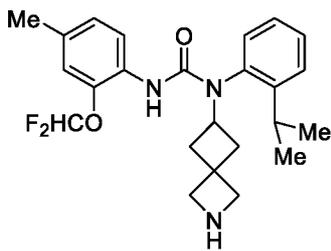
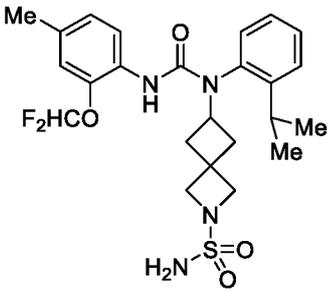
[0842] Пример 127: 3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)азетидин-1-сульфонамид



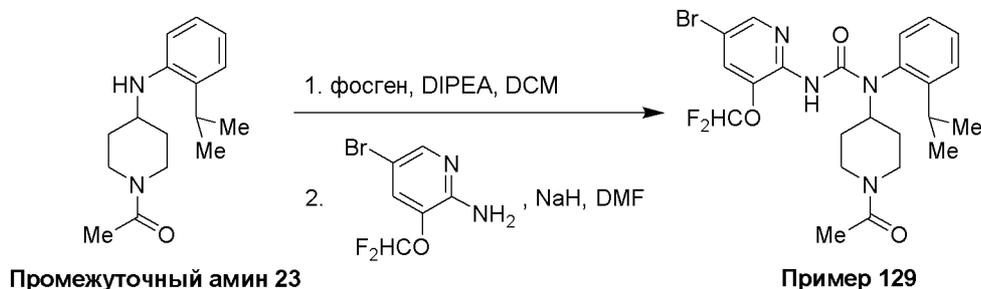
[0843] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 1-(азетидин-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевину (1 эквив. пример 67, стадия 1) и триэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,045 М). К ней затем добавляли сульфамид (1,1 эквив. *Ambeed*) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ 1:6 (об./об.) H₂O: MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 54%). ЖХМС: $m/z=470,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,23 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,64 ~ 7,13 (м, 5H), 7,00 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,99 ~ 4,82 (м, 1H), 4,01 ~ 3,64 (м, 4H), 3,10 (септ., $J=6,9$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,14 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

[0844] Следующий пример получали аналогично примеру 127, но с замещением 1-(азетидин-3-ил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
--------	---------------	-----------	------------

128	 <p>Пример 125, стадия 2</p>	 <p>6-(3-(2-(дифторметокси)-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-сульфонамид</p>	509,2 [M+H] ⁺
-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

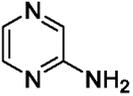
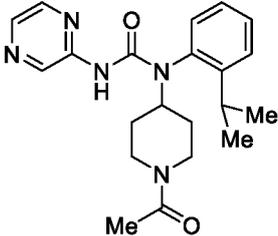
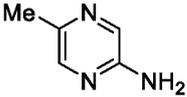
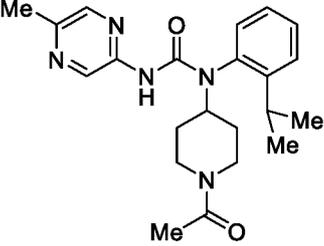
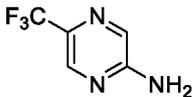
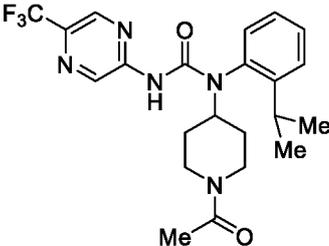
[0845] Пример 129: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

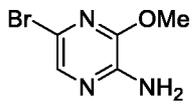
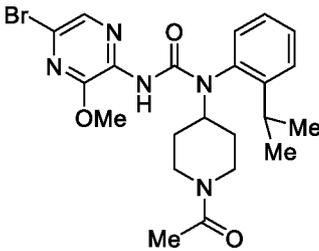
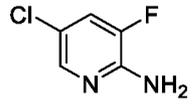
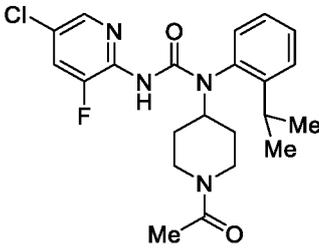
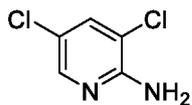
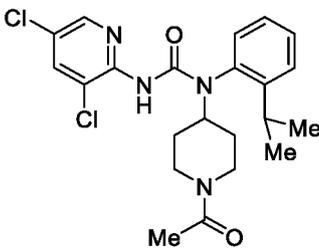
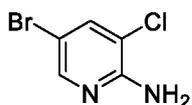
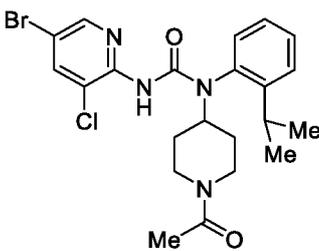


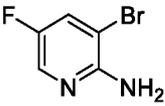
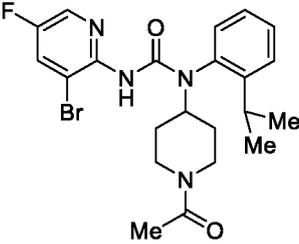
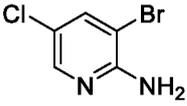
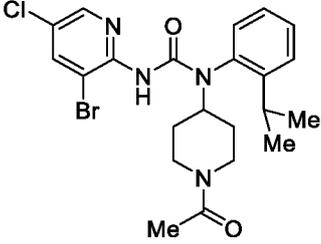
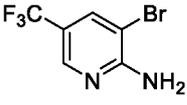
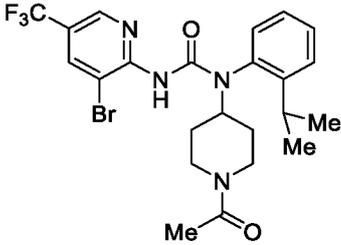
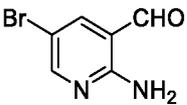
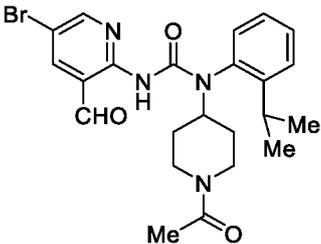
[0846] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 23 (1 эквив.) и N, N-диизопропилэтиламин (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,1 M). К ней затем по каплям добавляли фосген (15% вес/вес раствор в толуоле, 1,3 эквив. *Sigma-Aldrich*) при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток разделяли между водой и дихлорметане. Органический слой отделяли, дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали неочищенный хлорангидрид (1-ацетилпиперидин-4-ил)(2-изопропилфенил)карбаминовой кислоты в виде рыжеватого твердого вещества. В отдельной сухой круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (2 эквив. *AstaTech*) в DMF (0,13 M). К ней затем быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 3 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин с получением желто-оранжевого раствора. В заключение по каплям добавляли DMF раствор (0,1 M) неочищенного хлорангидрида (1-ацетилпиперидин-4-ил)(2-изопропилфенил)карбаминовой кислоты, полученный выше, в течение 5 мин. Полученную таким образом реакцию смесь перемешивали при к. т. еще в течение 30 мин, затем осторожно гасили насыщенным водн. NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным

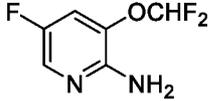
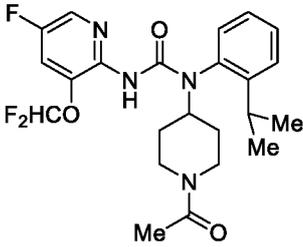
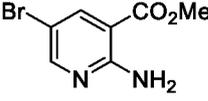
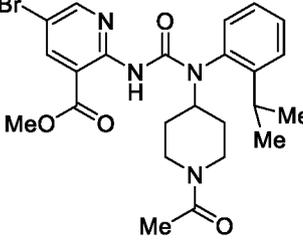
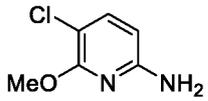
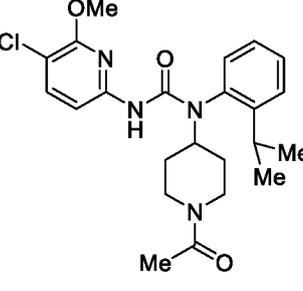
солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) Hex: EtOAc+10% MeOH \square EtOAc+10% MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (выход 61%). ЖХМС: $m/z=524,7, 526,7 [M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta=8,28 \sim 8,27$ (м, 1H), $7,56 \sim 7,25$ (м, 4H), $7,18 \sim 7,08$ (м, 1H), $6,62 \sim 6,13$ (м, 2H), $4,75 \sim 4,51$ (м, 2H), $3,75 \sim 3,66$ (м, 1H), $3,29 \sim 3,09$ (м, 2H), $2,66 \sim 2,52$ (м, 1H), $2,24 \sim 1,48$ (м, 6H), $1,32 \sim 1,15$ (м, 7H).

[0847] Следующие примеры получали аналогично примеру 129, но с замещением 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
130	 <i>Combi-Blocks</i>	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(пиразин-2-ил)мочевина	382,2 [M+H] ⁺
131	 <i>Combi-Blocks</i>	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(5-метилпиразин-2-ил)мочевина	396,2 [M+H] ⁺
132	 <i>Combi-Blocks</i>	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(5-(трифторметил)пиразин-	450,1 [M+H] ⁺

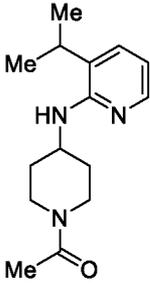
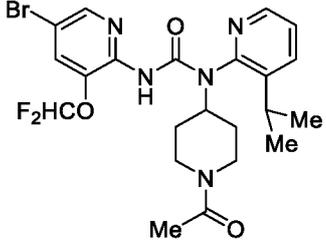
		2-ил)мочевина	
133	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	490,0, 492,0 [M+H] ⁺
134	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	433,1 435,1 [M+H] ⁺
135	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	449,0, 451,0 [M+H] ⁺
136	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-</p>	493,0, 495,0, 497,0 [M+H] ⁺

		хлорпиридин-2-ил)-1-(2- изопропилфенил)мочевина	
137	 <i>Combi-Blocks</i>	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3-бром-5- фторпиридин-2-ил)-1-(2- изопропилфенил)мочевина	477,0, 479,0 [M+H] ⁺
138	 <i>Combi-Blocks</i>	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3-бром-5- хлорпиридин-2-ил)-1-(2- изопропилфенил)мочевина	493,0, 495,0, 497,0 [M+H] ⁺
139	 <i>Combi-Blocks</i>	 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3-бром-5- (трифторметил)пиридин-2-ил)-1-(2- изопропилфенил)мочевина	527,0, 529,0 [M+H] ⁺
140	 <i>Combi-Blocks</i>	 487,0, 489,0 [M+H] ⁺	

		1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-формилпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина	
141	 <p>Промежуточный амин 100</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(3-(дифторметокси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	465,0 [M+H] ⁺
226	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>метил-2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)уреидо)-5-бромникотинат</p>	517,0, 519,0 [M+H] ⁺
230	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	445,1, 447,1 [M+H] ⁺

[0848] Следующие примеры получали аналогично примеру 129, но с замещением промежуточного амина 23 необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
--------	---------------	-----------	------------

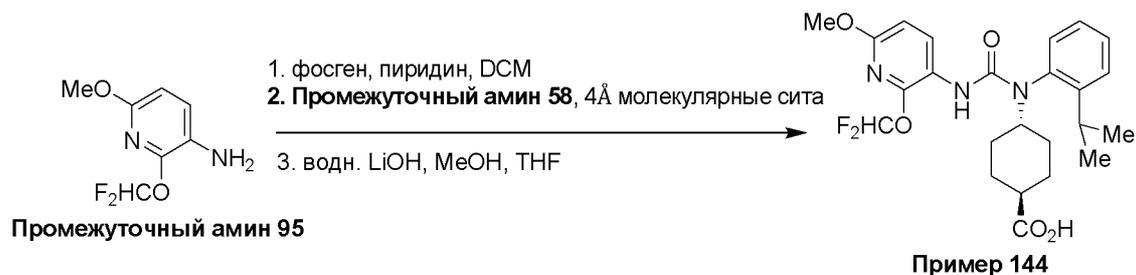
142	 <p>Промежуточный амин 74</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(3-изопропилпиридин-2-ил)мочевина</p>	526,0, 528,0 [M+H] ⁺
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

[0849] Пример 143: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)мочевины



[0850] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-метилпиридин-2-амин (1 эквив. *Enamine*) в безводном дихлорметане (0,095 М). К ней затем добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) порционно при 0°C в течение 5 мин и полученный раствор перемешивали при 0°C еще 30 мин. К этой смеси затем добавляли при 0°C промежуточный амин 23 (1 эквив.). Полученную смесь нагревали и перемешивали при к. т. в течение 24 ч и затем реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 57%). ЖХМС: *m/z*=395,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=7,93 ~ 7,87 (м, 2H), 7,61 ~ 7,48 (м, 3H), 7,40 ~ 7,34 (м, 1H), 7,26 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,62 ~ 4,52 (м, 2H), 4,01 ~ 3,96 (м, 1H), 3,27 ~ 3,05 (м, 2H), 2,73 ~ 2,65 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,22 ~ 2,16 (м, 1H), 2,06 (с, 1,5H, ротамер А), 2,02 (с, 1,5H, ротамер В), 1,87 ~ 1,39 (м, 2H), 1,32 ~ 1,08 (м, 7H).

[0851] Пример 144: Получение *транс*-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты

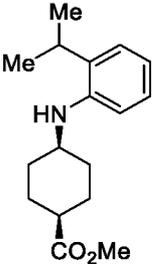
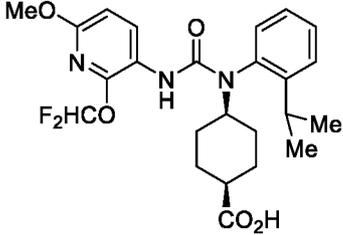
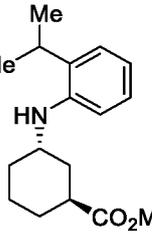
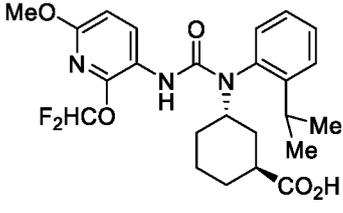
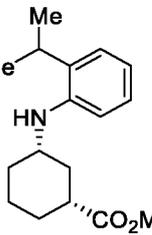
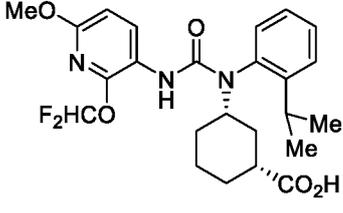


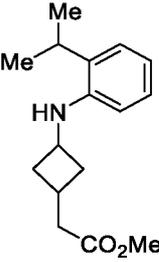
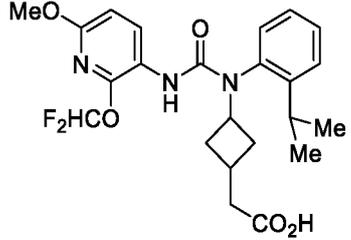
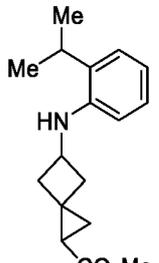
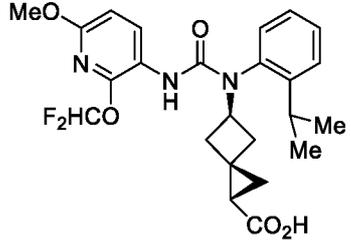
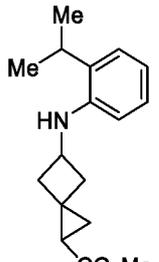
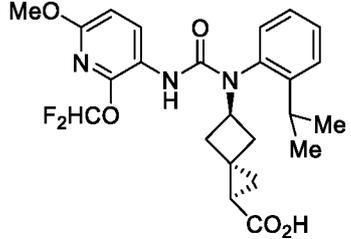
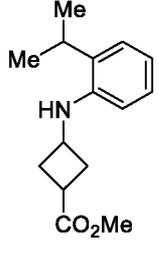
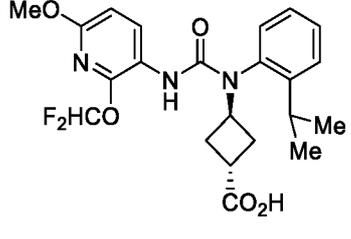
[0852] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 95 (1 эквив.) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,086 М). К ней затем по каплям добавляли фосген (15% вес/вес раствор в толуоле, 1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный хлорангидрид (2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)карбаминовой кислоты повторно поглощали в безводном дихлорметане (0,12 М). Этот раствор затем по каплям добавляли при к. т. к другой суспензии дихлорметана (0,12 М) промежуточного амина 58 (1 эквив.), пиридина (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и свежеактивированных молекулярных сит 4Å. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч, затем реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 7:3 (об./об.) Нех: EtOAc) получали *транс*-этил-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат в виде белой пены (выход 81%).

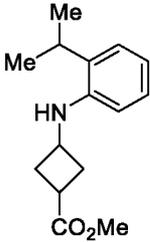
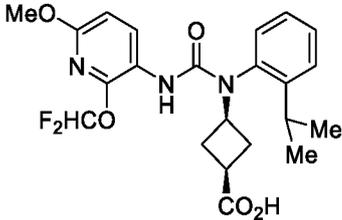
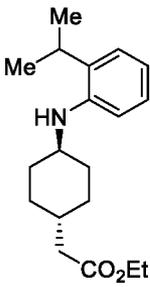
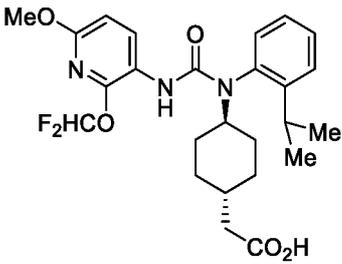
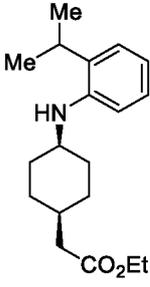
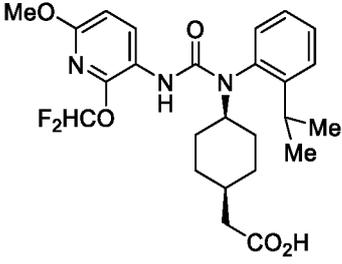
[0853] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли *транс*-этил-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в 1:1 (об./об.) растворе THF и метанола (0,11 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли гидроксид лития (1 М раствор в воде, 5 эквив.) и полученную смесь нагревали при 45°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь осторожно гасили HCl (1 М раствор в воде, 5 эквив.) и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (выход 92%). ЖХМС: $m/z=478,1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=8,08 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,56 ~ 7,49 (м, 2H), 7,36 (т, $J=72,9$ Гц, 1H), 7,35 (тд, $J=7,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,1$, 1,2 Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,30 ~ 4,21 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,22 (септ., $J=6,9$ Гц, 1H), 2,24 ~ 1,85 (м, 5H), 1,62 ~ 1,46 (м, 3H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,22 ~ 1,05 (м, 4H).

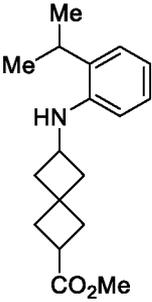
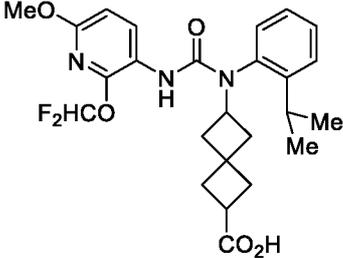
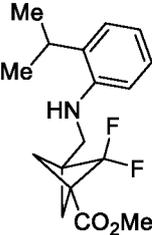
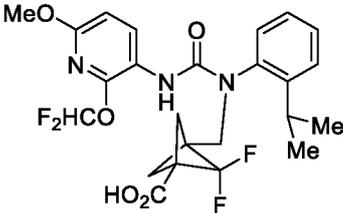
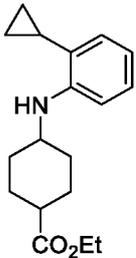
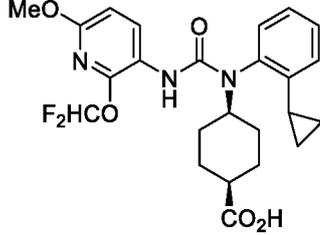
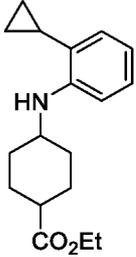
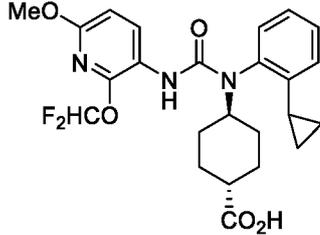
[0854] Следующие примеры получали аналогично примеру 144, но с замещением

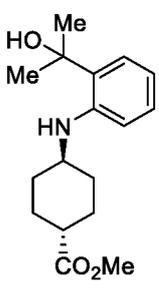
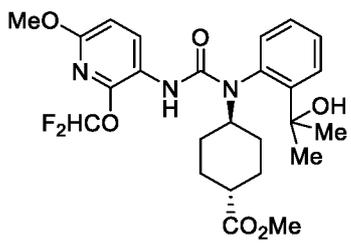
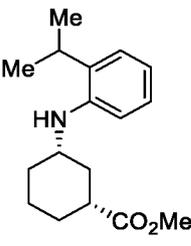
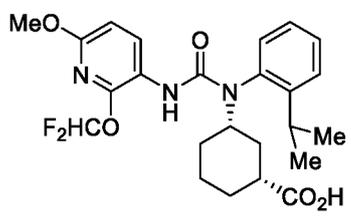
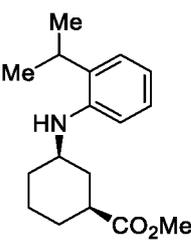
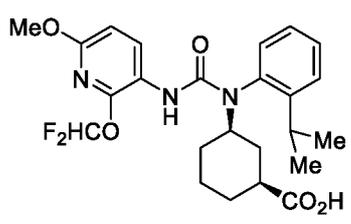
промежуточного амина 58 необходимым амином. В примере 277 стадию 2 исключали. В примере 284, примере 286 и примере 340 фосген (1,5 эквив.) на стадии 1 также замещали трифосгеном (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*).

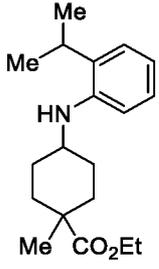
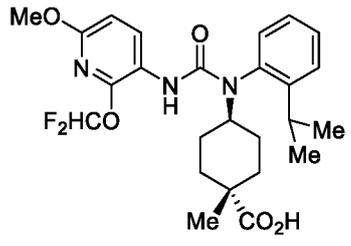
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
145	 <p data-bbox="355 808 587 891">Промежуточный амин 59</p>	 <p data-bbox="671 734 1230 936"><i>цис</i>-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	478,2 [M+H] ⁺
146	 <p data-bbox="355 1305 587 1388">Промежуточный амин 60</p>	 <p data-bbox="671 1234 1230 1435"><i>транс</i>-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	478,2 [M+H] ⁺
147	 <p data-bbox="355 1798 587 1881">Промежуточный амин 61</p>	 <p data-bbox="671 1731 1230 1933"><i>цис</i>-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	478,3 [M+H] ⁺

148	 <p>Промежуточный амин 62</p>	 <p>2-(3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	464,0 [M+H] ⁺
149	 <p>Промежуточный амин 65</p>	 <p><i>рацемическая</i>-(1<i>S</i>,3<i>r</i>,5<i>R</i>)-5-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)спиро[2.3]гексан-1-карбоновая кислота</p>	476,2 [M+H] ⁺
150	 <p>Промежуточный амин 65</p>	 <p><i>рацемическая</i>-(1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>R</i>)-5-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)спиро[2.3]гексан-1-карбоновая кислота</p>	476,2 [M+H] ⁺
151			450,2 [M+H] ⁺

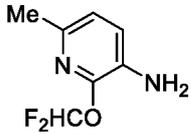
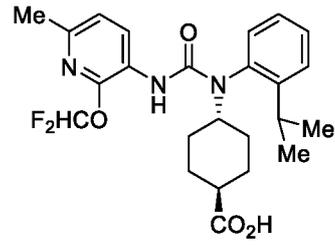
	Промежуточный амин 66	<i>транс</i> -3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоновая кислота	
152	 Промежуточный амин 66	 <i>цис</i> -3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоновая кислота	450,2 [M+H] ⁺
153	 Промежуточный амин 67	 2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)уксусная кислота	492,0 [M+H] ⁺
154	 Промежуточный амин 68	 2-((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)уксусная кислота	492,0 [M+H] ⁺

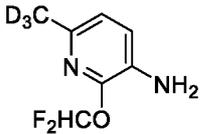
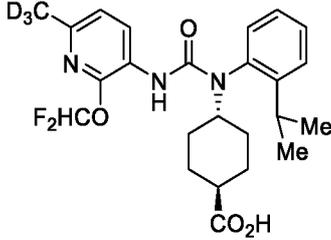
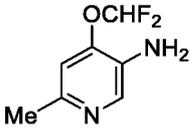
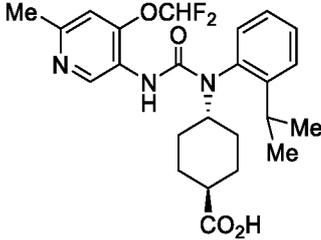
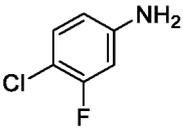
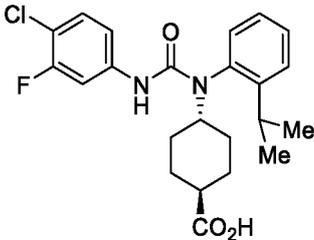
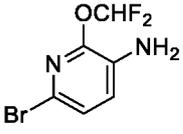
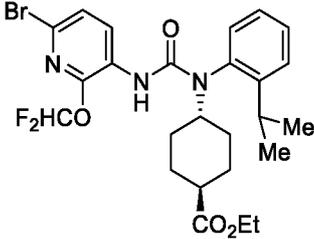
233	 <p>Промежуточный амин 124</p>	 <p>6-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>	489,8 [M+H] ⁺
234	 <p>Промежуточный амин 125</p>	 <p>3-((3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)-2,2-дифторбисцикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота</p>	511,8 [M+H] ⁺
274	 <p>Промежуточный амин 147</p>	 <p>(1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(1-(2-циклопропилфенил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	476,1 [M+H] ⁺
275	 <p>Промежуточный амин 147</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(1-(2-циклопропилфенил)-3-(2-</p>	476,1 [M+H] ⁺

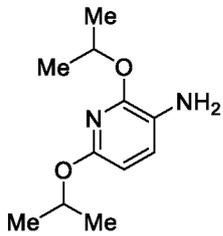
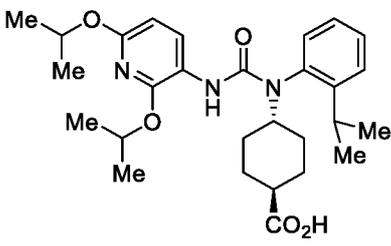
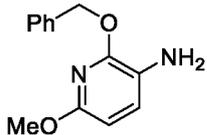
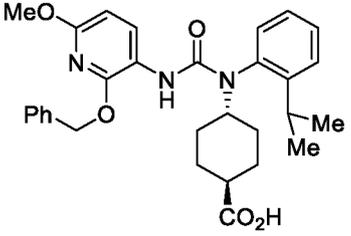
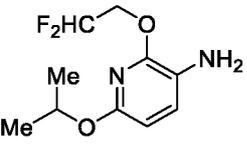
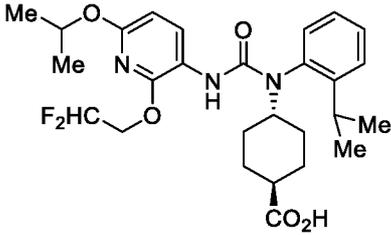
	й амин 147	(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота	
277	 <p>Промежуточный амин 149</p>	 <p>метил(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат</p>	490,0 [M-H ₂ O+H] ⁺
284	 <p>Промежуточный амин 152</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	478,2 [M+H] ⁺
286	 <p>Промежуточный амин 153</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>SR</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	478,2 [M+H] ⁺

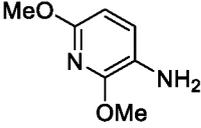
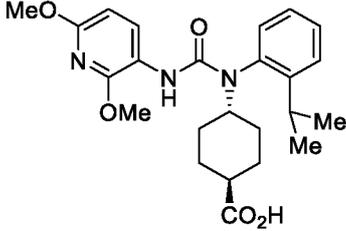
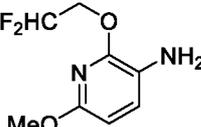
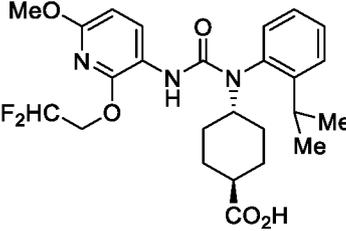
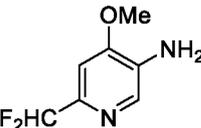
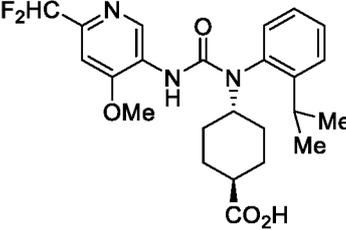
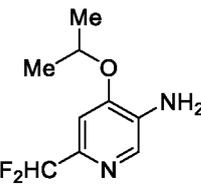
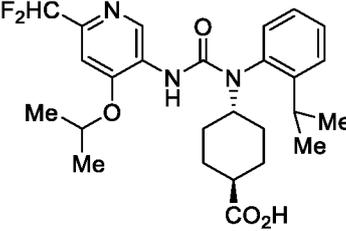
340	 <p>Промежуточный амин 161</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота</p>	492,3 [M+H] ⁺
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

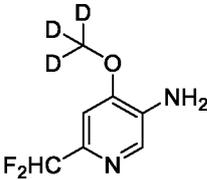
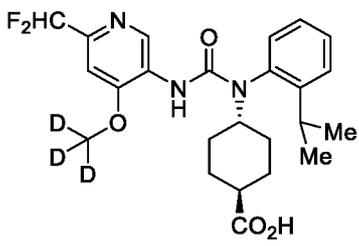
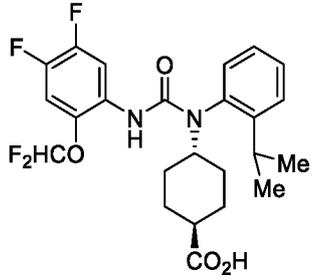
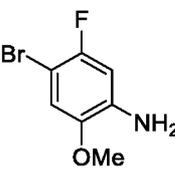
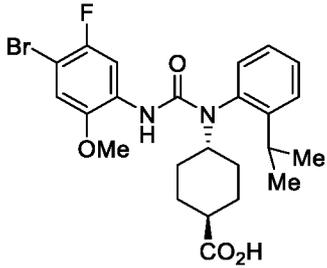
[0855] Следующие примеры получали аналогично примеру 144, но с замещением промежуточного амина 95 необходимым амином. В примере 157, примере 158, примере 288, примере 289, примере 294, примере 295, примере 296, примере 298, примере 299, примере 315, примере 316, примере 317, примере 318, примере 327, примере 328, примере 333, примере 334, примере 335, примере 336, примере 338 и примере 339 фосген (1,5 эквив.) также замещали трифосгеном (0,4 эквив. *Sigma-Aldrich*), а 4-(диметиламино)пиридин (0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) также был включен в качестве добавки на стадии 1. Кроме того, в примере 298, примере 315, примере 316, примере 327, примере 328 и примере 339 реакцию проводили при температуре образования флегмы для стадии 1. В примере 231 стадию 2 исключали.

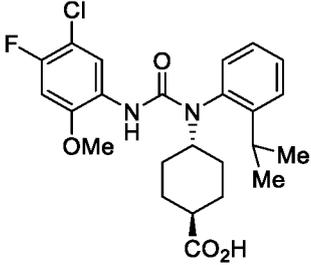
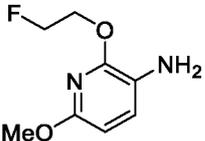
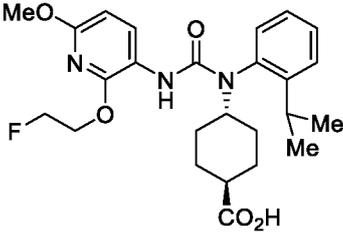
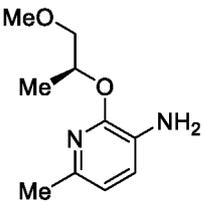
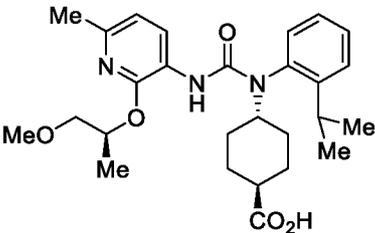
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
155	 <p>WO2019/234115</p>	 <p><i>транс</i>-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	462,2 [M+H] ⁺

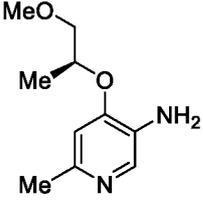
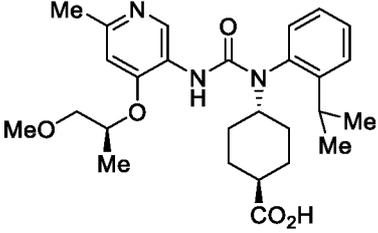
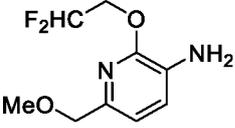
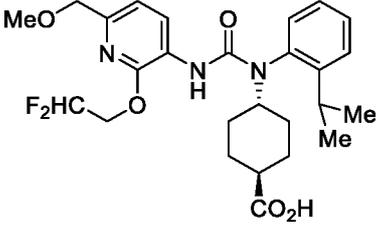
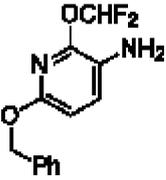
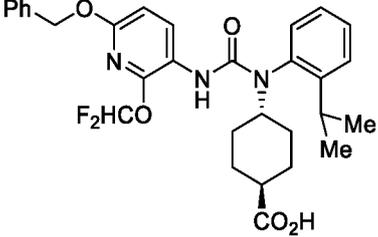
156	 <p>Промежуточный амин 114</p>	 <p><i>транс</i>-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	465,1 [M+H] ⁺
157	 <p>Промежуточный амин 98</p>	 <p><i>транс</i>-4-(3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	462,2 [M+H] ⁺
158	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p><i>транс</i>-4-(3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	433,2 [M+H] ⁺
231	 <p>Промежуточный амин 151</p>	 <p>этил(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-бром-2-</p>	554,0, 556,0 [M+H] ⁺

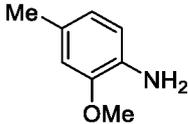
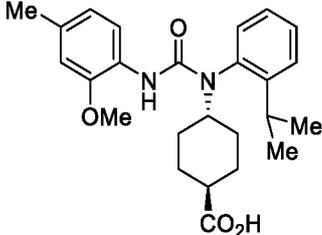
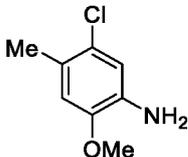
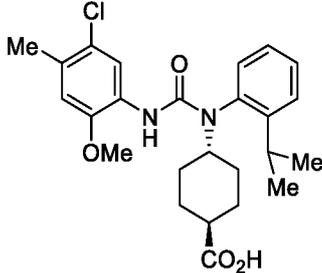
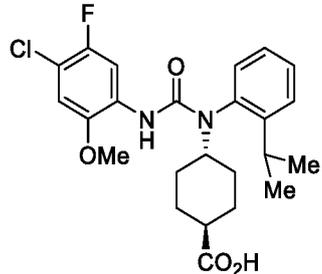
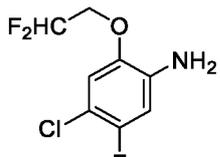
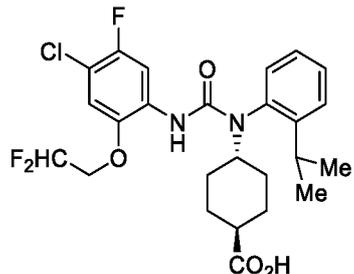
		(диформетокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат	
252	 <p>Промежуточный амин 136</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2,6-диизопропокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	497,9 [M+H] ⁺
253	 <p>Промежуточный амин 137</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(бензилокси)-6-метокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	517,9 [M+H] ⁺
259	 <p>Промежуточный амин 139</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(2,2-дифторэтокси)-6-изопропокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	519,8 [M+H] ⁺

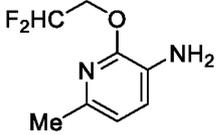
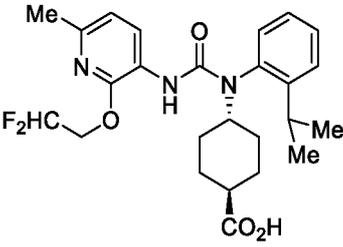
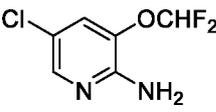
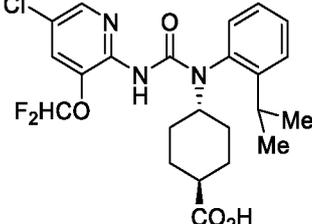
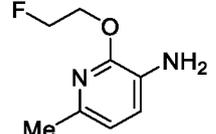
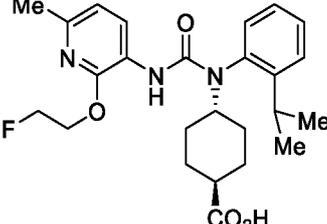
288	 <p>Ambeed</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	442,2 [M+H] ⁺
289	 <p>Промежуточный амин 107</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(2,2-дифторэтокс)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	492,2 [M+H] ⁺
294	 <p>Промежуточный амин 117</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-(диформетил)-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	462,2 [M+H] ⁺
295	 <p>Промежуточный амин 154</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-(диформетил)-4-изопропоксипиридин-3-ил)-1-(2-</p>	490,3 [M+H] ⁺

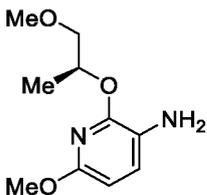
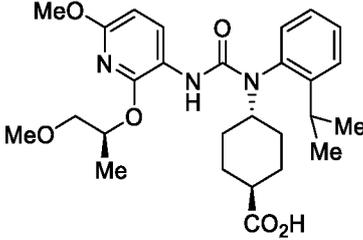
		<p>изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	
296	 <p>Промежуточный амин 155</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-(дифторметил)-4-(метокси- d₃)пиридин-3-ил)-1-(2- изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	<p>465,2 [M+H]⁺</p>
298	 <p>Промежуточный амин 101</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-4,5- дифторфенил)-1-(2- изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	<p>483,5 [M+H]⁺</p>
299	 <p>Ambeed</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)- 1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	<p>507,2 509,2 [M+H]⁺</p>

300	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	463,2 465,2 [M+H] ⁺
315	 <p>Промежуточный амин 164</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(2-фторэтокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	474,2 [M+H] ⁺
316	 <p>Промежуточный амин 166</p>	 <p><i>транс</i>-4-(1-(2-изопропилфенил)-3-(2-(((<i>S</i>))-1-метоксипропан-2-ил)окси)-6-метилпиридин-3-ил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	484,3 [M+H] ⁺

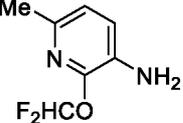
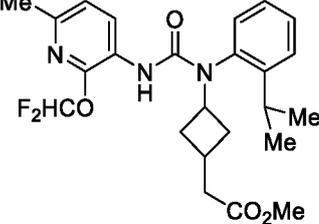
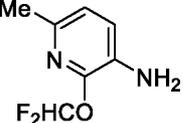
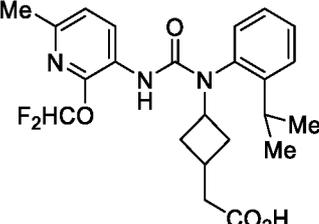
<p>317</p>	 <p>Промежуточный амин 167</p>	 <p><i>транс</i>-4-(1-(2-изопропилфенил)-3-(4-(((S)-1-метоксипропан-2-ил)окси))-6-метилпиридин-3-ил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>484,3 [M+H]⁺</p>
<p>318</p>	 <p>Промежуточный амин 168</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(2,2-дифторэтоксидиметил)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>506,2 [M+H]⁺</p>
<p>319</p>	 <p>Промежуточный амин 169</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-(бензилокси)-2-(диформетокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	<p>554,2 [M+H]⁺</p>

327	 <p><i>Combi-Blocks</i></p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(1-(2-изопропилфенил)-3-(2-метокси-4-метилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	425,5 [M+H] ⁺
328	 <p>Промежуточный амин 170</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	459,1, 461,1 [M+H] ⁺
333	 <p>Промежуточный амин 171</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(4-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	463,2, 465,2 [M+H] ⁺
334	 <p>Промежуточный амин 165</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(4-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-5-</p>	513,2, 515,2 [M+H] ⁺

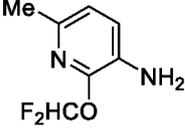
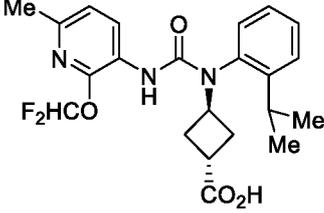
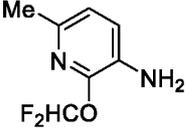
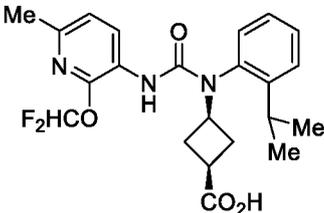
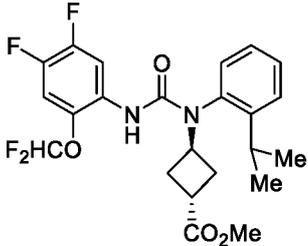
		фторфенил)-1-(2- изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота	
335	 <p>Промежуточный амин 163</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(2,2-дифторэтокс)-6- метилпиридин-3-ил)-1-(2- изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	476,3 [M+H] ⁺
336	 <p>Промежуточный амин 113</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(5-хлор-3- (дифлорметокси)пиридин-2-ил)-1-(2- изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	482,3, 484,3 [M+H] ⁺
338	 <p>Промежуточный амин 172</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(2-фторэтокс)-6-метилпиридин- 3-ил)-1-(2- изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1- карбоновая кислота</p>	458,2 [M+H] ⁺

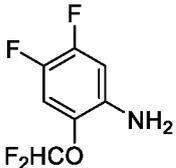
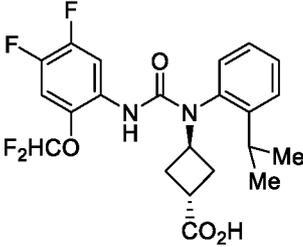
339	 <p>Промежуточный амин 173</p>	 <p><i>транс</i>-4-(1-(2-изопропилфенил)-3-(6-метокси-2-(((<i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	500,3 [M+H] ⁺
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

[0856] Следующие примеры получали аналогично примеру 148, но с замещением промежуточного амина 95 необходимым амином. В примере 159 стадию 2 исключали.

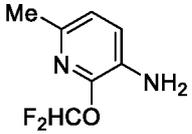
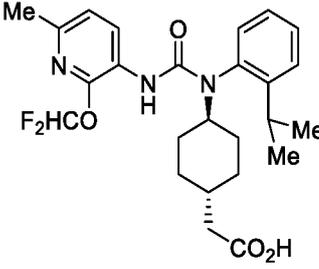
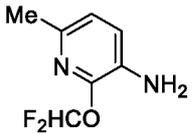
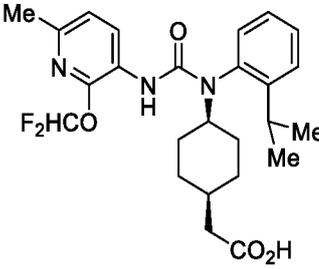
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
159	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>метил-2-(3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)ацетат</p>	462,1 [M+H] ⁺
160	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>2-(3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	448,0 [M+H] ⁺

[0857] Следующие примеры получали аналогично примеру 151 и примеру 152, но с замещением промежуточного амина 95 необходимым амином. В примере 163 стадию 2 исключали.

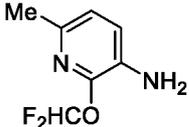
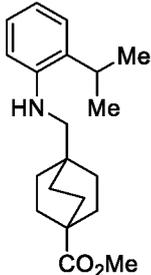
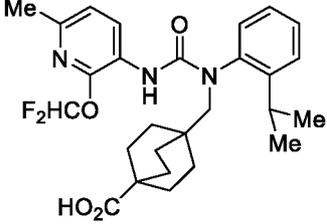
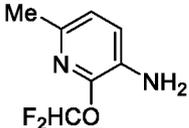
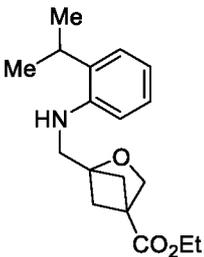
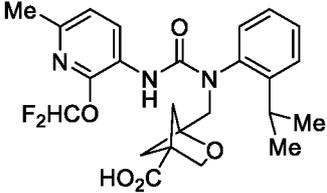
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
161	 <p>WO2019/234115</p>	 <p><i>транс</i>-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	434,1 [M+H] ⁺
162	 <p>WO2019/234115</p>	 <p><i>цис</i>-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	434,1 [M+H] ⁺
163	 <p>Промежуточный амин 101</p>	 <p>метил(1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-4,5-дифторфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоксилат</p>	469,0 [M+H] ⁺

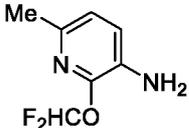
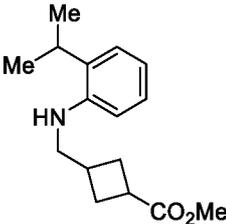
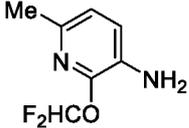
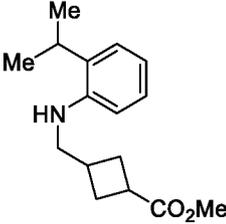
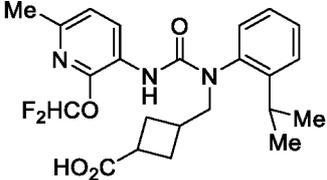
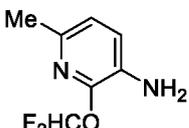
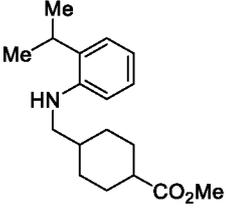
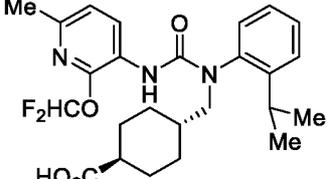
164	 <p>Промежуточный амин 101</p>	 <p><i>транс</i>-3-(3-(2-(дифторметокси)-4,5-дифторфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	455,0 [M+H] ⁺
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

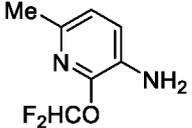
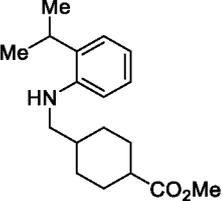
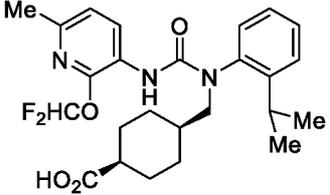
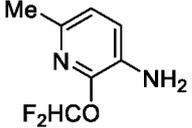
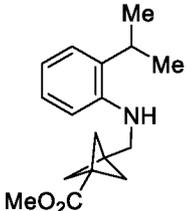
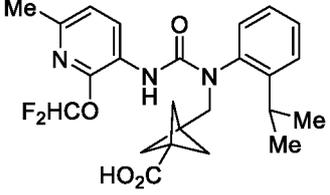
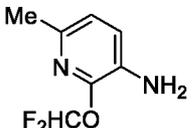
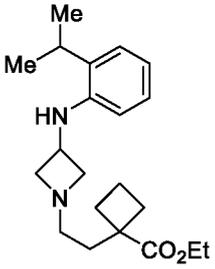
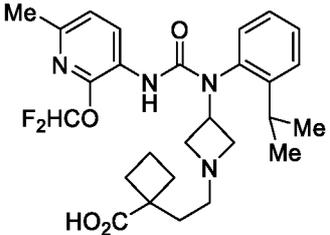
[0858] Следующие примеры получали аналогично примеру 153 и примеру 154, но с замещением промежуточного амина 95 необходимым амином.

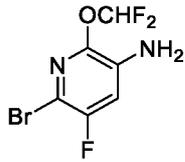
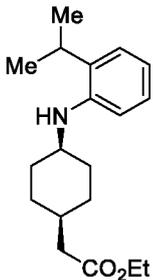
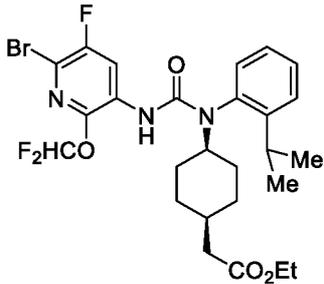
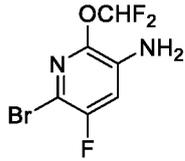
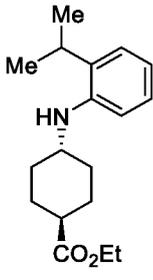
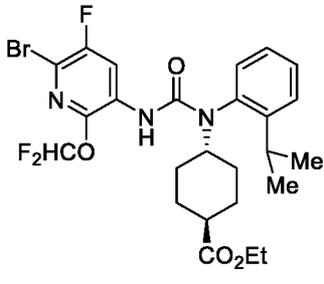
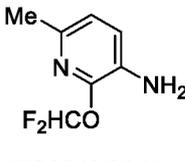
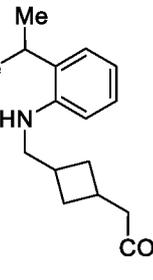
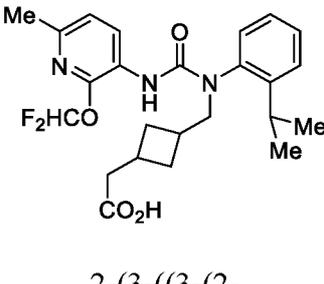
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
165	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)уксусная кислота</p>	476,1 [M+H] ⁺
166	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>2-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)уксусная кислота</p>	476,1 [M+H] ⁺

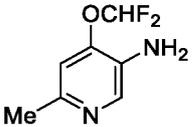
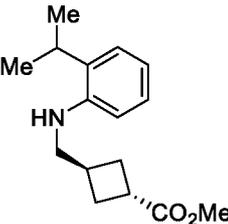
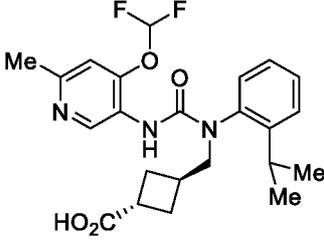
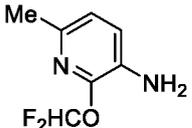
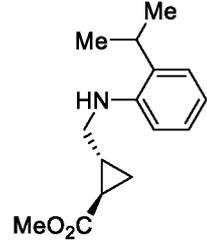
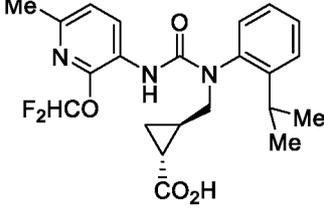
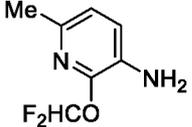
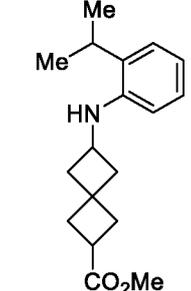
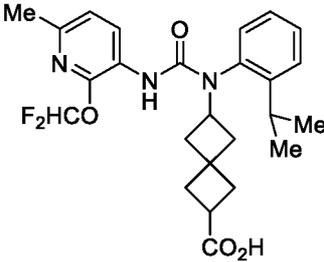
[0859] Следующие примеры получали аналогично примеру 144, но с замещением промежуточного амина 95 необходимым исходным амином 1, а промежуточного амина 58 необходимым исходным амином 2. В примере 169, примере 219 и примере 220 стадию 2 исключали. В примере 285, примере 287, примере 305, примере 307, примере 308, примере 309, примере 329, примере 330, примере 331 и примере 332 фосген (1,5 эквив.) на стадии 1 также замещали трифосгеном (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*). Кроме того, для примера 308 и примера 309 реакцию проводили при 50°C в течение 5 дней на стадии 2. В примере 301, примере 302, примере 303, примере 304 и примере 337 фосген (1,5 эквив.) также замещали трифосгеном (0,4 эквив. *Sigma-Aldrich*), 4-(диметиламино)пиридин (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) также был включен в качестве добавки, и реакцию также проводили при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч на стадии 1.

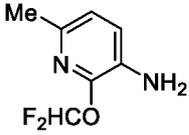
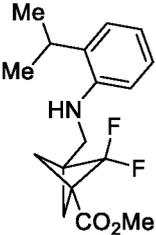
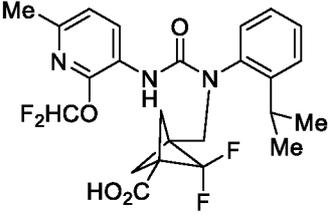
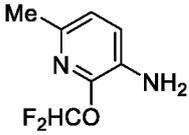
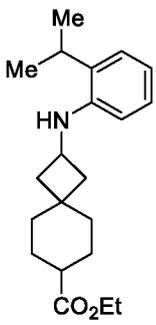
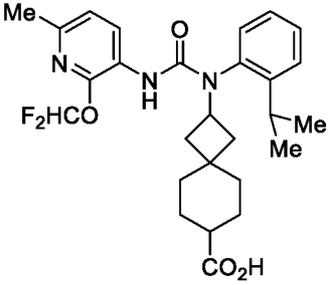
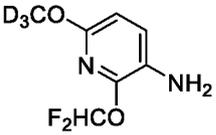
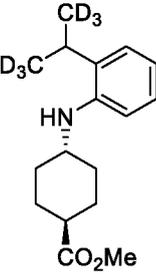
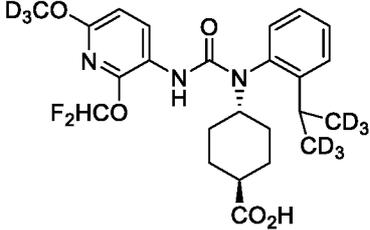
Пример	Исходный амин 1	Исходный амин 2	Структура	ЖХМС (m/z)
167	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 51</p>	 <p>4-(((3-(2-(difluорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота</p>	502,1 [M+H] ⁺
168	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 52</p>	 <p>1-(((3-(2-(difluорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновая кислота</p>	476,0 [M+H] ⁺

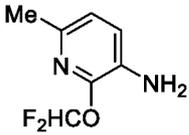
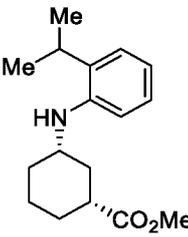
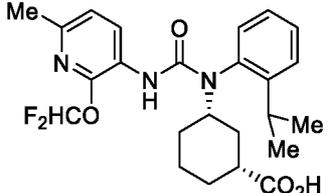
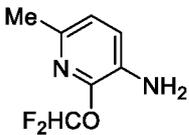
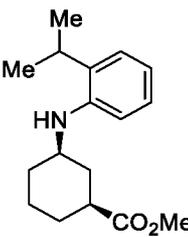
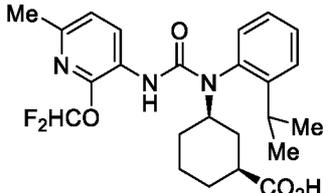
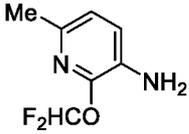
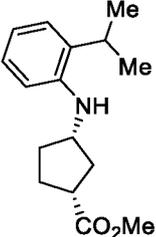
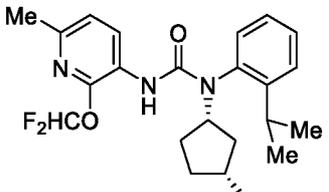
169	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 63</p>	 <p>метил-3-((3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)циклобутан-1-карбоксилат</p>	462,1 [M+H] ⁺
170	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 63</p>	 <p>3-((3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	448,1 [M+H] ⁺
171	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 64</p>	 <p><i>транс</i>-4-((3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	476,1 [M+H] ⁺

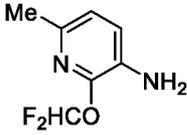
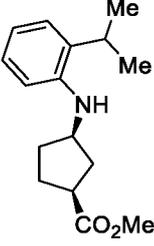
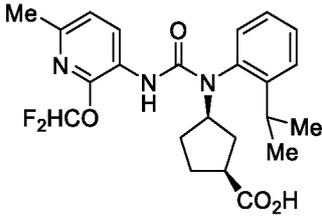
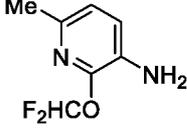
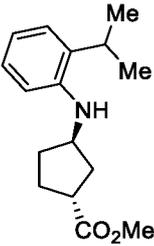
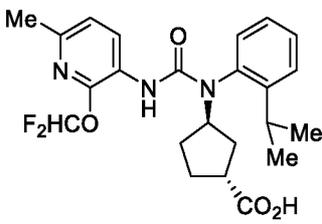
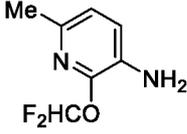
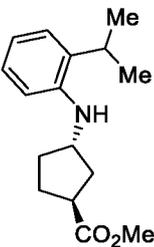
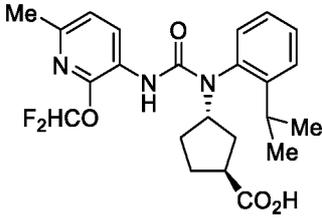
172	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 64</p>	 <p><i>цис</i>-4-((3-(2-(difluорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	476,1 [M+H] ⁺
173	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 73</p>	 <p>3-((3-(2-(difлуорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота</p>	460,0 [M+H] ⁺
174	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 94</p>	 <p>1-(2-(3-(3-(2-(difлуорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)азетидин-1-ил)этил)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	517,2 [M+H] ⁺

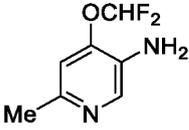
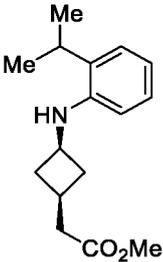
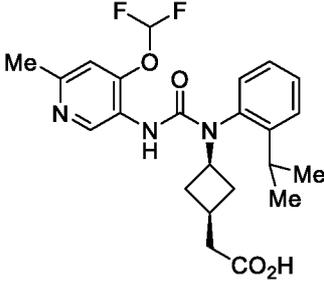
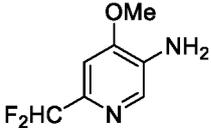
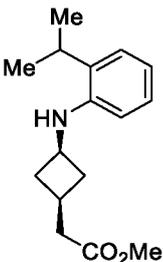
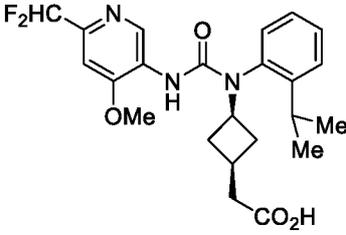
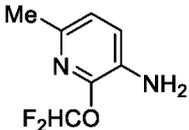
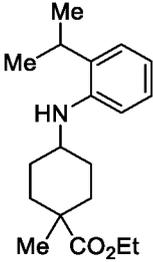
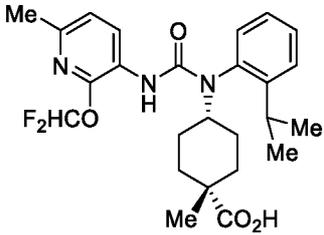
219	 <p>Промежуточный амин 120</p>	 <p>Промежуточный амин 68</p>	 <p>этил-2-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(3-(6-бром-2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)ацетат</p>	586,0, 588,0 [M+H] ⁺
220	 <p>Промежуточный амин 120</p>	 <p>Промежуточный амин 58</p>	 <p>этил(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-бром-2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат</p>	572,0, 584,0 [M+H] ⁺
224	 <p>Промежуточный амин 121</p> <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 121</p>	 <p>2-(3-((3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)циклобутил)уксусная кислота</p>	462,1 [M+H] ⁺

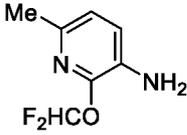
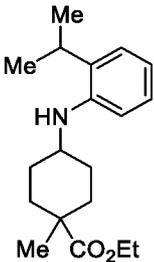
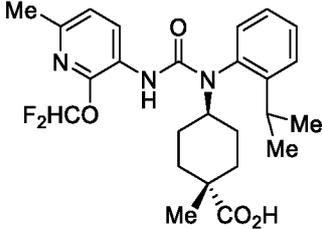
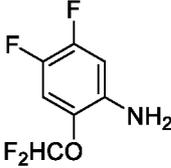
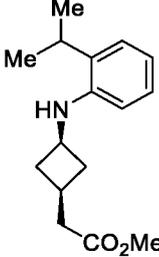
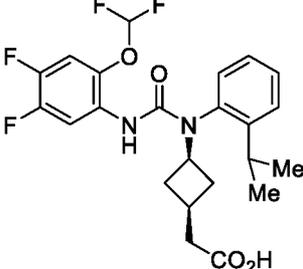
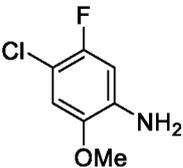
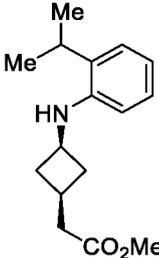
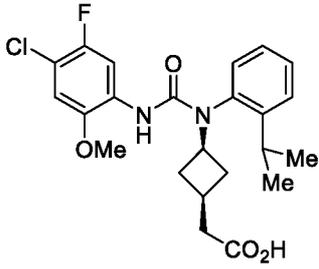
227	 <p>Промежуточный амин 98</p>	 <p>Промежуточный амин 122</p>	 <p>448,2 [M+H]⁺</p> <p>(1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-((3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>
228	 <p>WO2019/234115</p> <p>Промежуточный амин 123</p>	 <p>Промежуточный амин 123</p>	 <p>434,1 [M+H]⁺</p> <p><i>рацемическая</i>-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-((3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота</p>
229	 <p>WO2019/234115</p> <p>Промежуточный амин 124</p>	 <p>Промежуточный амин 124</p>	 <p>474,1 [M+H]⁺</p> <p>6-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота</p>

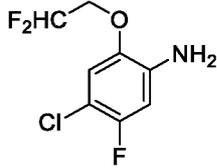
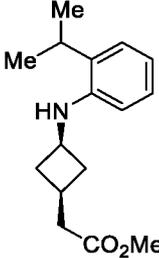
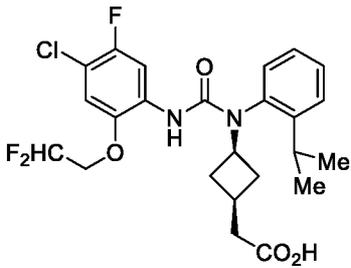
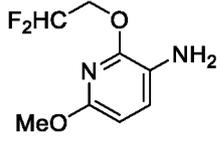
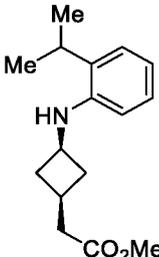
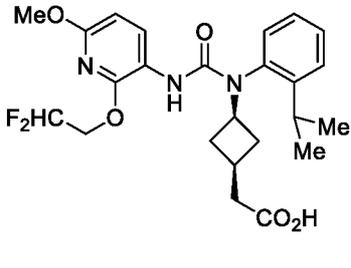
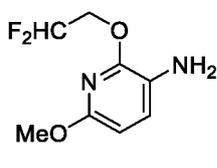
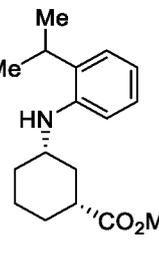
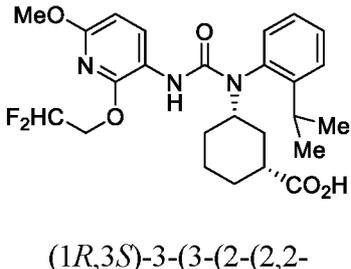
235	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 125</p>	 <p>495,8 [M+H]⁺</p>
249	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 131</p>	 <p>501,8 [M+H]⁺</p>
262	 <p>Промежуточный амин 142</p>	 <p>Промежуточный амин 143</p>	 <p>486,9 [M+H]⁺</p>

			ан-1-карбоновая кислота	
285	 WO2019/234115	 Промежуточный амин 152	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(2-(difторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота	462,2 [M+H] ⁺
287	 WO2019/234115	 Промежуточный амин 153	 (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-(2-(difторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота	462,2 [M+H] ⁺
301	 WO2019/234115	 Промежуточный амин 156	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(2-(difторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклопентан-1-карбоновая кислота	448,2 [M+H] ⁺

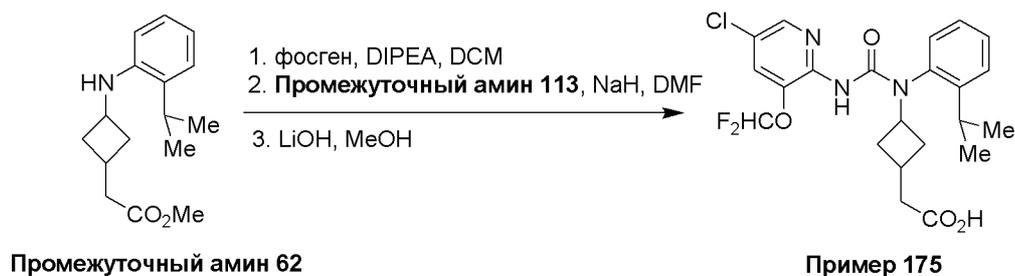
			кислота	
302	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 157</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-(2-(difluорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклопентан-1-карбоновая кислота</p>	448,2 [M+H] ⁺
303	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 158</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(3-(2-(difлуорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклопентан-1-карбоновая кислота</p>	448,2 [M+H] ⁺
304	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 159</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(2-(difлуорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклопентан-1-карбоновая кислота</p>	448,2 [M+H] ⁺

			кислота	
305	 <p>Промежуточный амин 98</p>	 <p>Промежуточный амин 160</p>	 <p>2-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	448,2 [M+H] ⁺
307	 <p>Промежуточный амин 117</p>	 <p>Промежуточный амин 160</p>	 <p>2-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(6-(дифторметил)-4-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	448,3 [M+H] ⁺
308	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 161</p>	 <p>(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота</p>	476,4 [M+H] ⁺

309	 <p>WO2019/234115</p>	 <p>Промежуточный амин 161</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(difлуорметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота</p>	476,4 [M+H] ⁺
329	 <p>Промежуточный амин 101</p>	 <p>Промежуточный амин 160</p>	 <p>2-(((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(3-(2-(difлуорметокси)-4,5-дифлуорфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	469,2 [M+H] ⁺
330	 <p>Промежуточный амин 171</p>	 <p>Промежуточный амин 160</p>	 <p>2-(((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(3-(4-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	449,2 451,2 [M+H] ⁺

331	 <p>Промежуточный амин 165</p>	 <p>Промежуточный амин 160</p>	 <p>2-((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(3-(4-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	499,2 501,2 [M+H] ⁺
332	 <p>Промежуточный амин 107</p>	 <p>Промежуточный амин 160</p>	 <p>2-((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(2-(2,2-дифторэтокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	478,2 [M+H] ⁺
337	 <p>Промежуточный амин 107</p>	 <p>Промежуточный амин 152</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(2-(2,2-дифторэтокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	492,2 [M+H] ⁺

[0860] Пример 175: Получение 2-(3-(3-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусной кислоты

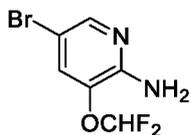
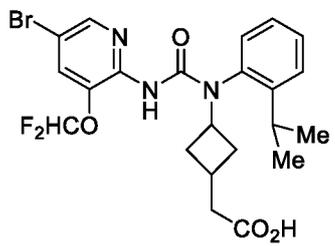


[0861] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 62 (1 эквив.) и N, N-диизопропилэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,083 M). К ней затем по каплям добавляли фосген (15% вес/вес раствор в толуоле, 1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток разделяли между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли, дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием полученного таким образом фильтрата в вакууме получали неочищенный метил-2-(3-((хлоркарбонил)(2-изопропилфенил)амино)циклобутил)ацетат в виде рыжеватого твердого вещества. В отдельной сухой круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный амин 113 (1,1 эквив.) в DMF (0,17 M). К ней затем быстро добавляли гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 1,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин с получением желто-оранжевого раствора. В заключение его по каплям добавляли при к. т. к DMF раствору (0,17 M) неочищенного метил-2-(3-((хлоркарбонил)(2-изопропилфенил)амино)циклобутил)ацетата, полученного выше. Полученную таким образом реакцию смесь перемешивали при к. т. еще в течение 10 мин, затем ее осторожно гасили насыщенным водн. NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали метил-2-(3-(3-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)ацетат в виде белой пены (выход 58%).

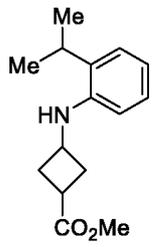
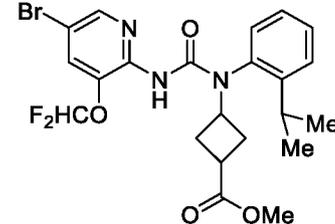
[0862] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил-2-(3-(3-(5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)ацетат (1 эквив.) предыдущей стадии в метаноле (0,1 M). К этому бесцветному раствору затем добавляли гидроксид лития (1 M раствор в воде, 7 эквив.) и полученную смесь нагревали при 45°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь осторожно гасили HCl (1 M раствор в воде, 7 эквив.) и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и солевым

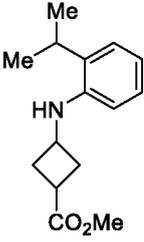
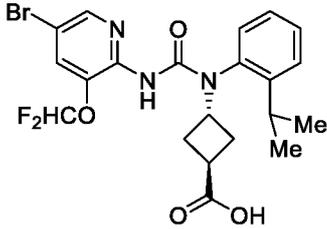
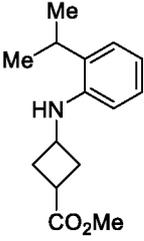
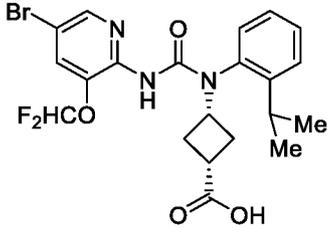
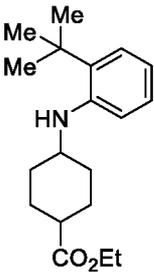
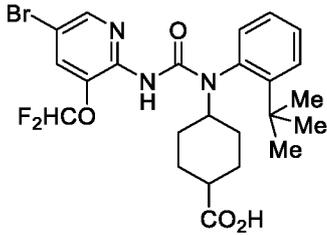
раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде белой пены (выход 96%). ЖХМС: $m/z=468,0, 470,0 [M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6): $\delta=11,98$ (с, 1H), $8,27 \sim 8,26$ (м, 1H), $7,75$ (ушир. с, 1H), $7,49 \sim 7,28$ (м, 4H), $7,18$ (т, $J=7,1$ Гц, 1H), $7,10$ (т, $J=74,0$ Гц, 0,5H, диастереомер А), $7,09$ (т, $J=74,0$ Гц, 0,5H, диастереомер В), $4,92 \sim 4,80$ (м, 0,5H, диастереомер А), $4,62 \sim 4,50$ (м, 0,5H, диастереомер В), $3,07 \sim 2,96$ (м, 1H), $2,45 \sim 2,06$ (м, 5H), $2,00 \sim 1,45$ (м, 3H), $1,35 \sim 1,10$ (м, 5H).

[0863] Следующий пример получали аналогично примеру 175, но с замещением промежуточного амина 113 необходимым амином.

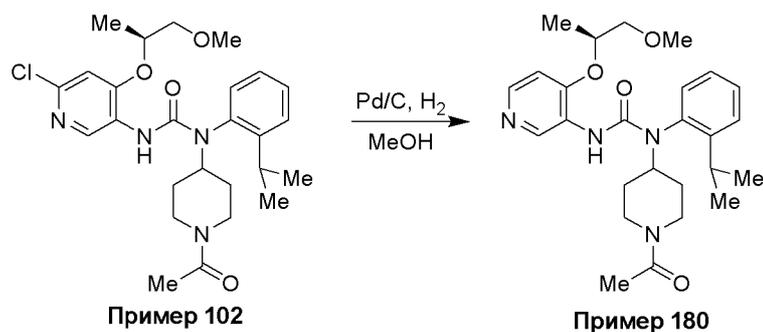
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
176	 <p><i>AstaTech</i></p>	 <p>2-(3-(3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	512,0, 514,0 [M+H] ⁺

[0864] Следующие примеры получали аналогично примеру 176, но с замещением промежуточного амина 62 необходимым амином. В случае примера 177 стадию 2 исключали.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
177	 <p>Промежуточный амин 66</p>	 <p>метил-3-(3-(3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоксилат</p>	511,9, 513,9 [M+H] ⁺

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
178	 <p>Промежуточный амин 66</p>	 <p>(1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	498,0, 500,0 [M+H] ⁺
179	 <p>Промежуточный амин 66</p>	 <p>(1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	498,0, 500,0 [M+H] ⁺
273	 <p>Промежуточный амин 146</p>	 <p>4-(3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-(трет-бутил)фенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	540,0, 542,0 [M+H] ⁺

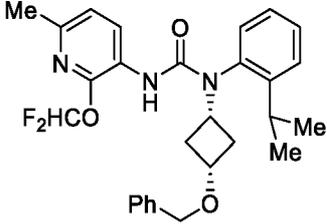
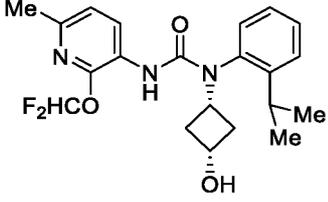
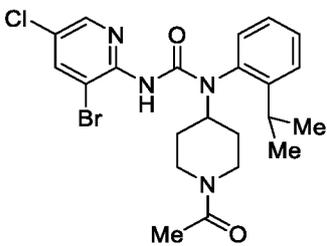
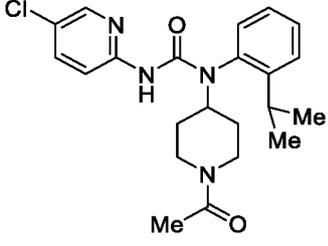
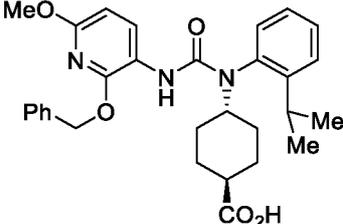
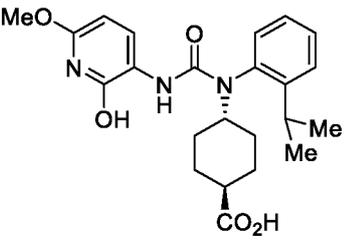
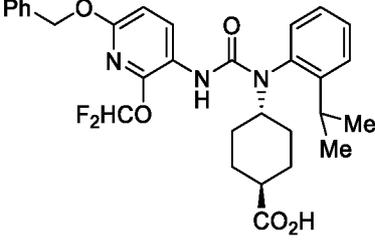
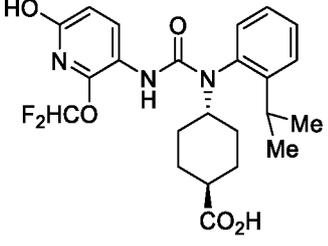
[0865] Пример 180: Получение (S)-1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(2-изопропилфенил)-3-(4-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)мочевины



[0866] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 102 (1 эквив.) в метаноле (0,038 М). Полученный бесцветный раствор затем дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, после чего быстро добавляли палладий (10% вес/вес на активированном угле, сухой, 0,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией. Полученную черную суспензию затем подповерхностно продували водородом в течение 10 мин, после чего перемешивали в статической атмосфере водорода (поддерживаемой с помощью баллона) при к. т. в течение 16 ч. Реакцию последовательно гасили дихлорметаном и фильтровали через слой целита, смоченного дихлорметаном. Нерастворимые вещества дополнительно промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 1:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали указанное в заголовке соединения в виде белой пены (выход 64%). ЖХМС: $m/z=469,0$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ=9,25 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,63 ~ 7,52 (м, 2H), 7,41 ~ 7,22 (м, 2H), 6,99 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,61 ~ 4,45 (м, 3H), 3,85 ~ 3,75 (м, 1H), 3,18 ~ 3,08 (м, 6H), 2,98 ~ 2,86 (м, 1H), 2,61 ~ 2,53 (м, 2H), 2,10 ~ 1,95 (м, 1H), 1,95 (с, 1,5H, ротамер А), 1,92 (с, 1,5H, ротамер В), 1,83 ~ 1,75 (м, 1H), 1,24 ~ 1,04 (м, 7H), 0,91 ~ 0,87 (м, 3H).

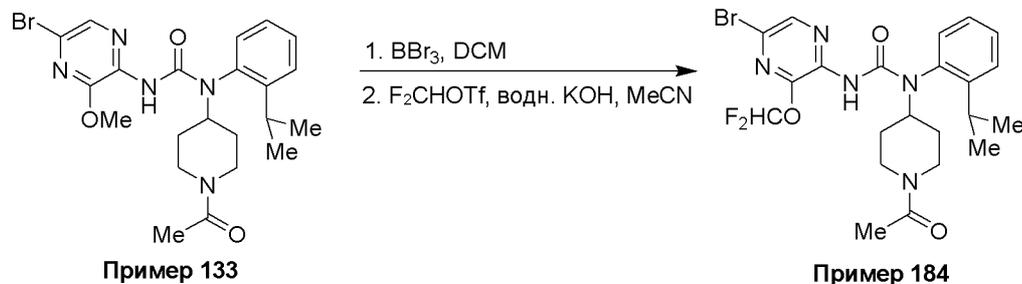
[0867] Следующие примеры получали аналогично примеру 180, но с замещением соединения примера 102 необходимым исходным материалом. В случае примера 183 вместо перемешивания при к. т. в течение 16 ч реакцию останавливали через 20 мин.

Пример	Исходный материал	Структура	ЖХМС С (m/z)
181	<p style="text-align: center;">Пример 23</p>	<p style="text-align: center;">3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-</p>	406,1 [M+H] ⁺

		гидроксициклобутил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина	
182	 <p>Пример 24</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-гидроксициклобутил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	406,1 [M+H] ⁺
183	 <p>Пример 138</p>	 <p>1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	415,1, 417,1 [M+H] ⁺
254	 <p>Пример 253</p>	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-гидрокси-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	427,8 [M+H] ⁺
320			464,5 [M+H] ⁺

	Пример 319	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-гидроксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота	
--	-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

[0868] Пример 184: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-(дифторметокси)пиазин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

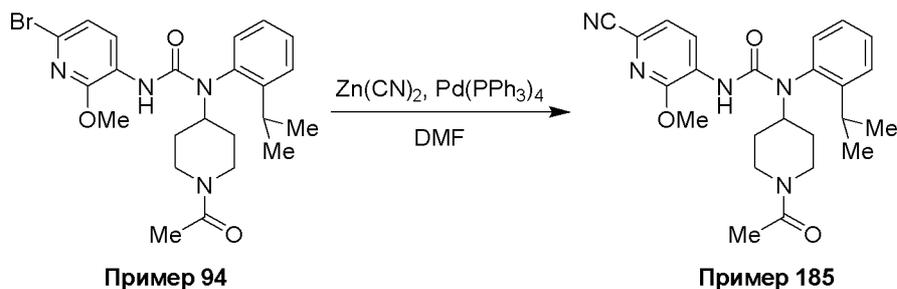


[0869] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 133 (1 эквив.) в дихлорметане (0,05 М). К полученному бесцветному раствору затем по каплям добавляли трибромид бора (1 М раствор в DCM, 1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 5 мин и реакционный сосуд нагревали при 40°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь дополнительно разводили дихлорметаном и осторожно гасили капельным добавлением насыщенного водн. NaHCO₃. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) с получением 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-гидроксипиазин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины в виде белой пены (выход 38%).

[0870] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-бром-3-гидроксипиазин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевину (1 эквив.) предыдущей стадии и гидроксид калия (12 эквив. *Alfa Aesar*) в 1:1 (об./об.) растворе воды и ацетонитрила (0,18 М). Полученный раствор охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли дифторметилтрифлат (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 1 мин. Реакционную смесь сначала перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем при к. т. в течение 10 мин, во время которых наблюдали незначительную экзотерму. Реакцию осторожно гасили добавлением воды, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN+0,1%

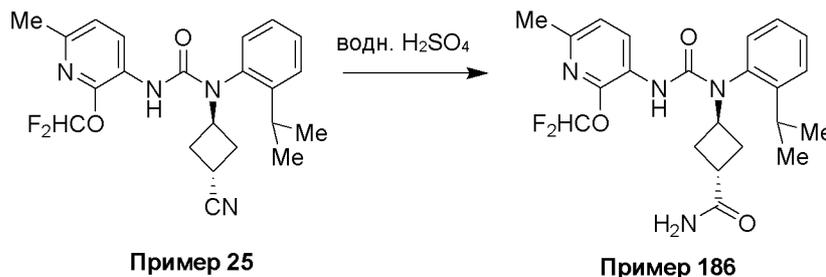
муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (выход 16%). ЖХМС: $m/z=526,0, 528,0 [M+H]^+$; 1H ЯМР (DMCO- d_6): $\delta=8,43$ (с, 1H), 7,93 (ушир. с, 1H), 7,56 (т, $J=71,1$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,47 ~ 4,32 (м, 2H), 3,88 ~ 3,78 (м, 1H), 3,20 ~ 3,03 (м, 2H), 2,60 ~ 2,54 (м, 1H), 2,06 ~ 1,88 (м, 4H), 1,77 ~ 1,66 (м, 1H), 1,62 ~ 1,06 (м, 8H).

[0871] Пример 185: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(6-циано-2-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



[0872] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащённом магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли соединение примера 94 (1 эквив.) и цианид цинка (5 эквив. *Alfa Aesar*) в DMF (0,04 M). Полученную смесь затем дезоксигенировали с помощью подповерхностного продувания N_2 в течение 10 мин. В заключение тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) быстро добавляли одной порцией и реакционный сосуд плотно герметически закрывали и нагревали при $110^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., гасили водой и экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H_2O : MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 73%). ЖХМС: $m/z=435,9 [M+H]^+$; 1H ЯМР (DMCO- d_6): $\delta=8,49$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,65 ~ 7,53 (м, 3H), 7,40 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=7,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,49 ~ 4,45 (м, 2H), 3,89 ~ 3,78 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,16 ~ 2,95 (м, 2H), 2,74 ~ 2,50 (м, 2H), 2,06 ~ 2,00 (м, 1H), 1,95 (с, 1,5H, ротамер А), 1,92 (с, 1,5H, ротамер В), 1,79 ~ 1,75 (м, 1H), 1,59 ~ 1,33 (м, 1H), 1,24 ~ 1,04 (м, 6H).

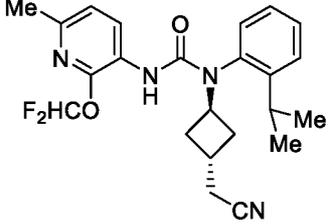
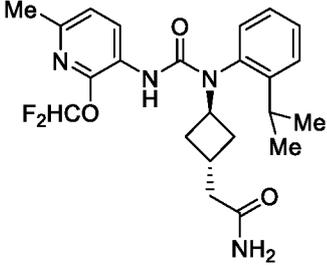
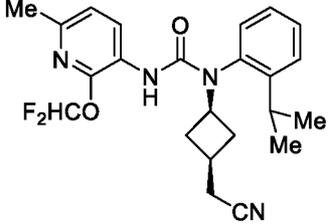
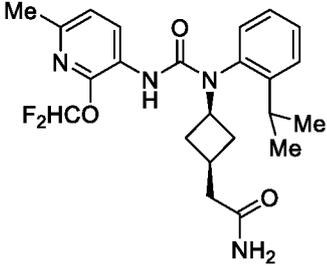
[0873] Пример 186: Получение (1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоксамид



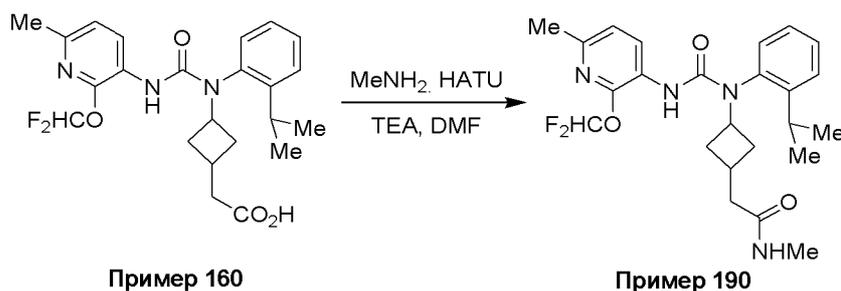
[0874] В стеклянном реакционном сосуде, оснащённом магнитной мешалкой, объединяли соединение примера 25 (1 эквив.) с влажной серной кислотой (530 эквив. *Fisher Scientific*). Полученную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем осторожно гасили льдом и твёрдым карбонатом натрия. Полученный остаток затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путём очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 4:1 (об./об.) Hex: EtOAc → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твёрдого вещества (выход 44%). ЖХМС: $m/z=433,1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ=8,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,60 ~ 7,49 (м, 2H), 7,46 (т, $J=72,6$ Гц, 1H), 7,39 (тд, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=7,7$, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,78 ~ 4,66 (м, 1H), 2,96 (септ., $J=7,0$ Гц, 1H), 2,66 ~ 2,57 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,28 ~ 2,18 (м, 2H), 1,89 (к, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,22 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

[0875] Следующие примеры получали аналогично примеру 186, но с замещением соединения примера 25 необходимым исходным нитрилом.

Пример	Исходный нитрил	Структура	ЖХМС (m/z)
187	<p style="text-align: center;">Пример 26</p>	<p style="text-align: center;">(1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутан-1-карбоксамид</p>	<p style="text-align: center;">4 33,1 [M+H]⁺</p>

188	 <p style="text-align: center;">Пример 27</p>	 <p style="text-align: center;">2-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)ацетамид</p>	447,1 [M+H] ⁺
189	 <p style="text-align: center;">Пример 28</p>	 <p style="text-align: center;">2-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)ацетамид</p>	447,1 [M+H] ⁺

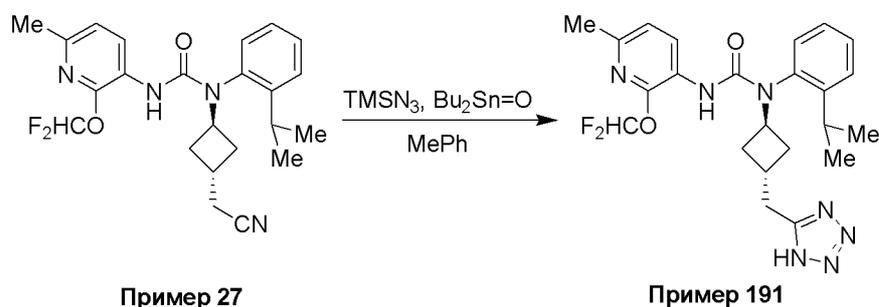
[0876] Пример 190: Получение 2-(3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)-N-метилацетамида



[0877] В стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой, объединяли соединение примера 160 (1 эквив.), метиламин (1,2 эквив. 4 М раствор в метаноле, *Sigma-Aldrich*) и триэтиламин (3,3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,10 М). К этому раствору затем быстро добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (1,3 эквив. *Chem-Impex*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь затем разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические

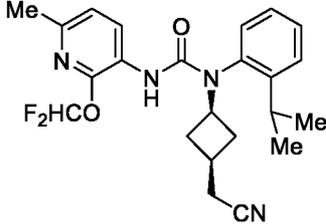
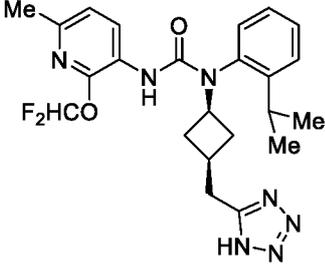
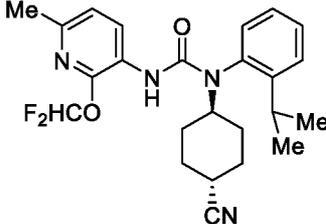
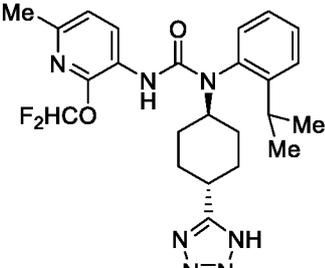
экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: 10:1 (об./об.) Hex : EtOAc \rightarrow EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 72%). ЖХМС: $m/z=461,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMCO-d_6): $\delta=8,30 \sim 8,25$ (м, 1H), 7,75 \sim 7,21 (м, 6H), 7,05 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,37 (с, 0,55H, диастереомер А), 6,36 (с, 0,45H, диастереомер В), 5,00 \sim 4,87 (с, 0,55H, диастереомер А), 4,72 \sim 4,59 (м, 0,45H, диастереомер В), 3,00 \sim 2,89 (м, 1H), 2,54 (д, $J=4,5$ Гц, 1,65H, диастереомер А), 2,48 (д, $J=4,5$ Гц, 1,35H, диастереомер В), 2,35 \sim 2,07 (м, 7H), 2,00 \sim 1,80 (м, 2H), 1,58 \sim 1,18 (м, 4H), 1,10 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

[0878] Пример 191: Получение 1-((1*r*,3*r*)-3-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)циклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

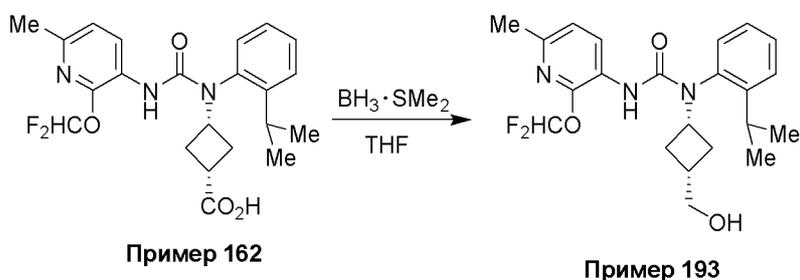


[0879] В стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой, объединяли соединение примера 27 (1 эквив.), триметилсилилазид (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и оксид дибутилолова (IV) (0,1 эквив. *TCl*) в толуоле (0,61 М). Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 30 ч. Реакцию гасили метанолом и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный остаток разделяли между насыщенным водн. NaHCO_3 и EtOAc . Органический слой отделяли, дополнительно промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H_2O : $\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты \square $\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 49%). ЖХМС: $m/z=472,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMCO-d_6): $\delta=8,26$ (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,60 \sim 7,49 (м, 2H), 7,46 (т, $J=72,6$ Гц, 1H), 7,39 (тд, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=7,7$, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,98 (п, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,11 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,94 (септ., $J=6,8$ Гц, 1H), 2,39 \sim 2,27 (м, 4H), 2,23 \sim 1,83 (м, 4H), 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

[0880] Следующий пример получали аналогично примеру 191, но с замещением соединения примера 27 необходимым нитрилом.

Пример	Исходный нитрил	Структура	ЖХМС (m/z)
192	 <p>Пример 28</p>	 <p>1-((1s,3s)-3-((1H-тетразол-5-ил)метил)циклобутил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	472,0 [M+H] ⁺
248	 <p>Пример 241</p>	 <p>1-((1r,4r)-4-(1H-тетразол-5-ил)циклогексил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	485,8 [M+H] ⁺

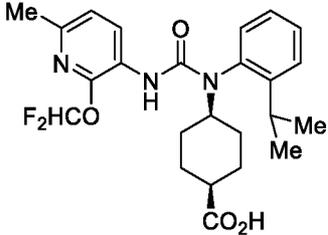
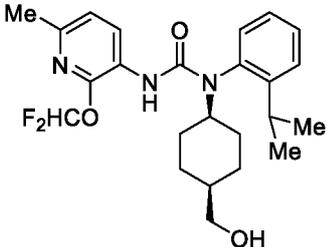
[0881] Пример 193: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(гидроксиэтил)циклобутил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



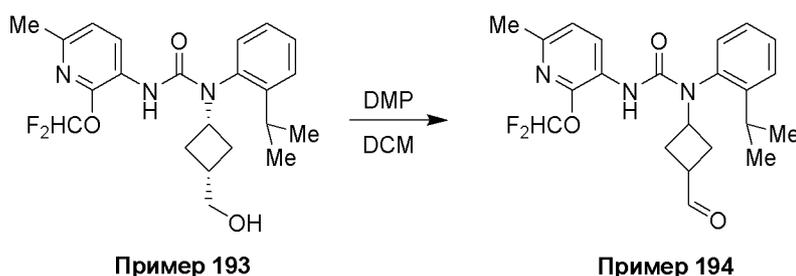
[0882] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 162 (1 эквив.) в THF (0,07 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли комплекс борана и диметилсульфоксида (2 М раствор в THF, 3 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин.

Реакцию затем осторожно гасили HCl (1 М раствор в воде, 20 эквив.) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: 4:1 (об./об.) Hex: EtOAc → EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 69%). ЖХМС: $m/z=420,1$ [M+H]⁺.

[0883] Следующий пример получали аналогично примеру 193, но с замещением соединения примера 162 необходимой кислотой.

Пример	Исходная кислота	Структура	ЖХМС (m/z)
242	 <p>Пример 155</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1s,4s)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	447,8 [M+H] ⁺

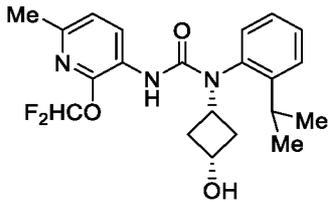
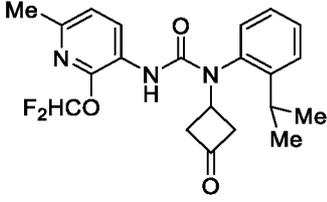
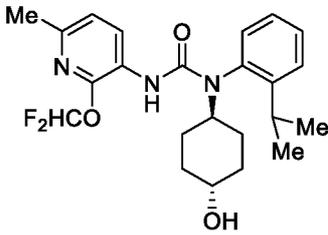
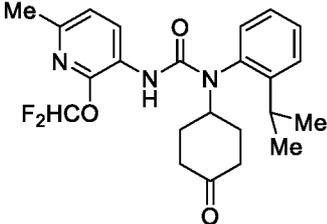
[0884] Пример 194: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-формилциклобутил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины

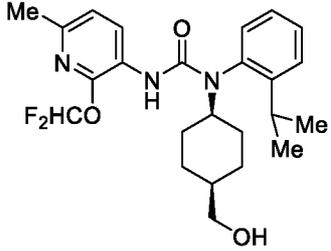
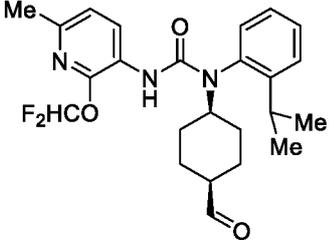


[0885] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 193 (1 эквив.) в дихлорметане (0,094 М). К этому бесцветному раствору затем быстро добавляли периодиан Десса-Мартина (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакцию затем гасили насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали

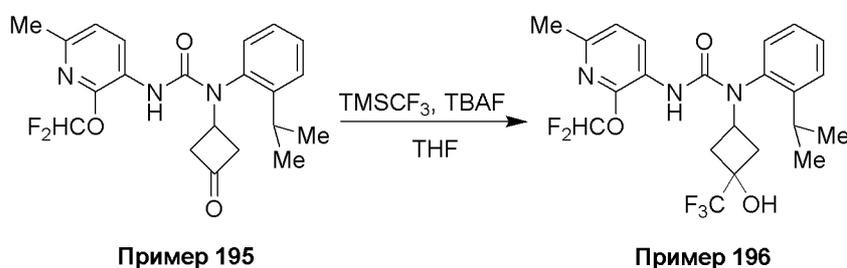
фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об./об.) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 57%). ЖХМС: $m/z=418,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): $\delta=9,48 \sim 9,47$ (м, 1H), 8,26 (д, $J=8,1$ Гц, 0,5H, диастереомер А), 8,22 (д, $J=8,1$ Гц, 0,5H, диастереомер В), 7,61 \sim 7,50 (м, 2H), 7,48 (т, $J=72,6$ Гц, 0,5H, диастереомер А), 7,46 (т, $J=72,6$ Гц, 0,5H, диастереомер В), 7,42 \sim 7,24 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,1$ Гц, 0,5H, диастереомер А), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 0,5H, диастереомер В), 6,54 (с, 0,5H, диастереомер А), 6,40 (с, 0,5H, диастереомер В), 4,88 \sim 4,77 (м, 0,5H, диастереомер А), 4,73 \sim 4,62 (м, 0,5H, диастереомер В), 3,26 \sim 3,21 (м, 1H), 3,07 \sim 2,90 (м, 2H), 2,40 \sim 2,21 (м, 4H), 2,09 \sim 1,79 (м, 2H), 1,21 \sim 1,09 (м, 6H).

[0886] Следующий пример получали аналогично примеру 194, но с замещением соединения примера 193 необходимым спиртом.

Пример	Исходный спирт	Структура	ЖХМС (m/z)
195	 <p>Пример 182</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(3-оксоциклобутил)мочевина</p>	404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
243	 <p>Пример 239</p>	 <p>3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксоциклогексил)мочевина</p>	431,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

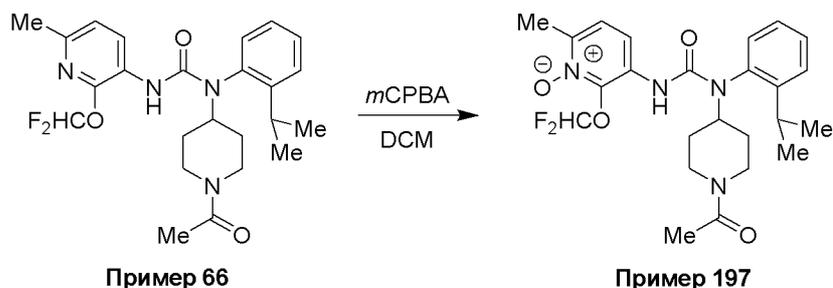
244	 <p style="text-align: center;">Пример 242</p>	 <p style="text-align: center;">3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-формилциклогексил)-1-(2-изопропилфенил)мочевина</p>	445,8 [M+H] ⁺
-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

[0887] Пример 196: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



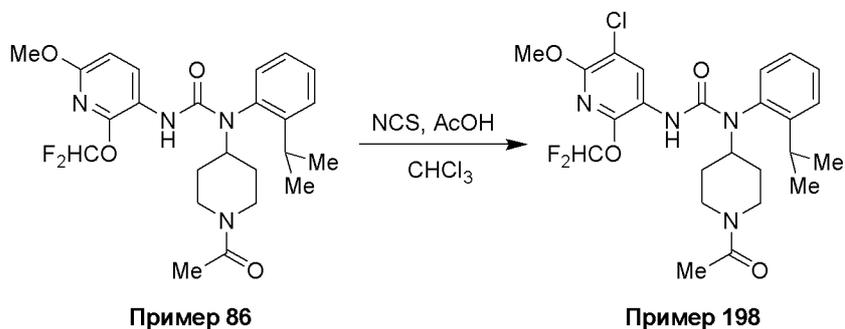
[0888] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли соединение примера 195 (1 эквив.) и триметил(трифторметил)силан (1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в THF (0,062 М). К этому бесцветному раствору затем по каплям добавляли при 0°C тетрабутиламмония фторид (1 М раствор в THF, 1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 5 мин. Полученный коричневый раствор сначала перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем при к. т. в течение 1 ч. Реакцию затем осторожно гасили водой и экстрагировали с помощью трет-бутилметилового эфира. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 7:3 (об./об.) Нех: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 39%). ЖХМС: *m/z*=474,0 [M+H]⁺.

[0889] Пример 197: Получение 3-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-изопропилфенил)уреидо)-2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-1-оксида



[0890] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 66 (1 эквив.) в дихлорметане (0,027 М). К ней затем добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию затем гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H_2O : MeCN \square 5:95 (об./об.) H_2O : MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 4%). ЖХМС: $m/z=477,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

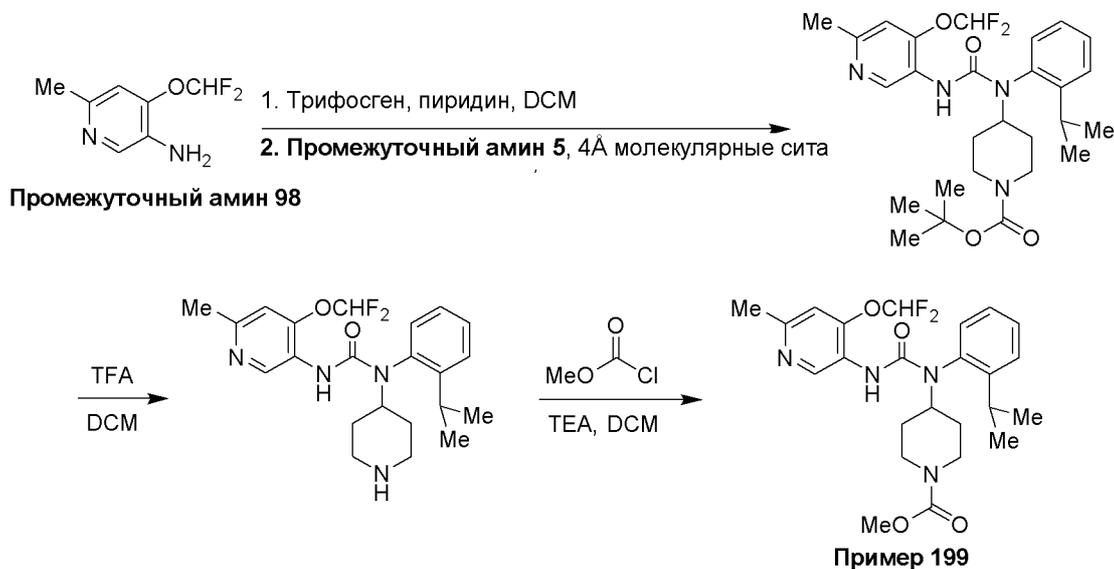
[0891] Пример 198: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



[0892] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 86 (1 эквив.) в 1:1 (об./об.) растворе хлороформа и уксусной кислоты (0,021 М). К ней затем добавляли *N*-хлорсукцинимид (2,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию затем гасили насыщенным водн. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 33%). ЖХМС: $m/z=511,0, 513,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta=8,64$ (д, $J=1,5$ Гц, 1H), $7,53 \sim 7,50$ (м, 2H), $7,37 \sim 7,30$ (м, 1H), $7,13$ (т, $J=8,7$ Гц, 1H), $7,12$ (т, $J=72,6$ Гц, 1H), $6,01$ (с, 1H), $4,70 \sim 4,57$ (м, 2H), $3,94 \sim 3,82$ (м, 4H), $3,30 \sim 3,10$ (м, 2H), $2,70 \sim 2,57$

(м, 1H), 2,22 ~ 2,03 (м, 4H), 1,93 ~ 1,80 (м, 1H), 1,70 ~ 1,55 (м, 1H), 1,28 ~ 1,15 (м, 7H).

[0893] Пример 199: Получение метил-4-(3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата



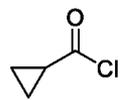
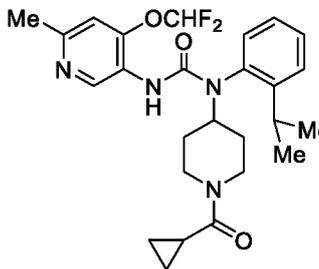
[0894] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 98 (1 эквив.) и пиридин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном дихлорметане (0,29 М). К ней затем быстро добавляли трифосген (0,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли при 0°C промежуточный амин 5 (1 эквив.) и свежее активированные молекулярные сита 4Å. Полученную суспензию нагревали и перемешивали при к. т. в течение 2 ч, после этого реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и снова экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали трет-бутил-4-(3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (выход 54%).

[0895] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-4-(3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в дихлорметане (0,14 М). К этому раствору затем добавляли трифторуксусную кислоту (150 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток доводили до слегка основного состояния (pH ~ 8) с помощью добавления аммиака (7 М раствор в MeOH, *Sigma-Aldrich*). Летучие вещества снова удаляли в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) с получением 3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-

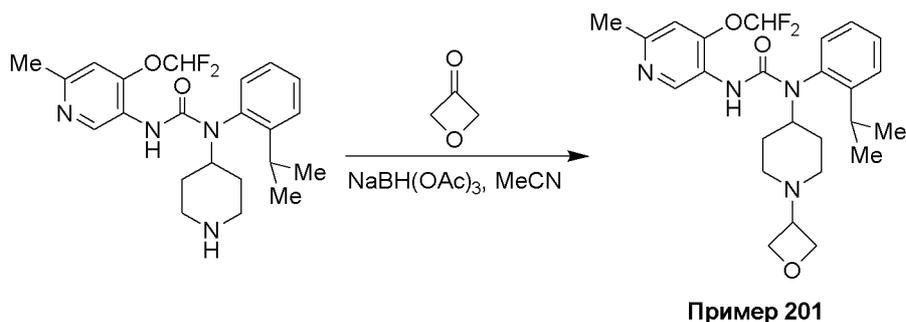
(пиперидин-4-ил)мочевины в виде розового твердого вещества (выход 88%).

[0896] Стадия 3: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиперидин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (1 эквив.) предыдущей стадии и триэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в дихлорметане (0,045 М). К ней затем добавляли метилхлорформиат (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям в течение 5 мин. Через 1 ч перемешивания при к. т. летучие вещества затем удаляли в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 51%). ЖХМС: $m/z=477,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,90 (с, 1H), 7,57 ~ 7,48 (м, 2H), 7,38 ~ 7,34 (м, 1H), 7,26 ~ 7,24 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (т, $J=74,0$ Гц, 1H), 4,47 ~ 4,43 (м, 1H), 4,19 ~ 4,11 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,20 ~ 3,14 (м, 1H), 2,90 (ушир. с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,09 (ушир. д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,83 (ушир. д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,61 ~ 1,57 (м, 1H), 1,29 ~ 1,17 (м, 7H).

[0897] Следующий пример получали аналогично примеру 199, но с замещением метилхлорформиата необходимым электрофилом.

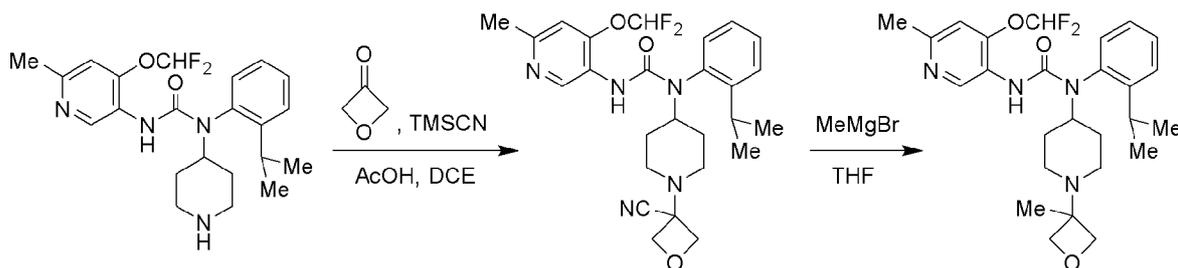
Пример	Исходный электрофил	Структура	ЖХМС (m/z)
200	 Combi-Blocks	 1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)- 3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиперидин-3-ил)- 1-(2-изопропилфенил)мочевина	487,3 [M+H] ⁺

[0898] Пример 201: Получение 3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиперидин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевины



[0899] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (1 эквив. пример 199, стадия 2) и оксетан-3-он (1,5 эквив. *Combi-Blocks*) в ацетонитриле (0,048 М). К этому раствору затем порционно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную суспензию затем фильтровали через слой целита и нерастворимые вещества дополнительно промывали EtOAc. Объединенный фильтрат затем концентрировали в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 45%). ЖХМС: $m/z=475,2$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,91 (с, 1H), 7,58 ~ 7,51 (м, 2H), 7,39 ~ 7,35 (м, 1H), 7,29 ~ 7,27 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (т, $J=72,4$ Гц, 1H), 4,63 (к, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,52 (к, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,39 ~ 4,32 (м, 1H), 3,48 ~ 3,42 (м, 1H), 3,19 (септ., $J=6,4$ Гц, 1H), 2,85 ~ 2,76 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,09 ~ 1,64 (м, 5H), 1,41 ~ 1,32 (м, 1H), 1,30 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

[0900] Пример 202: Получение 3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1-(3-метилоксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)мочевины

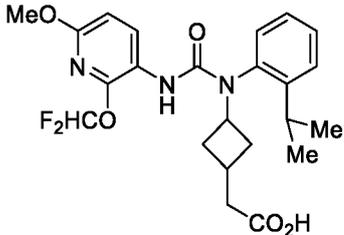
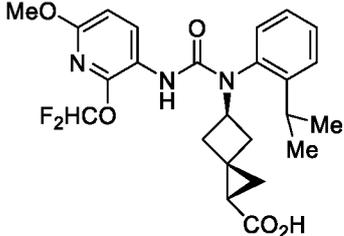


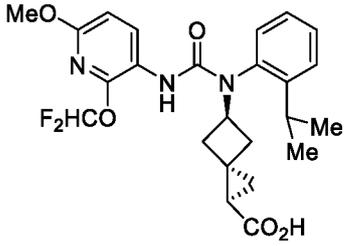
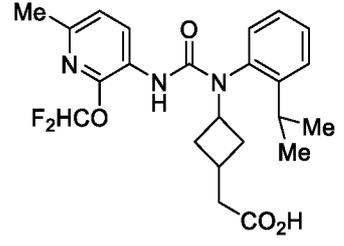
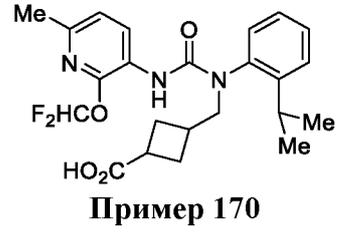
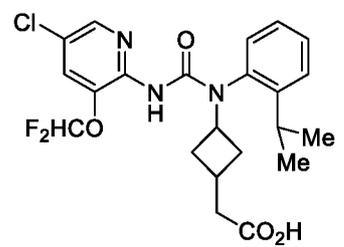
Пример 202

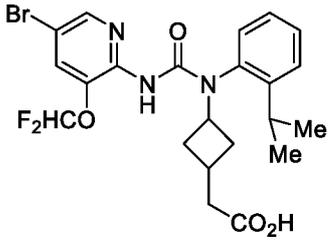
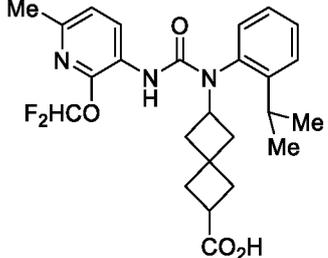
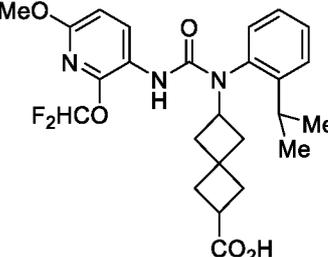
[0901] Стадия 1: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (1 эквив. пример 199, стадия 2), оксетан-3-он (1,5 эквив. *Combi-Blocks*) и ледяную уксусную кислоту (1,2 эквив. *Fisher Scientific*) в 1,2-дихлорэтане (0,29 М). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 30 мин, охлаждали до к. т., а затем по каплям добавляли триметилсилилцианид (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) при к. т. Полученную смесь затем перемешивали при к. т. в течение дополнительных 12 ч, затем реакцию осторожно гасили водой. Водный слой затем отделяли и снова экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования, Hex → EtOAc) получали 1-(1-(3-цианооксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевину в виде желтого масла (выход 77%).

[0902] Стадия 2: В сухой круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(1-(3-цианооксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевину (1 эквив.) предыдущей стадии в THF (0,027 М). К этому раствору затем по каплям добавляли при 0°C метилмагния бромид (3 М раствор в диэтиловом эфире, 6 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 5 мин. После завершения добавления реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до 0°C реакцию осторожно гасили насыщенным водн. NH₄Cl, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN □ MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 31%). ЖХМС: *m/z*=489,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄): δ=8,94 (с, 1H), 7,60 ~ 7,53 (м, 2H), 7,41 ~ 7,37 (м, 1H), 7,31 ~ 7,28 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,90 (т, *J*=72,4 Гц, 1H), 4,54 ~ 4,49 (м, 2H), 4,39 ~ 4,32 (м, 1H), 4,22 ~ 4,18 (м, 2H), 3,19 (септ., *J*=6,8 Гц, 1H), 2,65 ~ 2,56 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,32 ~ 2,26 (м, 2H), 2,13 ~ 2,09 (м, 1H), 1,86 ~ 1,70 (м, 2H), 1,39 ~ 1,30 (м, 7H), 1,18 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

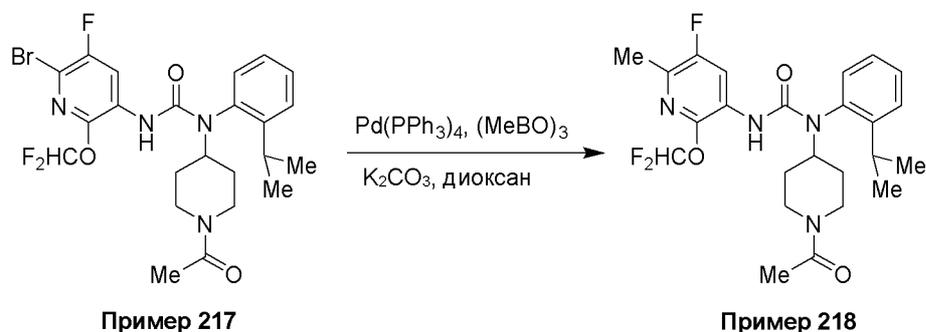
[0903] Следующие примеры получали хиральным хроматографическим разделением соответствующей смеси стереоизомеров.

Пример	Исходная смесь	Условия разделения	RT (мин)
203	 <p>Пример 148</p>	Колонка: CHIRALPAK IE (2×25 см; 5 μм) Подвижная фаза: 93:7 (об./об.) Hex: EtOH Добавка: 0,1% муравьиная кислота Скорость потока: 20 мл/мин Загружаемый растворитель: 0,4 мл EtOH	23,00
204		25,42	
205	 <p>Пример 149</p>	Колонка: Lux Cellulose-2 (2×25 см; 5 μм) Подвижная фаза: 90:10 (об./об.) Hex: EtOH Добавка: 0,1% TFA Скорость потока: 20 мл/мин Загружаемый растворитель: 1,2 мл EtOH	9,65
206		21,56	

207	 <p style="text-align: center;">Пример 150</p>	<p>Колонка: CHIRALPAK IG (2×25 см; 5 μм)</p> <p>Подвижная фаза: 90:10 (об./об.) Нех: ⁱPrOH</p> <p>Добавка: 0,1% муравьиная кислота</p> <p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 0,8 мл EtOH</p>	11,93
208		18,70	
209	 <p style="text-align: center;">Пример 160</p>	<p>Колонка: CHIRALPAK IE (2×25 см; 5 μм)</p> <p>Подвижная фаза: 93:7 (об./об.) Нех: ⁱPrOH</p> <p>Добавка: 0,1% муравьиная кислота</p> <p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 0,5 мл EtOH</p>	17,00
210		19,84	
211	 <p style="text-align: center;">Пример 170</p>	<p>Колонка: Lux i-Cellulose (3×25 см; 5 μм)</p> <p>Подвижная фаза: 80:20 (об./об.) сверхкритический CO₂: ⁱPrOH</p> <p>Добавка: 0,1% 2М NH₃ в MeOH</p> <p>Скорость потока: 60 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 1 мл 1:1 (об./об.) MeOH: ⁱPrOH</p>	7,44
212		8,46	
213	 <p style="text-align: center;">Пример 175</p>	<p>Колонка: CHIRALPAK ID (2×25 см; 5 μм)</p> <p>Подвижная фаза: 90:10 (об./об.) Нех: ⁱPrOH</p> <p>Добавка: 0,1% муравьиная кислота</p> <p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 1 мл EtOH</p>	18,03
214		27,53	
215		<p>Колонка: CHIRALPAK ID (2×25 см; 5 μм)</p>	19,69

216	 <p style="text-align: center;">Пример 176</p>	<p>Подвижная фаза: 90:10 (об./об.) Нех: <i>i</i>PrOH</p> <p>Добавка: 0,1% муравьиная кислота</p> <p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 1 мл EtOH</p>	29,01
290	 <p style="text-align: center;">Пример 229</p>	<p>Колонка: LUX CELLULOSE-4 (2×25 см; 5 μм)</p> <p>Подвижная фаза: 95:5 (об./об.) Нех: EtOH</p> <p>Добавка: 0,1% муравьиная кислота</p> <p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 0,5 мл EtOH</p>	11,78
291		<p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 0,5 мл EtOH</p>	16,65
292	 <p style="text-align: center;">Пример 233</p>	<p>Колонка: LUX CELLULOSE-2 (2×25 см; 5 μм)</p> <p>Подвижная фаза: 95:5 (об./об.) Нех: <i>i</i>PrOH</p> <p>Добавка: 0,1% TFA</p> <p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 0,5 мл EtOH</p>	11,40
293		<p>Скорость потока: 20 мл/мин</p> <p>Загружаемый растворитель: 0,5 мл EtOH</p>	17,40

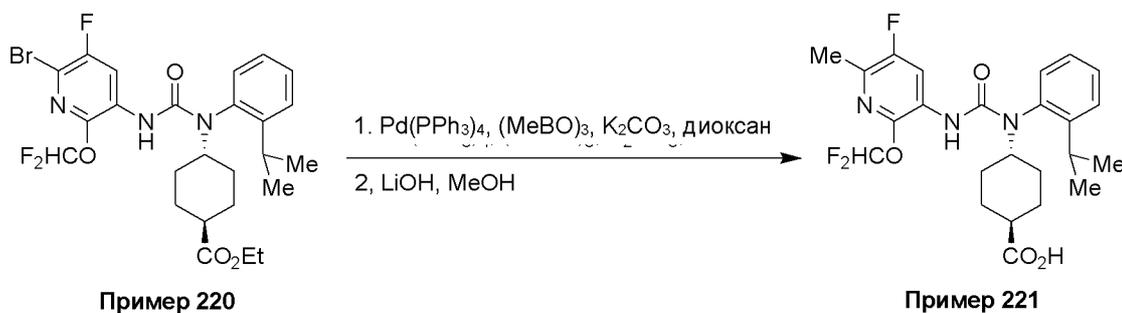
[0904] Пример 218: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



[0905] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенный магнитной мешалкой и с тефлоновой закручивающейся крышкой, объединяли соединение примера 217 (1 эквив.), карбонат калия (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,031 М).

Полученную суспензию дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, затем добавляли триметилбороксин (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям к реакционной суспензии. Реакционный сосуд затем плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом остаток подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN+0,1% муравьиной кислоты → MeCN+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 54%). ЖХМС: $m/z=479,0$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=8,31 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,65 ~ 7,50 (м, 2H), 7,39 (т, $J=72,1$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=7,2, 1,3$ Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,49 ~ 4,39 (м, 2H), 3,90 ~ 3,80 (м, 1H), 3,16 ~ 3,06 (м, 2H), 2,60 ~ 2,56 (м, 3H), 2,28 (д, $J=2,9$ Гц, 3H), 2,07 ~ 1,99 (м, 1H), 1,95 (с, 1,5H, ротамер А), 1,92 (с, 1,5H, ротамер В), 1,81 ~ 1,73 (м, 1H), 1,21 ~ 1,06 (м, 6H).

[0906] Пример 221: Получение (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты

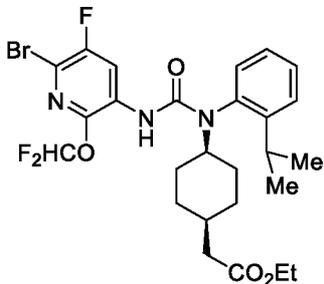
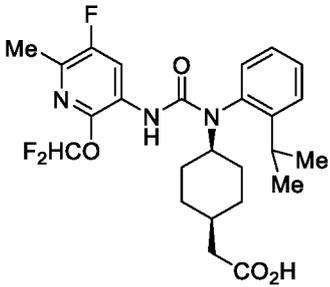


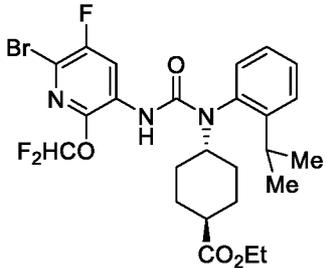
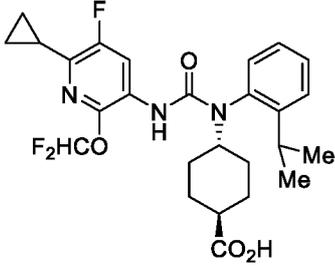
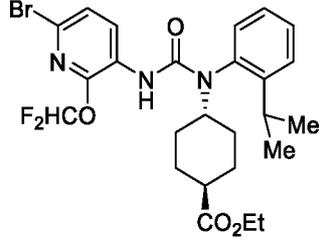
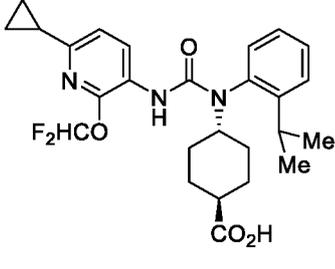
[0907] Стадия 1: В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащенном магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли соединение примера 220 (1 эквив.), карбонат калия (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в 1,4-диоксане (0,027 М). Полученную суспензию дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, затем добавляли триметилбороксин (4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в чистом виде и по каплям к реакционной суспензии. Реакционный сосуд затем плотно герметически закрывали и нагревали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный таким образом остаток подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C₁₈, градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) с получением этил(1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (выход 89%).

[0908] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил(1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в 1:1

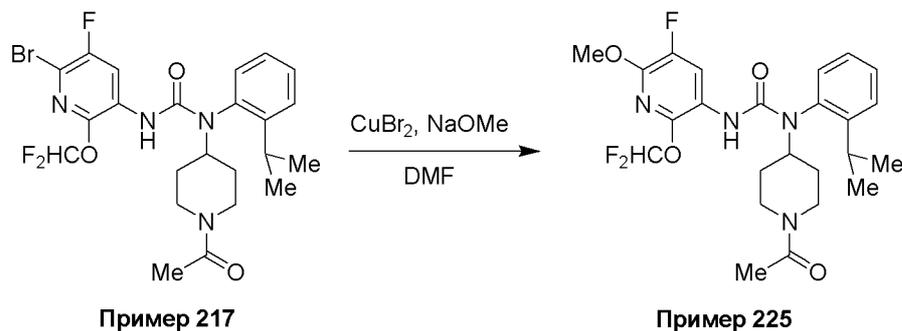
(об./об.) растворе метанола и THF (0,059 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли гидроксид лития (2 М раствор в воде, 5 эквив.) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 10 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь осторожно гасили HCl (1 М раствор в воде, 5 эквив.) и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 88%). ЖХМС: $m/z=480,0$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=12,04 (с, 1H), 8,34 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,60 ~ 7,49 (м, 2H), 7,39 (т, $J=72,3$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=7,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,26 ~ 4,15 (м, 1H), 3,08 (септ., $J=6,6$ Гц, 1H), 2,28 (д, $J=2,9$ Гц, 3H), 2,10 ~ 1,80 (м, 6H), 1,50 ~ 1,36 (м, 3H), 1,24 ~ 1,06 (м, 6H).

[0909] Следующие примеры получали аналогично примеру 221, но с замещением соединения примера 220 необходимым исходным бромидом. В примере 223 и примере 232 триметилбороксин (4 эквив.) на стадии 1 также замещали циклопропилбороновой кислотой (3 эквив. *Combi-Blocks*).

Пример	Исходный бромид	Структура	ЖХМС (m/z)
222	 <p style="text-align: center;">Пример 219</p>	 <p style="text-align: center;">2-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)укусная кислота</p>	494,0 [M+H] ⁺

223	 <p style="text-align: center;">Пример 220</p>	 <p style="text-align: center;">(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-циклопропил-2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	506,0 [M+H] ⁺
232	 <p style="text-align: center;">Пример 231</p>	 <p style="text-align: center;">(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(6-циклопропил-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновая кислота</p>	488,1 [M+H] ⁺

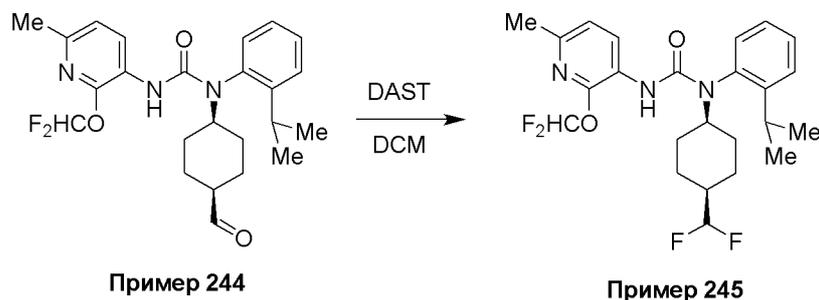
[0910] Пример 225: Получение 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-(дифторметокси)-5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



[0911] В толстостенном стеклянном реакционном сосуде, оснащённом магнитной мешалкой и с тефлоновой завинчивающейся крышкой, объединяли соединение примера 217 (1 эквив.) и бромид меди (II) (2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,13 М). Полученную суспензию дезоксигенировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 10 мин, затем к реакционной суспензии по каплям добавляли метоксид натрия (5,4 М раствор

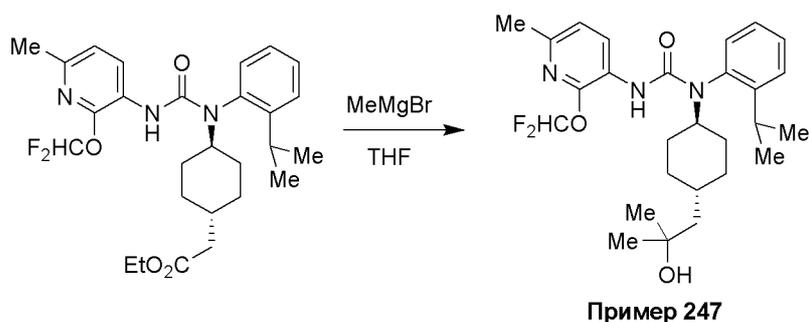
в метаноле, 5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 5 мин. Реакционный сосуд затем плотно герметически закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разводили водой и EtOAc. Водный слой отделяли и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 1: (об./об.) Нех: EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 7%). ЖХМС: $m/z=495,0$ [M+H]⁺.

[0912] Пример 245: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1*s*,4*s*)-4-(дифторметил)циклогексил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



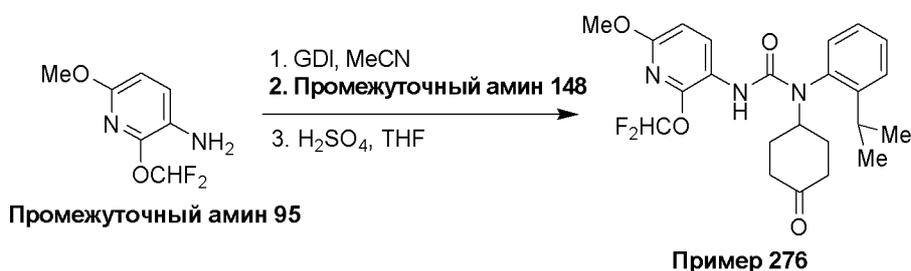
[0913] В реакционном сосуде Nalgene, оснащенном магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 244 (1 эквив.) в дихлорметане (0,063 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли при 0°C диэтиламиносеры трифторид (0,5 М раствор в дихлорметане, 1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) по каплям в течение 5 мин. Полученную смесь затем оставляли медленно нагреваться до к. т. в течение 16 ч. После охлаждения снова до 0°C реакцию осторожно гасили насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 9:1 (об./об.) Нех: EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 13%). ЖХМС: $m/z=467,8$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ=8,47 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,63 ~ 7,30 (м, 4H), 7,25 (т, $J=72,9$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,79 (тд, $J=57,0, 6,4$ Гц, 1H), 4,40 ~ 4,31 (м, 1H), 3,21 (септ., $J=6,8$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,10 ~ 1,94 (м, 3H), 1,81 ~ 1,64 (м, 4H), 1,41 ~ 1,30 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,15 (д, $J=6,8$ Гц, 3H),

[0914] Пример 247: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-((1*r*,4*r*)-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклогексил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



[0915] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)ацетат (1 эквив., пример 165, стадия 1) в THF (0,12 М). К этому раствору при 0°C по каплям добавляли метилмагния бромид (3 М раствор в диэтиловом эфире, 3,3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 5 мин и полученную суспензию сначала перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при к. т. в течение 3 ч. Затем реакцию осторожно гасили последовательным добавлением воды и насыщенного водн. NH₄Cl. Полученную суспензию энергично перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 4:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 77%). ЖХМС: *m/z*=489,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ=8,34 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J*=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (тд, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,44 (т, *J*=72,6 Гц, 1H), 7,36 (тд, *J*=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (дд, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,04 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,24 ~ 4,16 (м, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,09 (септ., *J*=6,7 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,02 ~ 1,96 (м, 1H), 1,89 ~ 1,79 (м, 2H), 1,73 ~ 1,70 (м, 1H), 1,29 ~ 1,04 (м, 19H).

[0916] Пример 276: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(4-оксоциклогексил)мочевины

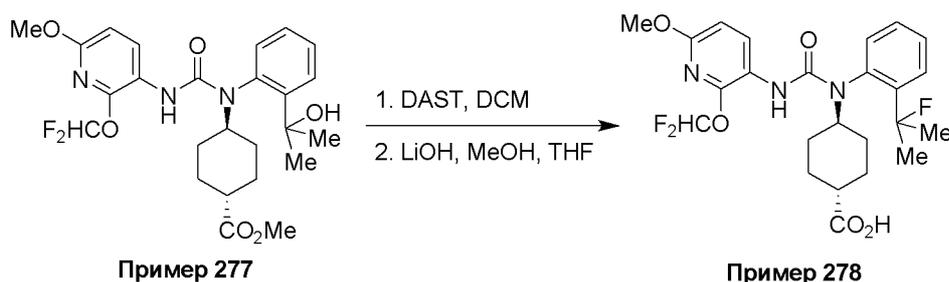


[0917] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный амин 95 (1 эквив.) в безводном ацетонитриле (0,15 М). К ней быстро добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси затем добавляли промежуточный амин 148 (1 эквив.) и полученный фиолетовый раствор нагревали при 60°C в течение 36 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой.

Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученную водную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 2:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)мочевину в виде рыжеватого твердого вещества (выход 64%).

[0918] Стадия 2: В стеклянной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)мочевину (1 эквив.) предыдущей стадии в THF (0,094 М). К этому раствору затем по каплям добавляли серную кислоту (2 М раствор в воде, 10 эквив.) в течение 5 мин и полученный раствор сначала перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты затем дополнительно промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Hex → 1:1 (об./об.) Hex: EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 89%). ЖХМС: $m/z=448,1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ=8,41 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50 ~ 7,45 (м, 2H), 7,34 ~ 7,28 (м, 1H), 7,18 (т, $J=72,9$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=8,4, 0,9$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,86 (тт, $J=12,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,22 (септ., $J=6,8$ Гц, 1H), 2,62 ~ 2,34 (м, 5H), 2,19 ~ 2,10 (м, 1H), 1,98 ~ 1,83 (м, 1H), 1,62 ~ 1,48 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H),

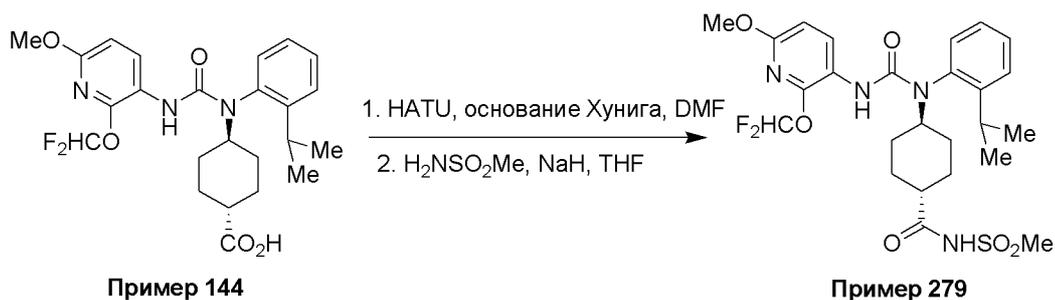
[0919] Пример 278: Получение (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты



[0920] В реакционном сосуде Nalgene, оснащенном магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 277 (1 эквив.) в дихлорметане (0,040 М). К этому бесцветному раствору затем по каплям добавляли при -78°C диэтиламиносеры трифторид (1 М раствор в дихлорметане, 1,3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 5 мин. Через 20 мин перемешивания при -78°C реакционную смесь дополнительно разводили дихлорметаном, а затем осторожно гасили водой. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом

неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 2:1$ (об./об.) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) с получением неочищенного метил(1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(2-фторпропан-2-ил)фенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилата в виде вязкого масла. Его немедленно поглощали в 2:1 (об./об.) растворе метанола и THF, а затем добавляли гидроксид лития (2 М раствор в воде, 6 эквив.). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь осторожно гасили HCl (1 М раствор в воде, 6 эквив.) и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (61% выход). ЖХМС: $m/z=496,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta=8,42$ (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50 ~ 7,38 (м, 3H), 7,21 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=73,0$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 3,97 (тт, $J=11,6, 3,5$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,43 ~ 2,39 (м, 1H), 2,28 ~ 2,18 (м, 1H), 2,13 ~ 1,95 (м, 3H), 1,77 (д, $J=26,4$ Гц, 3H), 1,69 (д, $J=26,4$ Гц, 3H), 1,67 ~ 1,48 (м, 4H).

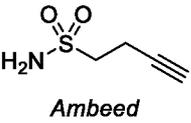
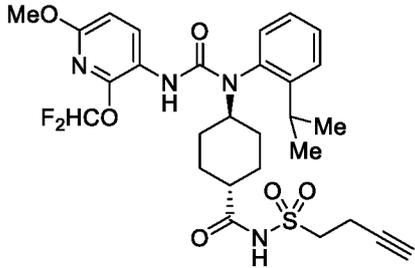
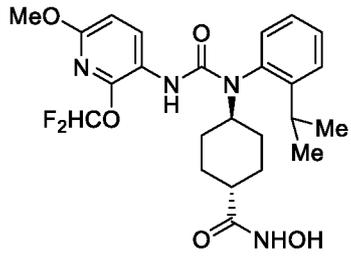
[0921] Пример 279: Получение (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-*N*-(метилсульфонил)циклогексан-1-карбоксамида



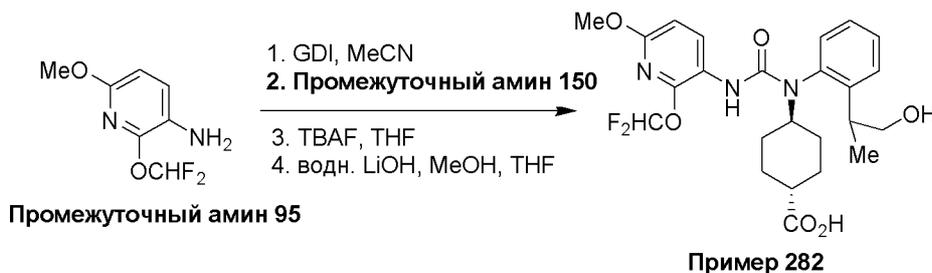
[0922] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли соединение примера 144 (1 эквив.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (3 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном DMF (0,067 М). К этому бесцветному раствору затем быстро добавляли HATU (1,2 эквив. *Chem-Impex*) одной порцией и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Одновременно в отдельной сухой круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли метансульфонамид (5 эквив. *Sigma-Aldrich*) и гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 4 эквив. *Sigma-Aldrich*) в THF (0,25 М). К этому THF раствору затем по каплям добавляли DMF раствор активированной HATU карбоновой кислоты в течение 5 мин. После завершения добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при к. т. в течение еще 30 мин. Реакционную смесь затем дополнительно разводили EtOAc и гасили насыщенным водн. NH_4Cl . Органический слой отделяли и дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной

кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 66%). ЖХМС: $m/z=554,8$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (DMCO- d_6): $\delta=11,54$ (1H), 8,15 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,56 ~ 7,45 (м, 2H), 7,53 (т, $J=72,5$ Гц, 1H), 7,33 (тд, $J=7,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,14 (тт, $J=11,6$, 3,5 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,13 (септ., $J=6,8$ Гц, 1H), 2,12 ~ 2,04 (м, 2H), 1,90 ~ 1,82 (м, 3H), 1,50 ~ 1,33 (м, 3H), 1,21 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,12 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,09 ~ 0,98 (м, 1H).

[0923] Следующий пример получали аналогично примеру 279, но с замещением метансульфонамида необходимым нуклеофилом. В примере 281 гидрид натрия (60% вес/вес дисперсия в парафиновом масле, 4 эквив.) также замещали N, N-диизопропилэтиламином (10 эквив. *Sigma-Aldrich*).

Пример	Исходный нуклеофил	Структура	ЖХМС (m/z)
280	 Ambeed	 (1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-N-(бут-3-ин-1-илсульфонил)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксамид	593,1 $[M+H]^+$
281	NH_2OH HCl <i>Sigma-Aldrich</i>	 (1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-N-гидроксициклогексан-1-карбоксамид	492,8 $[M+H]^+$

[0924] Пример 282: Получение (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксипропан-2-ил)фенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты



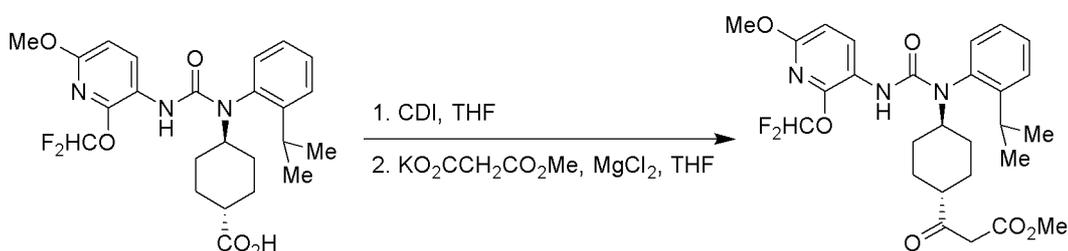
[0925] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный амин 95 (1 эквив.) в безводном ацетонитриле (0,08 М). К ней затем быстро добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,8 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией, и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. К этой смеси затем добавляли промежуточный амин 150 (1 эквив.) и полученный фиолетовый раствор нагревали при 70°C в течение 24 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученную водную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 4:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали метил(1*r*,4*r*)-4-(1-(2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)фенил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (выход 45%).

[0926] Стадия 2: В стеклянной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил(1*r*,4*r*)-4-(1-(2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)фенил)-3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в THF (0,024 М). К этому раствору затем по каплям добавляли тетрабутиламмония фторид (1 М раствор в THF, 1,2 эквив. *Sigma-Aldrich*) в течение 1 мин и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток непосредственно подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиент элюирования: Нех → 1:1 (об./об.) Нех: EtOAc) с получением метил(1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксипропан-2-ил)фенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (выход 83%).

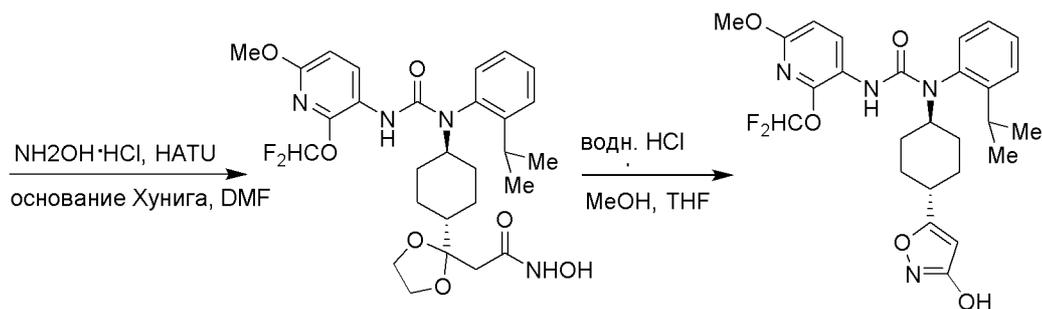
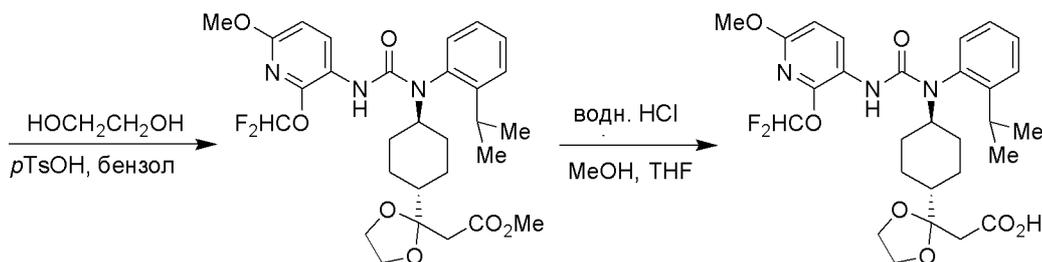
[0927] Стадия 3: В стеклянной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил(1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксипропан-2-ил)фенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в 2:1 (об./об.) растворе метанола и THF (0,012 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли гидроксид лития (1 М раствор в воде, 9 эквив.) и полученную смесь нагревали при 45°C в течение 6 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь осторожно гасили HCl (1 М раствор в воде, 9 эквив.) и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные

органические экстракты последовательно промывали водой и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде 1.8:1 смеси диастереомеров (выход 90%). ЖХМС: $m/z=494,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta=8,41$ (д, $J=8,7$ Гц, 0,36H, диастереомер А), 8,25 (д, $J=8,7$ Гц, 0,64H, диастереомер В), 7,51 ~ 7,40 (м, 2H), 7,38 ~ 7,21 (м, 2H), 7,19 (т, $J=73,1$ Гц, 0,64H, диастереомер В), 7,17 (т, $J=73,1$ Гц, 0,36H, диастереомер А), 6,50 (д, $J=8,4$ Гц, 0,36H, диастереомер А), 6,48 (д, $J=8,7$ Гц, 0,64H, диастереомер В), 6,26 (с, 0,64H, диастереомер В), 5,90 (с, 0,36H, диастереомер А), 4,30 ~ 4,16 (м, 1H), 3,79 ~ 3,63 (м, 5H), 3,43 ~ 3,29 (м, 1H), 2,22 ~ 1,96 (м, 5H), 1,65 ~ 1,50 (м, 3H), 1,39 ~ 1,16 (м, 5H).

[0928] Пример 283: Получение 3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-((1*r*,4*r*)-4-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)циклогексил)-1-(2-изопропилфенил)мочевины



Пример 144



Пример 283

[0929] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли соединение примера 144 (1 эквив.) в безводном THF (0,13 M). К ней затем быстро добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) одной порцией и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. К этой смеси затем добавляли последовательно метиловый калий малонат (1 эквив. *Sigma-Aldrich*) и хлорид магния (1 эквив. *Sigma-Aldrich*) и полученную суспензию нагревали при 45°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили 1 M водн. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc.

Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 3:2$ (об./об.) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) получали метил-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-3-оксопропаноат в виде белого твердого вещества (выход 85%).

[0930] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли метил-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-3-оксопропаноат (1 эквив.) предыдущей стадии, этиленгликоль (5 эквив. *Fisher Scientific*) и *para*-толуолсульфоновую кислоту (несколько кристаллов, *Combi-Blocks*) в бензоле (0,019 М). Присоединяли ловушку Дина-Старка и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разводили дихлорметаном и промывали водой. Полученный таким образом органический экстракт затем сушили над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 2:3$ (об./об.) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) получали метил-2-(2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-1,3-диоксолан-2-ил)ацетат в виде белого твердого вещества (выход 65%).

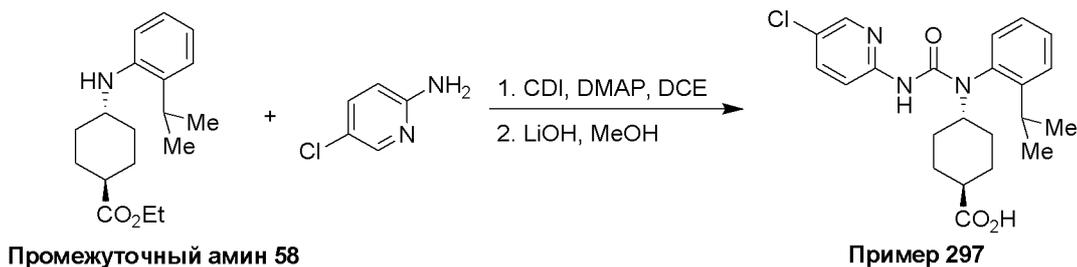
[0931] Стадия 3: В стеклянной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил-2-(2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-1,3-диоксолан-2-ил)ацетат (1 эквив.) предыдущей стадии в 4:1 (об./об.) растворе метанола и THF (0,026 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли гидроксид лития (1 М раствор в воде, 6 эквив.) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь осторожно гасили HCl (1 М раствор в воде, 7 эквив.) и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученную суспензию повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Концентрированием фильтрата в вакууме получали 2-(2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-1,3-диоксолан-2-ил)уксусную кислоту в виде белого твердого вещества (выход 99%).

[0932] Стадия 4: В стеклянной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-1,3-диоксолан-2-ил)уксусной кислотой (1 эквив.) предыдущей стадии, гидросиламина гидрохлоридом (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) и *N*, *N*-диизопропилэтиламино (5 эквив. *Sigma-Aldrich*) в DMF (0,044 М). К этому раствору затем быстро добавляли при 0°C NATU (2 эквив. *Chem-Impex*) одной порцией и полученную желтую реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 мин. Реакционную смесь

затем разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) H_2O : $\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты) \square $\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты) получали 2-(2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-1,3-диоксолан-2-ил)-*N*-гидроксиацетамид в виде белого твердого вещества (выход 44%).

[0933] Стадия 5: В стеклянной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, нагревали концентрированную HCl (400 эквив. *Alfa Aesar*) до 60°C . К ней затем медленно добавляли при 60°C 2-(2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексил)-1,3-диоксолан-2-ил)-*N*-гидроксиацетамид (1 эквив.) предыдущей стадии в виде 2:1:1 (об./об./об.) раствора THF, метанола и воды (0,094 М) в течение 5 мин. После завершения добавления реакционный сосуд быстро охлаждали до к. т. и дополнительно разводили водой и EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 1:4$ (об./об.) Hex : EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 63%). ЖХМС: $m/z=517,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=11,01$ (с, 1H), 8,17 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=72,5$ Гц, 1H), 7,50 ~ 7,45 (м, 1H), 7,34 (тд, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,29 ~ 4,20 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,14 (септ., $J=6,7$ Гц, 1H), 2,13 ~ 1,82 (м, 4H), 1,57 ~ 1,42 (м, 4H), 1,22 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,20 ~ 1,16 (м, 1H), 1,12 (д, $J=6,7$ Гц, 3H),

[0934] Пример 297: Получение (1*r*,4*r*)-4-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты

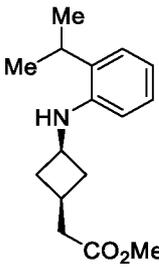
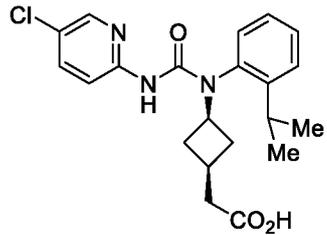


[0935] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 58 (1 эквив.), 2-амино-5-хлорпиридин (1 эквив. *Combi-Blocks*), 1,1'-карбонилдиимидазол (1,5 эквив. *Sigma-Aldrich*) и 4-(диметиламино)пиридин (1 эквив. *Sigma-Aldrich*) в безводном 1,2-дихлорэтано (0,031 М). Полученный раствор нагревали при 85°C в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и полученный остаток разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, дополнительно промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 ,

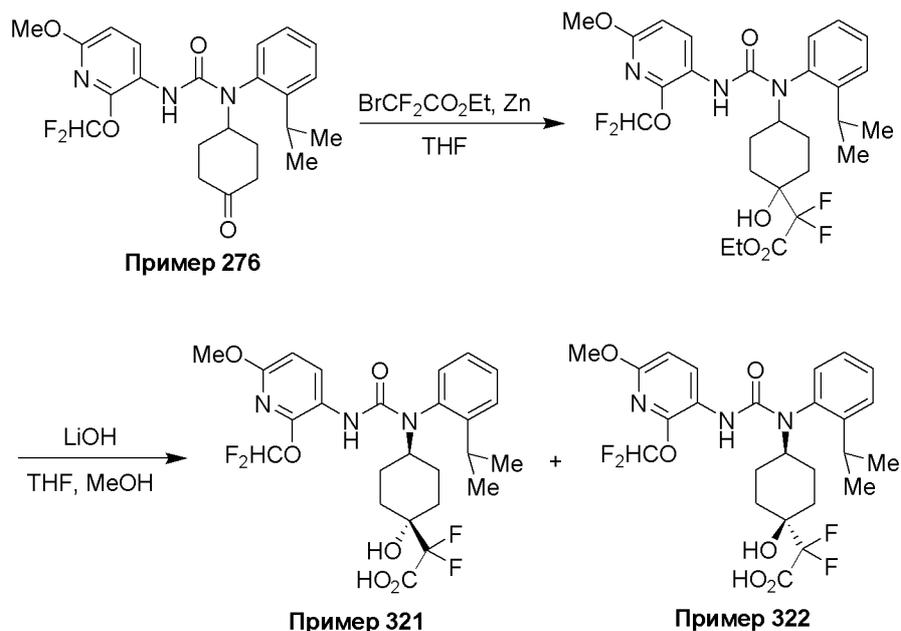
фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент элюирования: $\text{Hex} \rightarrow 1:1$ (об./об.) $\text{Hex}:\text{EtOAc}$) получали этил(1*r*,4*r*)-4-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат в виде желтого масла (выход 36%).

[0936] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил(1*r*,4*r*)-4-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклогексан-1-карбоксилат (1 эквив.) предыдущей стадии в 2:1 (об./об.) растворе THF и метанола (0,016 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли гидроксид лития (1 М раствор в воде, 6 эквив.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем осторожно гасили HCl (1 М раствор в воде, 7 эквив.) и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 9:1 (об./об.) $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты □ $\text{MeCN}+0,1\%$ муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 59%). ЖХМС: $m/z=416,2, 418,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4): $\delta=8,05$ (д, $J=9,2$, Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,74 (дд, $J=9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,58 ~ 7,52 (м, 2H), 7,40 ~ 7,36 (м, 1H), 7,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,42 ~ 4,32 (м, 1H), 3,15 (септ., $J=6,8$ Гц, 1H), 2,19 ~ 2,16 (м, 1H), 2,05 ~ 1,85 (м, 4H), 1,62 ~ 1,52 (м, 3H), 1,28 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,13 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,11 ~ 1,07 (м, 1H).

[0937] Следующий пример получали аналогично примеру 297, но с замещением промежуточного амина 58 необходимым амином.

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
306	 <p>Промежуточный амин 160</p>	 <p>2-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)циклобутил)уксусная кислота</p>	402,2 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0938] Пример 321 и пример 322: Получение 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклогексил)-2,2-дифторуксусной кислоты и 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклогексил)-2,2-дифторуксусной кислоты

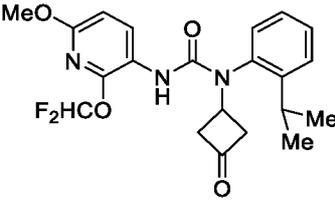
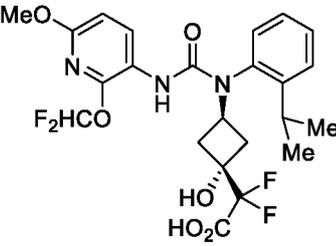
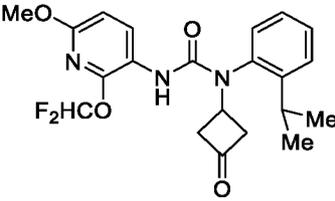
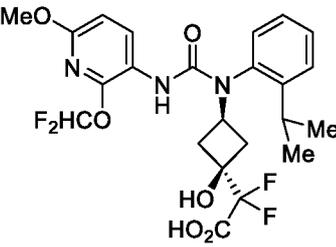


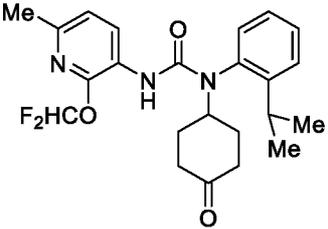
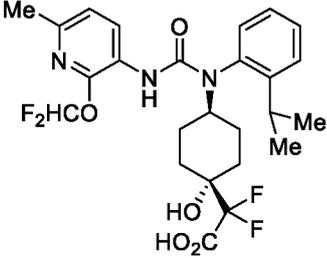
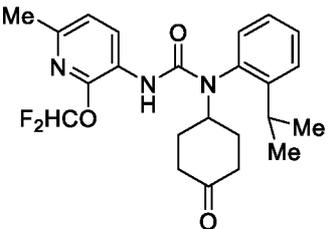
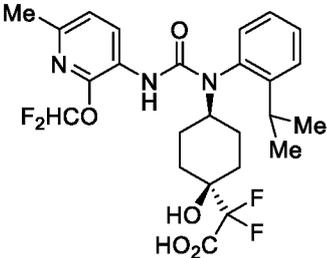
[0939] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли соединение примера 276 (1 эквив.), этил-2-бром-2,2-дифторацетат (20 эквив. *Sigma-Aldrich*) и цинк (10 эквив. *Strem*) в THF (0,073 М). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в атмосфере азота в течение 3 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водн. NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Путем очистки полученного таким образом неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 2:1 (об./об.) Нех: EtOAc) получали этил-2-(4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклогексил)-2,2-дифторацетат в виде неразделимой смеси диастереомеров (выход 62%).

[0940] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-2-(4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклогексил)-2,2-дифторацетат (1 эквив.) предыдущей стадии в 3:1 (об./об.) растворе метанола и THF (0,053 М). К этому бесцветному раствору затем добавляли гидроксид лития (0,25 М раствор в воде, 9 эквив.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. В заключение реакцию гасили HCl (1 М раствор в воде, 9 эквив.) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт подвергали обращенно-фазной колоночной хроматографии (C_{18} , градиент элюирования: 95:5 (об./об.) H_2O : MeCN \square 5:95 (об./об.) H_2O : MeCN) с получением указанных в заголовке соединений, оба в виде белых твердых веществ. Пример 321: более быстро элюируемый изомер; выход 22%; ЖХМС:

$m/z=544,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4): $\delta=8,09$ (д, $J=8,7$ Гц, 1H), $7,56 \sim 7,45$ (м, 2H), $7,37 \sim 7,24$ (м, 2H), $7,35$ (т, $J=73,6$ Гц, 1H), $6,53$ (д, $J=8,7$ Гц, 1H), $4,38 \sim 4,30$ (м, 1H), $3,81$ (с, 3H), $3,25$ (септ., $J=6,9$ Гц, 1H), $1,94 \sim 1,92$ (м, 3H), $1,87 \sim 1,69$ (м, 4H), $1,51 \sim 1,40$ (м, 1H), $1,29$ (д, $J=6,9$ Гц, 3H), $1,20$ (д, $J=6,9$ Гц, 3H). Пример 322: более медленно элюируемый изомер; выход 39%; ЖХМС: $m/z=544,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4): $\delta=8,10$ (д, $J=8,7$ Гц, 1H), $7,56 \sim 7,46$ (м, 2H), $7,38 \sim 7,32$ (м, 1H), $7,35$ (т, $J=72,9$ Гц, 1H), $7,25$ (дд, $J=7,8, 0,9$ Гц, 1H), $6,53$ (д, $J=8,7$ Гц, 1H), $4,46 \sim 4,41$ (м, 1H), $3,81$ (с, 3H), $3,17$ (септ., $J=6,9$ Гц, 1H), $2,36 \sim 2,31$ (м, 1H), $2,22 \sim 2,18$ (м, 1H), $2,03 \sim 1,83$ (м, 3H), $1,63 \sim 1,49$ (м, 3H), $1,29$ (д, $J=6,9$ Гц, 3H), $1,18$ (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

[0941] Следующие примеры получали аналогично примеру 321 и примеру 322, но с замещением соединения примера 276 необходимым исходным кетоном.

Пример	Исходный кетон	Структура	ЖХМС (m/z)
323	 <p>Пример 195</p>	 <p>2-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклобутил)-2,2-дифторуксусная кислота</p>	516,2 [M+H] ⁺
324	 <p>Пример 195</p>	 <p>2-((1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-(3-(2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклобутил)-2,2-дифторуксусная кислота</p>	516,2 [M+H] ⁺

325	 <p style="text-align: center;">Пример 243</p>	 <p style="text-align: center;">2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклогексил)-2,2-дифторуксусная кислота</p>	528,2 [M+H] ⁺
326	 <p style="text-align: center;">Пример 243</p>	 <p style="text-align: center;">2-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(3-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)уреидо)-1-гидроксициклогексил)-2,2-дифторуксусная кислота</p>	528,2 [M+H] ⁺

2. Биологические анализы

[0942] Функциональный анализ активности рецептора 1 лизофосфатидной кислоты *in vitro*

[0943] Планшеты с первичными соединениями готовили в 100% ДМСО (*Sigma-Aldrich*), со вторичными соединениями готовили в 10х концентрации в DMEM (*Invitrogen*), а с третичными соединениями готовили в 3х концентрации в буфере для анализа, содержащем HBSS (без Ca⁺²/Mg⁺², *Invitrogen*) и 0,1% BSA (*Sigma-Aldrich*). Краситель для анализа кальция Fluo-4 NW (*Invitrogen*) готовили в соответствии с рекомендациями производителя в буфере для анализа. Клетки B103, стабильно экспрессирующие человеческий LPAR1 (*J. Chun lab, UCSD*), выращивали до конfluence в среде DMEM (*Invitrogen*), содержащей 10% FBS (*ATCC*), 10% пенициллина-стрептомицина (*Sigma-Aldrich*) и 50 мкг генетицина (*Sigma-Aldrich*), и отделяли с помощью аккутазы (*Sigma-Aldrich*) перед проведением анализа. Свежеотделенные клетки повторно суспендировали в ростовой среде и высевали в черные 96-луночные планшеты с прозрачным дном (*Costar*),

содержащие соединение (т. е. планшет со вторичным соединением), при плотности 5×10^4 клеток/лунку. После высевания клетки оставляли при комнатной температуре на 30 минут, а затем переносили в инкубатор при 37°C , 5% CO_2 на 24 часа. Затем через 24 часа ростовую среду удаляли и добавляли к клеткам свежеприготовленный краситель для анализа кальция Fluo-4 NW. Затем соединения (т. е. планшеты с третичными соединениями) снова добавляли к красителю/клеткам, возвращали в инкубатор в течение 30 мин, а затем выдерживали при комнатной температуре еще 30 мин. В заключение добавляли лизофосфатидную кислоту (18:1) в концентрации EC_{80} и измеряли поток кальция с помощью FlexStation 3 (*Molecular Devices*). Строили сигмоидальные кривые зависимости ответа от дозы, измеряя люминесценцию в течение 45 секунд и рассчитывая площадь под кривой. Кривые зависимости ответа от дозы и значения IC_{50} рассчитывали в программном обеспечении Prism (*GraphPad*). Соединения испытывали в диапазоне конечной концентрации от 100 пМ до 10 мМ в 0,1% ДМСО. Результаты представлены в таблице 1.

[0944] Таблица 1

Пример	LPAR1 IC_{50}	Пример	LPAR1 IC_{50}	Пример	LPAR1 IC_{50}	Пример	LPAR1 IC_{50}
1	C	2	C	3	C	4	B
5	B	6	B	7	C	8	C
9	D	10	-	11	D	12	D
13	D	14	B	15	B	16	B
17	B	18	B	19	C	20	B
21	C	22	C	23	C	24	D
25	C	26	C	27	C	28	B
29	B	30	C	31	C	32	C
33	D	34	D	35	C	36	C
37	C	38	C	39	C	40	B
41	C	42	C	43	C	44	B
45	C	46	B	47	B	48	B
49	B	50	B	51	B	52	C
53	C	54	B	55	C	56	C
57	C	58	D	59	C	60	D
61	B	62	C	63	B	64	B

Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀
65	B	66	A	67	B	68	B
69	C	70	C	71	D	72	C
73	A	74	C	75	B	76	C
77	B	78	B	79	A	80	C
81	B	82	B	83	C	84	C
85	B	86	B	87	A	88	D
89	C	90	B	91	B	92	B
93	B	94	B	95	B	96	D
97	B	98	C	99	B	100	C
101	D	102	B	103	D	104	C
105	C	106	B	107	B	108	C
109	B	110	B	111	B	112	D
113	B	114	B	115	B	116	C
117	B	118	C	119	C	120	C
121	B	122	B	123	C	124	C
125	B	126	B	127	B	128	B
129	B	130	D	131	C	132	D
133	D	134	D	135	C	136	C
137	D	138	B	139	D	140	C
141	C	142	D	143	D	144	B
145	C	146	B	147	A	148	A
149	B	150	A	151	B	152	C
153	A	154	A	155	B	156	A
157	B	158	B	159	C	160	A
161	B	162	C	163	D	164	B
165	A	166	B	167	B	168	B

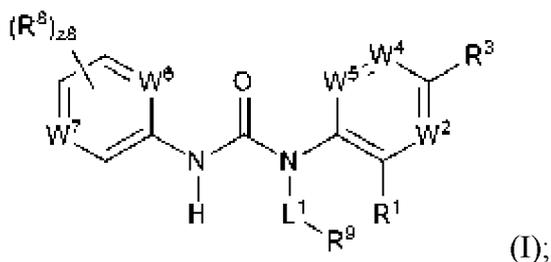
Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀
169	B	170	A	171	B	172	B
173	B	174	C	175	A	176	B
177	B	178	B	179	D	180	D
181	B	182	C	183	B	184	C
185	C	186	D	187	D	188	C
189	C	190	C	191	B	192	B
193	C	194	C	195	B	196	D
197	D	198	C	199	A	200	B
201	B	202	B	203	B	204	A
205	A	206	B	207	A	208	B
209	B	210	A	211	A	212	A
213	B	214	B	215	B	216	B
217	B	218	B	219	-	220	-
221	A	222	B	223	B	224	A
225	B	226	C	227	B	228	C
229	B	230	C	231	-	232	B
233	B	234	B	235	B	236	C
237	C	238	C	239	C	240	C
241	C	242	C	243	C	244	D
245	D	246	D	247	B	248	C
249	B	250	C	251	D	252	C
253	B	254	D	255	B	256	C
257	A	258	C	259	B	260	D
261	C	262	A	263	-	264	C
265	D	266	C	267	B	268	C
269	B	270	-	271	C	272	B

Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀	Пример	LPAR1 IC₅₀
273	B	274	C	275	B	276	C
277	-	278	B	279	A	280	A
281	B	282	C	283	B	284	A
285	A	286	B	287	C	288	B
289	A	290	B	291	A	292	A
293	B	294	C	295	C	296	C
297	B	298	A	299	A	300	C
301	B	302	B	303	A	304	A
305	B	306	C	307	C	308	C
309	A	310	B	311	C	312	C
313	C	314	C	315	B	316	B
317	C	318	C	319	-	320	B
321	A	322	A	323	A	324	A
325	B	326	A	327	A	328	B
329	A	330	A	331	A	332	B
333	A	334	A	335	B	336	B
337	B	338	B	339	B	340	B

A=IC₅₀ меньше, чем 10 нМ; B=IC₅₀ меньше, чем 100 нМ, но больше или равно 10 нМ; C=IC₅₀ меньше, чем 1000 нМ, но больше или равно 100 нМ; D=IC₅₀ больше или равно 1000 нМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:



где

L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный C_1 - C_5 алкилен;

R^1 представляет собой незамещенный C_2 - C_5 алкил;

W^2 представляет собой N или $C(R^2)$;

R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-OCX^2_3$, $-OCH_2X^2$, $-OCHX^2_2$, $-CN$, $-SO_{n2}R^{2D}$, $-SO_{v2}NR^{2AR^{2B}}$, $-NR^{2C}NR^{2AR^{2B}}$, $-ONR^{2AR^{2B}}$, $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2AR^{2B}}$, $-NHC(O)NR^{2AR^{2B}}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{2AR^{2B}}$, $-C(O)R^{2C}$, $-C(O)OR^{2C}$, $-C(O)NR^{2AR^{2B}}$, $-OR^{2D}$, $-SR^{2D}$, $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$, $-NR^{2AC}(O)R^{2C}$, $-NR^{2AC}(O)OR^{2C}$, $-NR^{2A}OR^{2C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCX^3_3$, $-OCH_2X^3$, $-OCHX^3_2$, $-CN$, $-SO_{n3}R^{3D}$, $-SO_{v3}NR^{3AR^{3B}}$, $-NR^{3C}NR^{3AR^{3B}}$, $-ONR^{3AR^{3B}}$, $-NHC(O)NR^{3C}NR^{3AR^{3B}}$, $-NHC(O)NR^{3AR^{3B}}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{3AR^{3B}}$, $-C(O)R^{3C}$, $-C(O)OR^{3C}$, $-C(O)NR^{3AR^{3B}}$, $-OR^{3D}$, $-SR^{3D}$, $-NR^{3A}SO_2R^{3D}$, $-NR^{3AC}(O)R^{3C}$, $-NR^{3AC}(O)OR^{3C}$, $-NR^{3A}OR^{3C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^4 представляет собой N или $C(R^4)$;

R^4 представляет собой водород, галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCX^4_3$, $-OCH_2X^4$, $-OCHX^4_2$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{4D}$, $-SO_{v4}NR^{4AR^{4B}}$, $-NR^{4C}NR^{4AR^{4B}}$, $-ONR^{4AR^{4B}}$, $-NHC(O)NR^{4C}NR^{4AR^{4B}}$, $-NHC(O)NR^{4AR^{4B}}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4AR^{4B}}$, $-C(O)R^{4C}$, $-C(O)OR^{4C}$, $-C(O)NR^{4AR^{4B}}$, $-OR^{4D}$, $-SR^{4D}$, $-NR^{4A}SO_2R^{4D}$, $-NR^{4AC}(O)R^{4C}$, $-NR^{4AC}(O)OR^{4C}$, $-NR^{4A}OR^{4C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^5 представляет собой N или $C(R^5)$;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCX^5_3$, $-OCH_2X^5$, $-OCHX^5_2$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{5D}$, $-SO_{v5}NR^{5AR^{5B}}$, $-NR^{5C}NR^{5AR^{5B}}$, $-ONR^{5AR^{5B}}$, $-NHC(O)NR^{5C}NR^{5AR^{5B}}$, $-NHC(O)NR^{5AR^{5B}}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5AR^{5B}}$, $-C(O)R^{5C}$, $-C(O)OR^{5C}$, $-C(O)NR^{5AR^{5B}}$, $-OR^{5D}$, $-SR^{5D}$, $-NR^{5A}SO_2R^{5D}$, $-NR^{5AC}(O)R^{5C}$, $-NR^{5AC}(O)OR^{5C}$, $-NR^{5A}OR^{5C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или

незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^2 и R^3 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^3 и R^4 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^4 и R^5 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

W^6 представляет собой N или $C(R^6)$;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCH_2X^6$, $-OCHX^6_2$, $-CN$, $-SO_{n6}R^{6D}$, $-SO_{v6}NR^{6AR^{6B}}$, $-NR^{6C}NR^{6AR^{6B}}$, $-ONR^{6AR^{6B}}$, $-NHC(O)NR^{6C}NR^{6AR^{6B}}$, $-NHC(O)NR^{6AR^{6B}}$, $-N(O)_{m6}$, $-NR^{6AR^{6B}}$, $-C(O)R^{6C}$, $-C(O)OR^{6C}$, $-C(O)NR^{6AR^{6B}}$, $-OR^{6D}$, $-SR^{6D}$, $-NR^{6A}SO_2R^{6D}$, $-NR^{6A}C(O)R^{6C}$, $-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$, $-NR^{6A}OR^{6C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^7 представляет собой N, N^+O^- или $C(R^7)$;

R^7 представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCX^7_3$, $-OCH_2X^7$, $-OCHX^7_2$, $-CN$, $-SO_{n7}R^{7D}$, $-SO_{v7}NR^{7AR^{7B}}$, $-NR^{7C}NR^{7AR^{7B}}$, $-ONR^{7AR^{7B}}$, $-NHC(O)NR^{7C}NR^{7AR^{7B}}$, $-NHC(O)NR^{7AR^{7B}}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7AR^{7B}}$, $-C(O)R^{7C}$, $-C(O)OR^{7C}$, $-C(O)NR^{7AR^{7B}}$, $-OR^{7D}$, $-SR^{7D}$, $-NR^{7A}SO_2R^{7D}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$, $-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$, $-NR^{7A}OR^{7C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^8 независимо представляет собой галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8AR^{8B}}$, $-NR^{8C}NR^{8AR^{8B}}$, $-ONR^{8AR^{8B}}$, $-NHC(O)NR^{8C}NR^{8AR^{8B}}$, $-NHC(O)NR^{8AR^{8B}}$, $-N(O)_{m8}$, $-NR^{8AR^{8B}}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8AR^{8B}}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-NR^{8A}OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или

незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

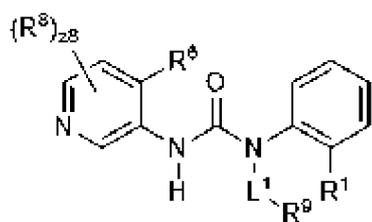
R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} и R^{8D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 независимо представляют собой $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$;

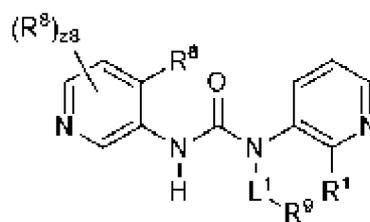
n_2 , n_3 , n_4 , n_5 , n_6 , n_7 и n_8 независимо представляют собой целое число от 0 до 4;

m_2 , m_3 , m_4 , m_5 , m_6 , m_7 , m_8 , v_2 , v_3 , v_4 , v_5 , v_6 , v_7 и v_8 независимо равны 1 или 2; и z_8 представляет собой целое число от 0 до 3.

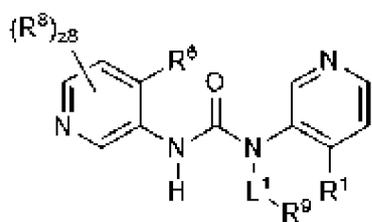
2. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



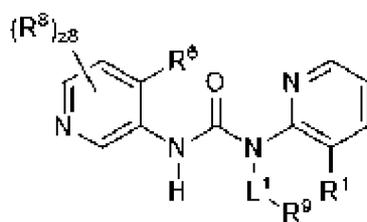
(I-1a),



(I-1b),

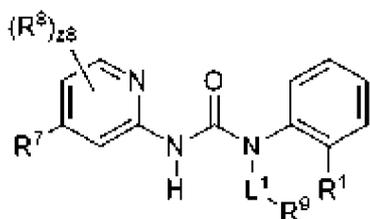


(I-1c) или

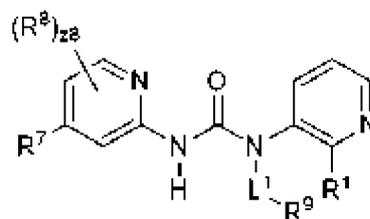


(I-1d).

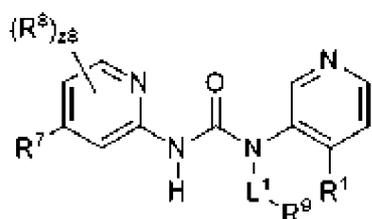
3. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



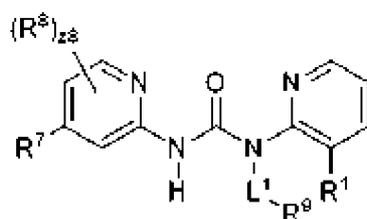
(I-2a),



(I-2b),

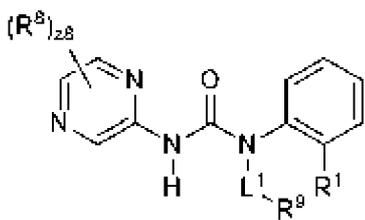


(I-2c) или

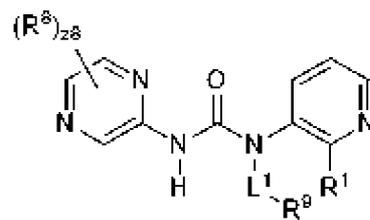


(I-2d).

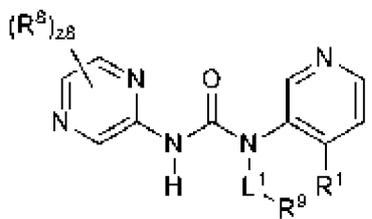
4. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



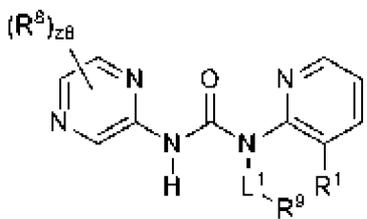
(I-3a),



(I-3b),

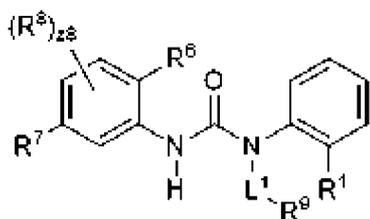


(I-3c) или

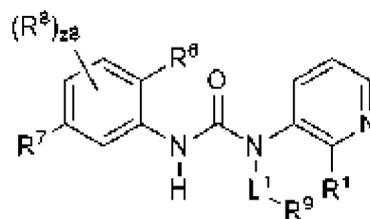


(I-3d).

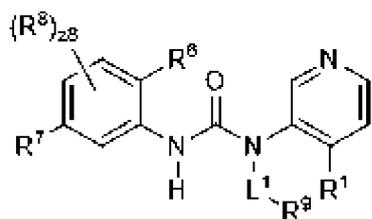
5. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



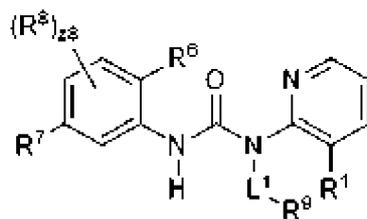
(I-4a),



(I-4b),



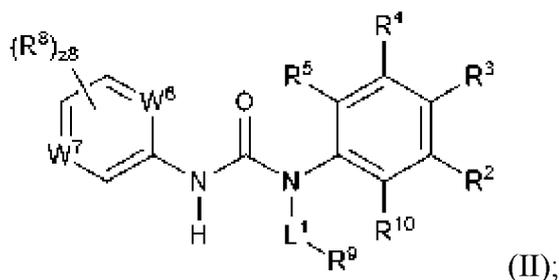
(I-4c) или



(I-4d).

6. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой незамещенный C₃ алкил.
7. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой изопропил.
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее

формулу:



где

L¹ представляет собой связь или замещенный или незамещенный C₁-C₅ алкилен;

R² представляет собой водород, галоген, -CX²₃, -CHX²₂, -CH₂X², -OCX²₃, -OCH₂X², -OCHX²₂, -CN, -SO_{n2}R^{2D}, -SO_{v2}NR^{2AR2B}, -NR^{2C}NR^{2AR2B}, -ONR^{2AR2B}, -NHC(O)NR^{2C}NR^{2AR2B}, -NHC(O)NR^{2AR2B}, -N(O)_{m2}, -NR^{2AR2B}, -C(O)R^{2C}, -C(O)OR^{2C}, -C(O)NR^{2AR2B}, -OR^{2D}, -SR^{2D}, -NR^{2A}SO₂R^{2D}, -NR^{2AC}(O)R^{2C}, -NR^{2AC}(O)OR^{2C}, -NR^{2A}OR^{2C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R³ представляет собой водород, галоген, -CX³₃, -CHX³₂, -CH₂X³, -OCX³₃, -OCH₂X³, -OCHX³₂, -CN, -SO_{n3}R^{3D}, -SO_{v3}NR^{3AR3B}, -NR^{3C}NR^{3AR3B}, -ONR^{3AR3B}, -NHC(O)NR^{3C}NR^{3AR3B}, -NHC(O)NR^{3AR3B}, -N(O)_{m3}, -NR^{3AR3B}, -C(O)R^{3C}, -C(O)OR^{3C}, -C(O)NR^{3AR3B}, -OR^{3D}, -SR^{3D}, -NR^{3A}SO₂R^{3D}, -NR^{3AC}(O)R^{3C}, -NR^{3AC}(O)OR^{3C}, -NR^{3A}OR^{3C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁴ представляет собой водород, галоген, -CX⁴₃, -CHX⁴₂, -CH₂X⁴, -OCX⁴₃, -OCH₂X⁴, -OCHX⁴₂, -CN, -SO_{n4}R^{4D}, -SO_{v4}NR^{4AR4B}, -NR^{4C}NR^{4AR4B}, -ONR^{4AR4B}, -NHC(O)NR^{4C}NR^{4AR4B}, -NHC(O)NR^{4AR4B}, -N(O)_{m4}, -NR^{4AR4B}, -C(O)R^{4C}, -C(O)OR^{4C}, -C(O)NR^{4AR4B}, -OR^{4D}, -SR^{4D}, -NR^{4A}SO₂R^{4D}, -NR^{4AC}(O)R^{4C}, -NR^{4AC}(O)OR^{4C}, -NR^{4A}OR^{4C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R⁵ представляет собой водород, галоген, -CX⁵₃, -CHX⁵₂, -CH₂X⁵, -OCX⁵₃, -OCH₂X⁵, -OCHX⁵₂, -CN, -SO_{n5}R^{5D}, -SO_{v5}NR^{5AR5B}, -NR^{5C}NR^{5AR5B}, -ONR^{5AR5B}, -NHC(O)NR^{5C}NR^{5AR5B}, -NHC(O)NR^{5AR5B}, -N(O)_{m5}, -NR^{5AR5B}, -C(O)R^{5C}, -C(O)OR^{5C}, -C(O)NR^{5AR5B}, -OR^{5D}, -SR^{5D}, -NR^{5A}SO₂R^{5D}, -NR^{5AC}(O)R^{5C}, -NR^{5AC}(O)OR^{5C}, -NR^{5A}OR^{5C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^2 и R^3 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^3 и R^4 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^4 и R^5 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

W^6 представляет собой N или $C(R^6)$;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCH_2X^6$, $-OCHX^6_2$, $-CN$, $-SO_{n6}R^{6D}$, $-SO_{v6}NR^{6AR^{6B}}$, $-NR^{6C}NR^{6AR^{6B}}$, $-ONR^{6AR^{6B}}$, $-NHC(O)NR^{6C}NR^{6AR^{6B}}$, $-NHC(O)NR^{6AR^{6B}}$, $-N(O)_{m6}$, $-NR^{6AR^{6B}}$, $-C(O)R^{6C}$, $-C(O)OR^{6C}$, $-C(O)NR^{6AR^{6B}}$, $-OR^{6D}$, $-SR^{6D}$, $-NR^{6A}SO_2R^{6D}$, $-NR^{6A}C(O)R^{6C}$, $-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$, $-NR^{6A}OR^{6C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

W^7 представляет собой N, N^+O^- или $C(R^7)$;

R^7 представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-OCX^7_3$, $-OCH_2X^7$, $-OCHX^7_2$, $-CN$, $-SO_{n7}R^{7D}$, $-SO_{v7}NR^{7AR^{7B}}$, $-NR^{7C}NR^{7AR^{7B}}$, $-ONR^{7AR^{7B}}$, $-NHC(O)NR^{7C}NR^{7AR^{7B}}$, $-NHC(O)NR^{7AR^{7B}}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7AR^{7B}}$, $-C(O)R^{7C}$, $-C(O)OR^{7C}$, $-C(O)NR^{7AR^{7B}}$, $-OR^{7D}$, $-SR^{7D}$, $-NR^{7A}SO_2R^{7D}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$, $-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$, $-NR^{7A}OR^{7C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^8 независимо представляет собой галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCX^8_3$, $-OCH_2X^8$, $-OCHX^8_2$, $-CN$, $-SO_{n8}R^{8D}$, $-SO_{v8}NR^{8AR^{8B}}$, $-NR^{8C}NR^{8AR^{8B}}$, $-ONR^{8AR^{8B}}$, $-NHC(O)NR^{8C}NR^{8AR^{8B}}$, $-NHC(O)NR^{8AR^{8B}}$, $-N(O)_{m8}$, $-NR^{8AR^{8B}}$, $-C(O)R^{8C}$, $-C(O)OR^{8C}$, $-C(O)NR^{8AR^{8B}}$, $-OR^{8D}$, $-SR^{8D}$, $-NR^{8A}SO_2R^{8D}$, $-NR^{8A}C(O)R^{8C}$, $-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$, $-NR^{8A}OR^{8C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два заместителя R^8 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^9 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный

или незамещенный гетероциклоалкил;

R^{10} представляет собой водород, галоген, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-OCX^{10}_3$, $-OCH_2X^{10}$, $-OCHX^{10}_2$, $-CN$, $-SO_{n10}R^{10D}$, $-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-ONR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$, $-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-N(O)_{m10}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10C}$, $-C(O)OR^{10C}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-OR^{10D}$, $-SR^{10D}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10D}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10C}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$, $-NR^{10A}OR^{10C}$, $-SF_5$, $-N_3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{10} и R^2 могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} , R^{8D} , R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} и R^{10D} независимо представляют собой водород, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHF_2$, $-CHI_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2F$, $-CH_2I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{2A} и R^{2B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{5A} и R^{5B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{6A} и R^{6B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{7A} и R^{7B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{8A} и R^{8B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{10A} и R^{10B} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно соединены с образованием замещенного

или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;
 $X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ и X^{10} независимо представляют собой -F, -Cl, -Br или -I;
 $n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7, n_8$ и n_{10} независимо представляют собой целое число от 0 до 4;
 $m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_{10}, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8$ и v_{10} независимо равны 1
или 2; и

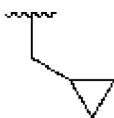
z_8 представляет собой целое число от 0 до 3;

где по меньшей мере один из W^6 или W^7 представляет собой N;

где если W^6 представляет собой C(R^6) или W^7 представляет собой C(R^7), тогда R^{10}
не представляет собой водород;

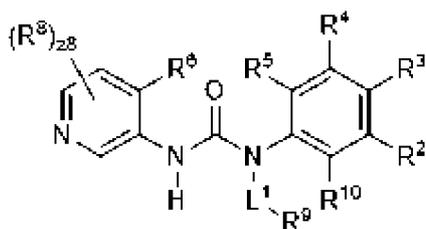
где если W^6 и W^7 оба представляют собой N, тогда R^3 не представляет собой -
S(O) $_2$ CH $_3$; и

где если W^6 представляет собой CH и W^7 представляет собой N, тогда -L 1 -R 9 не

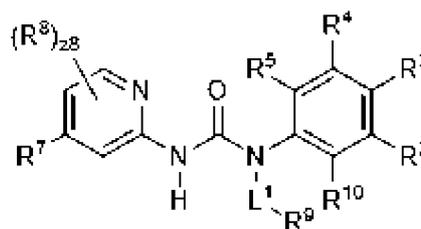


представляет собой

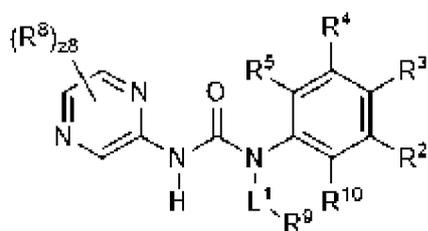
9. Соединение по п. 8, имеющее формулу:



(II-1a),

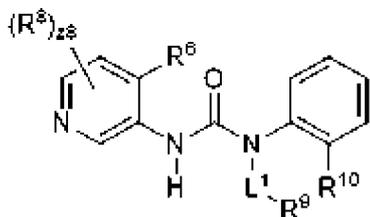


(II-2a) или

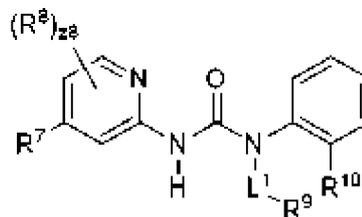


(II-3a).

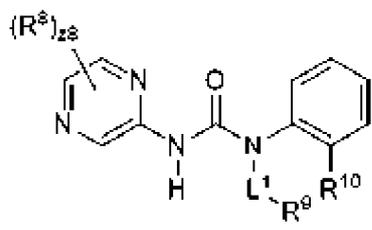
10. Соединение по п. 8, имеющее формулу:



(II-1b),



(II-2b) или



(II-3b).

11. Соединение по п. 8, где R^{10} представляет собой водород или незамещенный C $_1$ -

C₆ алкил.

12. Соединение по п. 8, где R¹⁰ представляет собой изопропил.

13. Соединение по п. 1, где R⁶ представляет собой водород, -OCHF₂, незамещенный C₁-C₆ алкил или незамещенный 2-6-членный гетероалкил.

14. Соединение по п. 1, где R⁶ представляет собой водород, -OCHF₂, незамещенный метокси или незамещенный изопропокси.

15. Соединение по п. 1, где R⁷ представляет собой водород, -F, -Cl, -Br или -OCHF₂.

16. Соединение по п. 1, где R⁸ независимо представляет собой галоген, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -CN, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NO₂, -NH₂, -C(O)H, -C(O)OH, -CONH₂, -OH, -SH, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

17. Соединение по п. 1, где R⁸ независимо представляет собой галоген, -CF₃, -CHF₂, -CN, -OCHF₂, -C(O)R^{8C}, -C(O)OR^{8C}, -OR^{8D}, незамещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный 2-8-членный гетероалкил, незамещенный C₃-C₈ циклоалкил или незамещенный фенил.

18. Соединение по п. 17, где R^{8C} независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₆ алкил.

19. Соединение по п. 17, где R^{8D} независимо представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил.

20. Соединение по п. 1, где R⁸ независимо представляет собой -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CHF₂, -CN, -C(O)H, -C(O)OCH₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CF₃, -OCH(CH₃)CH₂OCH₃, -OCH₂CHF₂, незамещенный метил, незамещенный циклопропил или незамещенный фенил.

21. Соединение по п. 1, где два заместителя R⁸ соединены с образованием незамещенного C₅ циклоалкила.

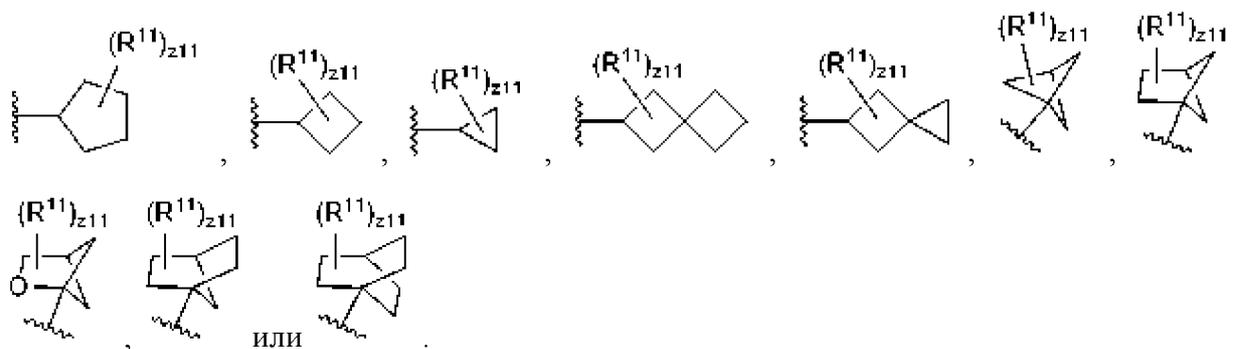
22. Соединение по п. 1, где L¹ представляет собой связь или незамещенный C₁-C₅ алкилен.

23. Соединение по п. 1, где L¹ представляет собой связь.

24. Соединение по п. 1, где L¹ представляет собой незамещенный метилен.

25. Соединение по п. 1, где R⁹ представляет собой R¹¹-замещенный или незамещенный циклоалкил или R¹¹-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

R¹¹ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX¹¹₃, -CHX¹¹₂, -CH₂X¹¹, -OCX¹¹₃, -OCH₂X¹¹, -OCHX¹¹₂, -CN, -SO_{n11}R^{11D}, -SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}, -NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}, -ONR^{11A}R^{11B}, -NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}, -NHC(O)NR^{11A}R^{11B}, -N(O)_{m11}, -NR^{11A}R^{11B}, -C(O)R^{11C}, -C(O)OR^{11C}, -C(O)NR^{11A}R^{11B}, -OR^{11D}, -SR^{11D}, -NR^{11A}SO₂R^{11D}, -NR^{11A}C(O)R^{11C}, -NR^{11A}C(O)OR^{11C}, -NR^{11A}OR^{11C}, -SF₅, -N₃, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или



30. Соединение по п. 25, где R^{11} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{11}_3$, $-CHX^{11}_2$, $-CN$, $-SO_{n11}R^{11D}$, $-C(O)R^{11C}$, $-C(O)OR^{11C}$, $-C(O)NR^{11A}R^{11B}$, $-C(O)R^{11C}$, $-OR^{11D}$, $-NR^{11A}SO_2R^{11D}$, $-NR^{11A}C(O)R^{11C}$, $-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-5-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

31. Соединение по п. 30, где R^{11A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил; и R^{11B} независимо представляет собой водород.

32. Соединение по п. 30, где R^{11C} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

33. Соединение по п. 30, где R^{11D} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

34. Соединение по п. 25, где два заместителя R^{11} соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила.

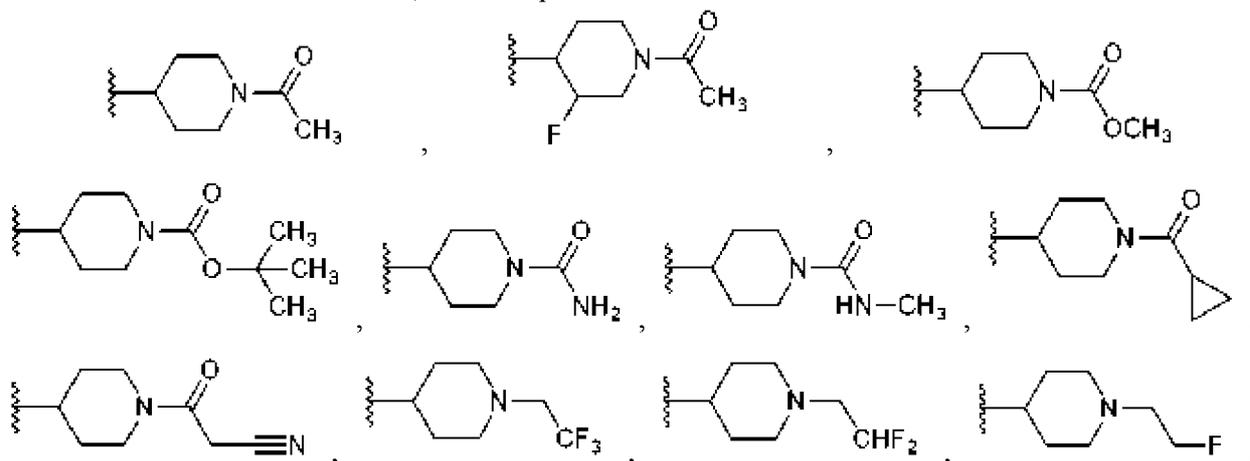
35. Соединение по п. 28, где R^{12} представляет собой водород, $-C(O)R^{12C}$, $-SO_{n12}R^{12D}$, $-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$, $-C(O)OR^{12C}$, $-C(O)NR^{12A}R^{12B}$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил.

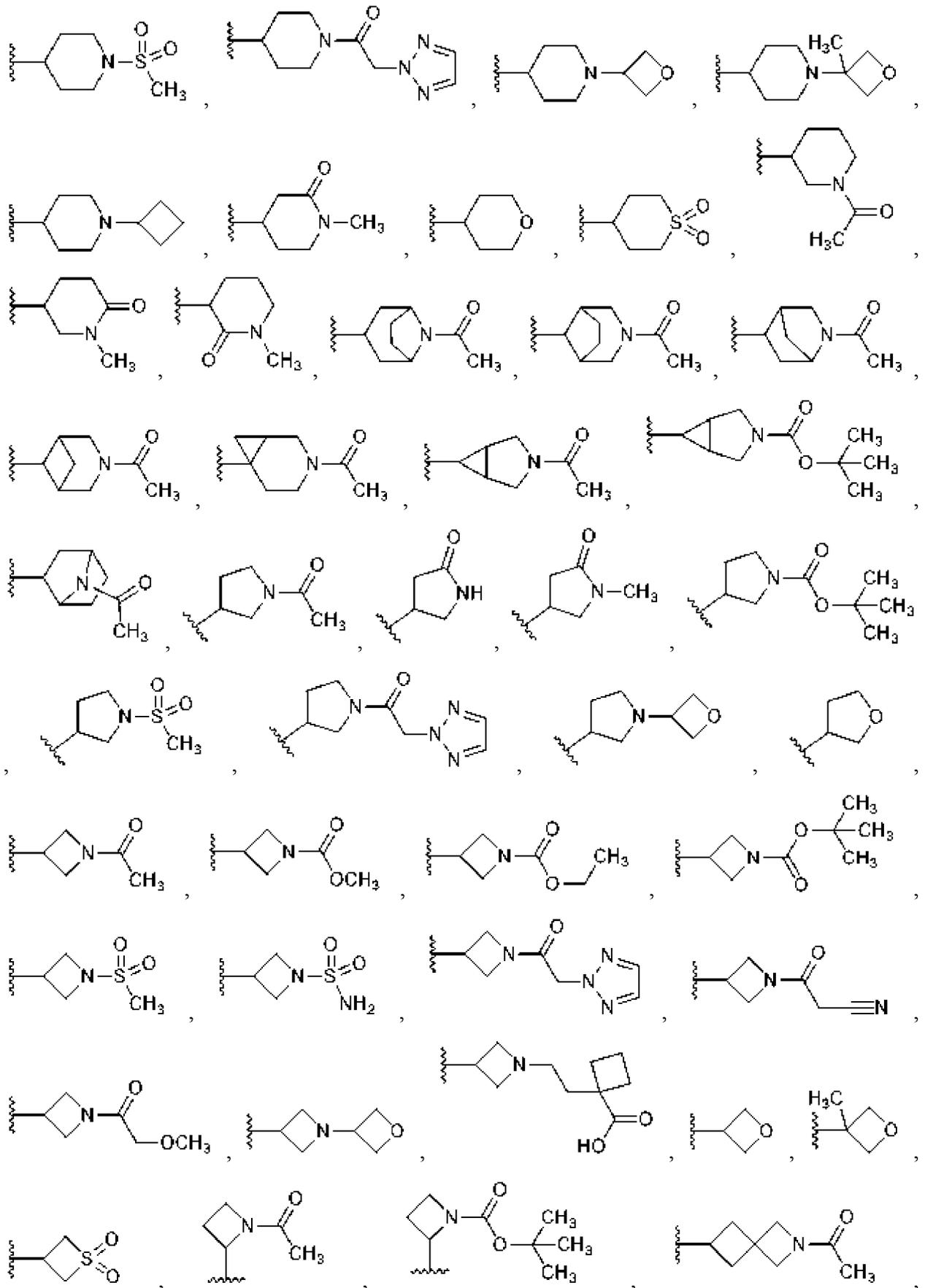
36. Соединение по п. 35, где R^{12A} представляет собой водород, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил; и R^{12B} представляет собой водород.

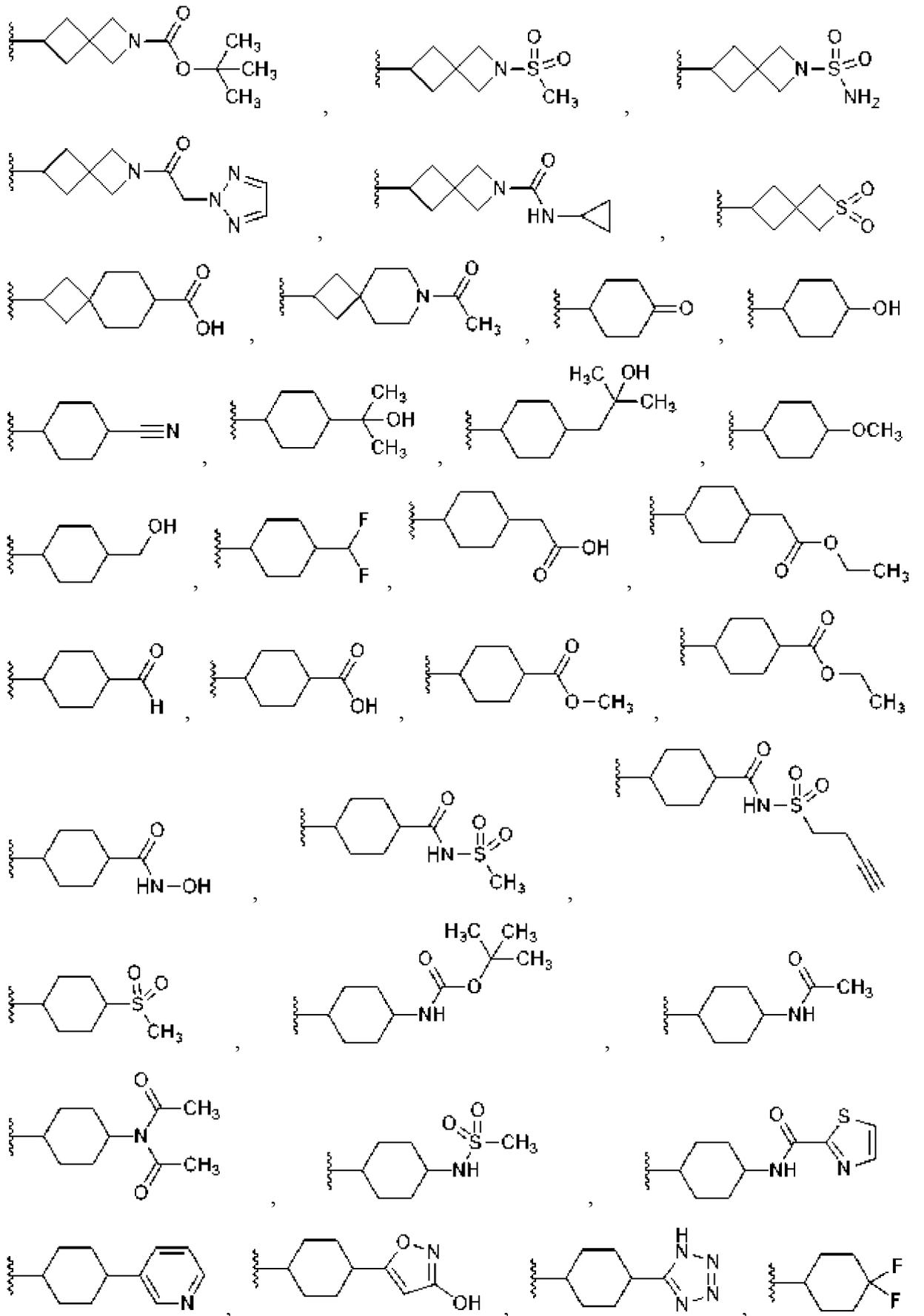
37. Соединение по п. 35, где R^{12C} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил.

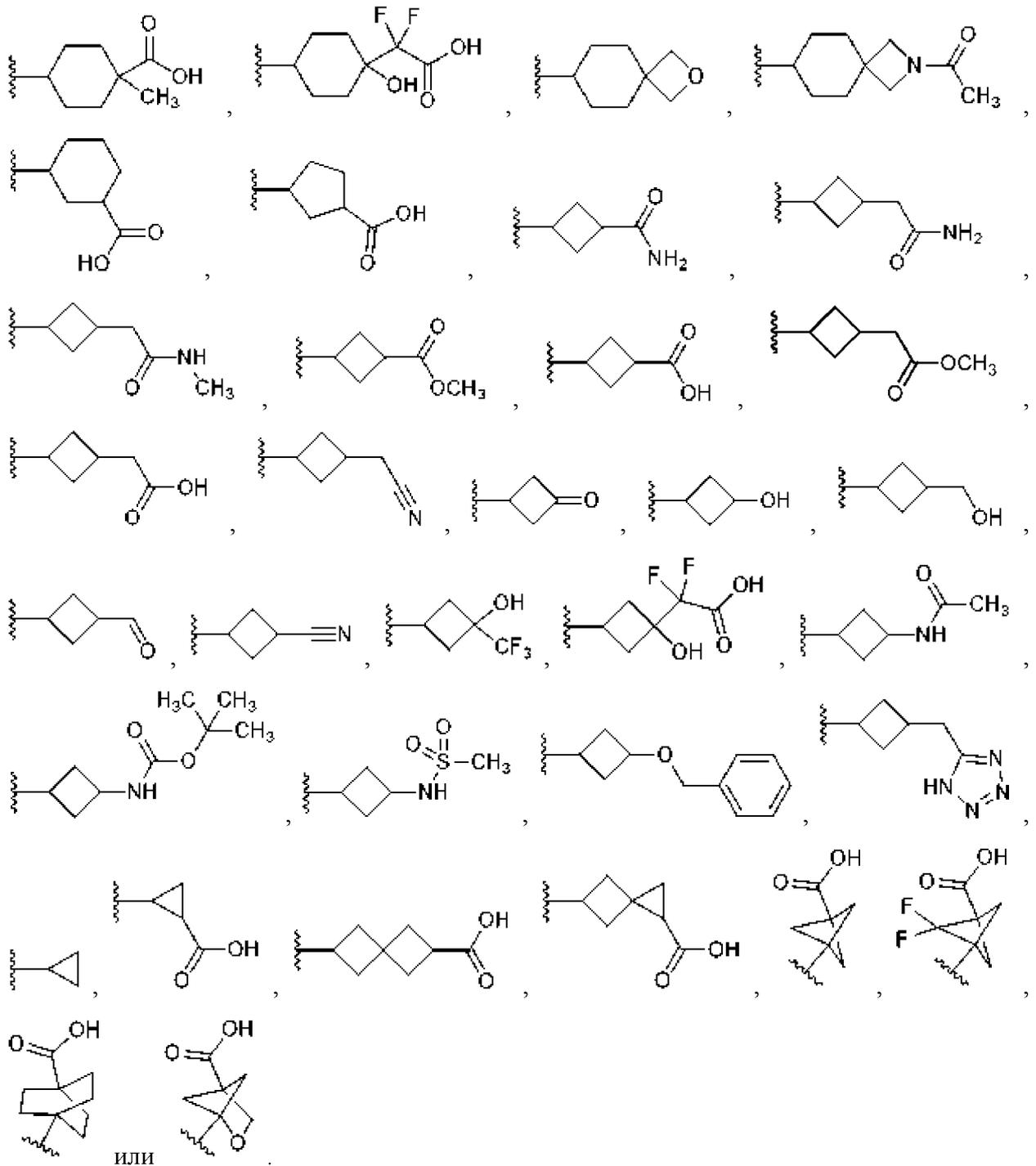
38. Соединение по п. 35, где R^{12D} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

39. Соединение по п. 1, где R^9 представляет собой

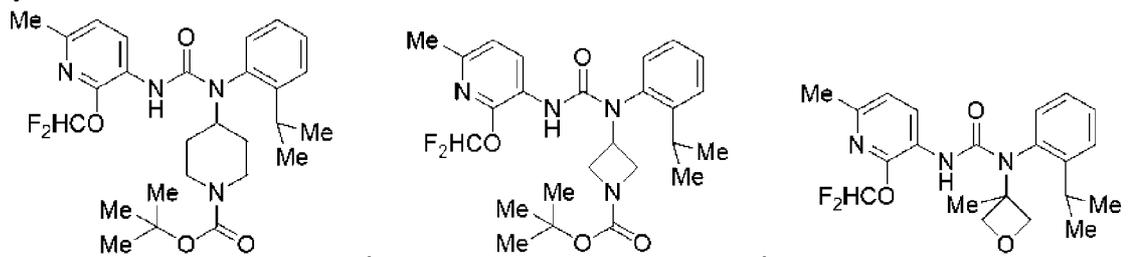


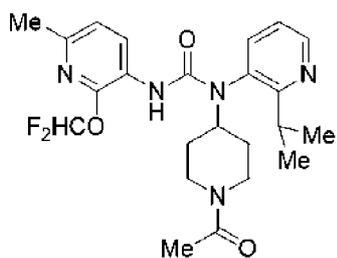
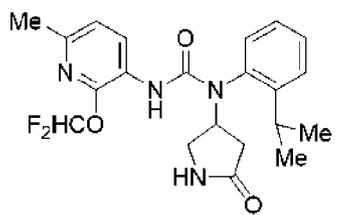
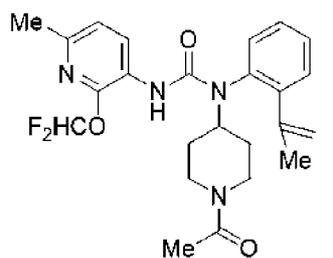
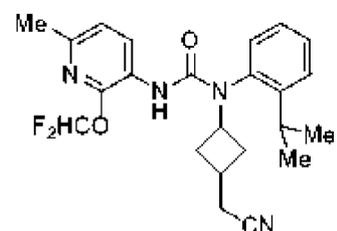
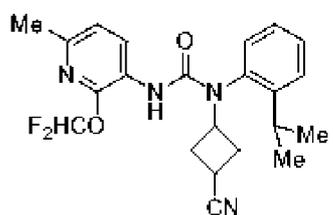
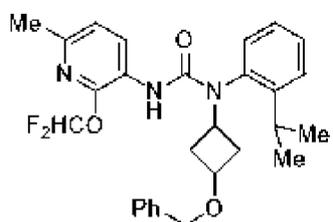
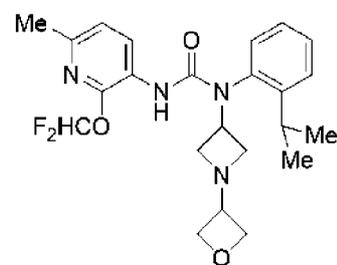
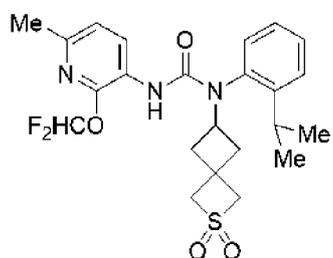
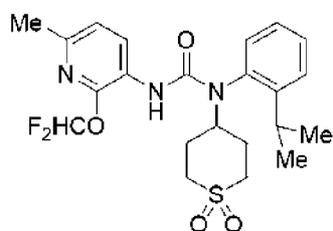
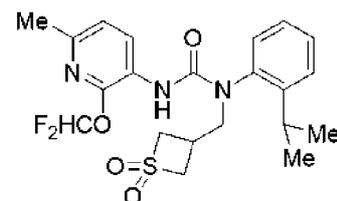
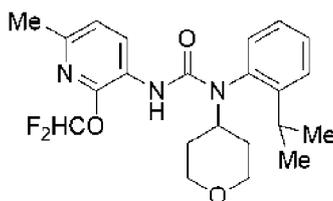
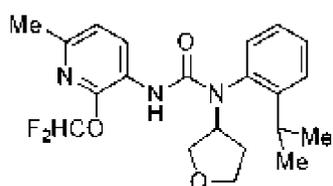
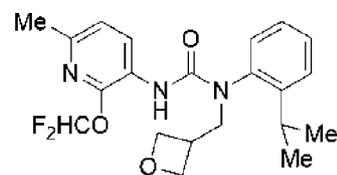
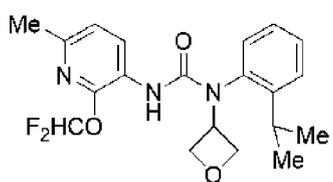
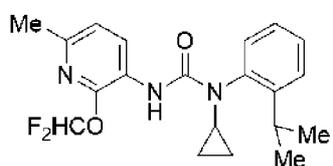
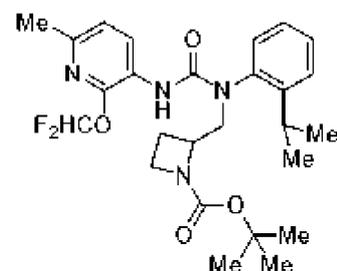
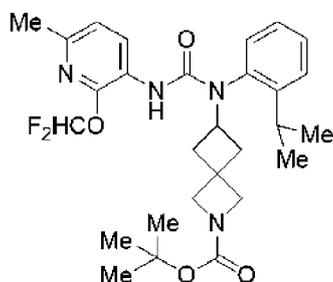
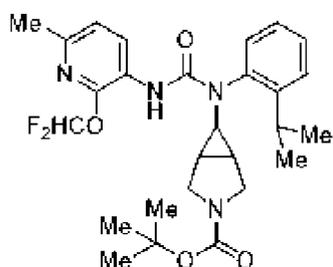
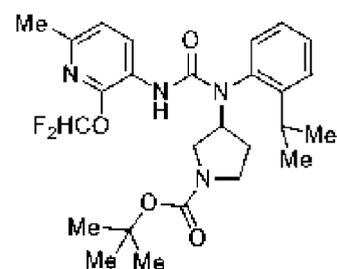
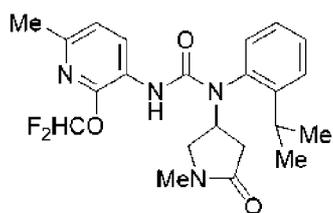
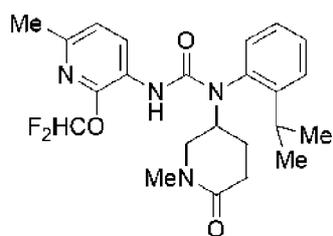


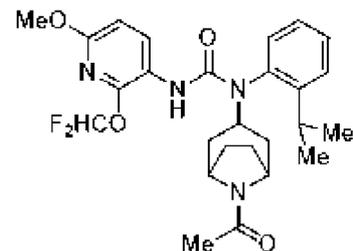
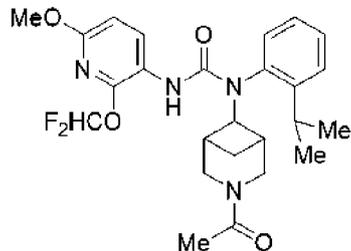
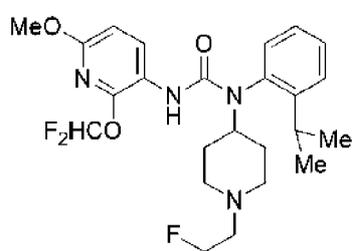
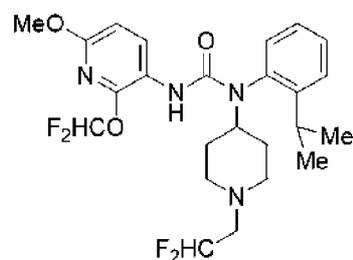
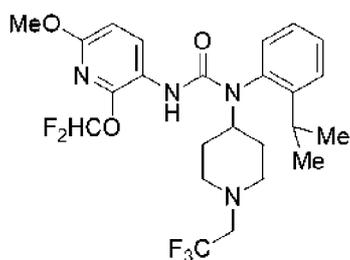
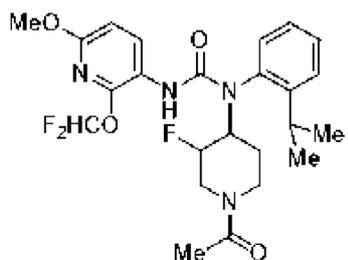
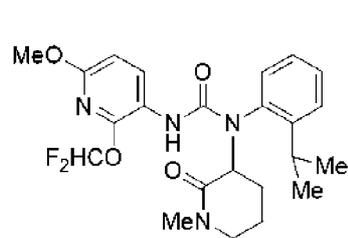
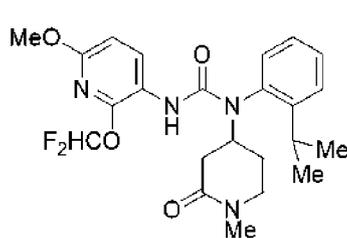
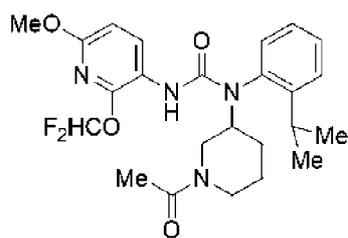
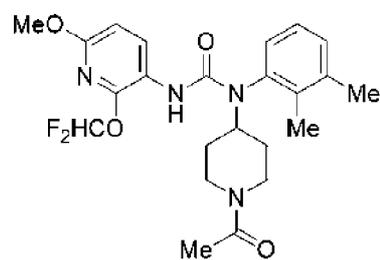
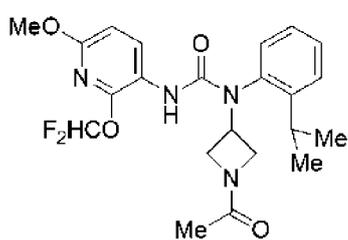
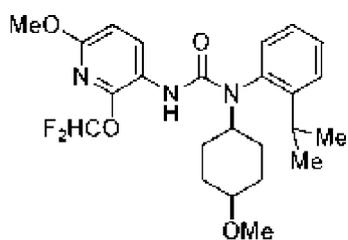
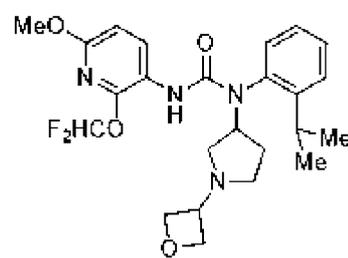
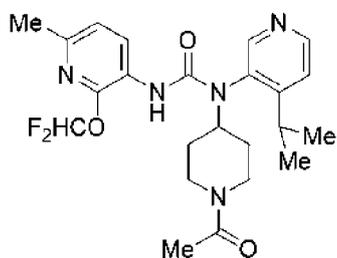
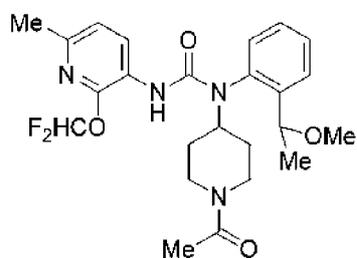
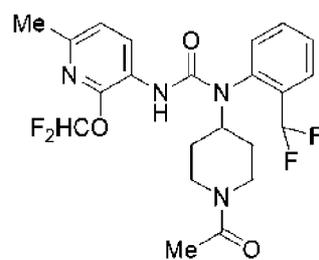
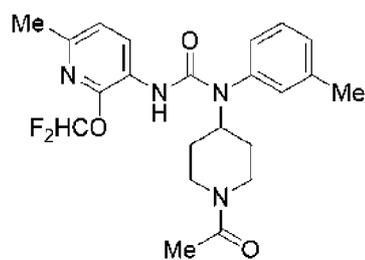
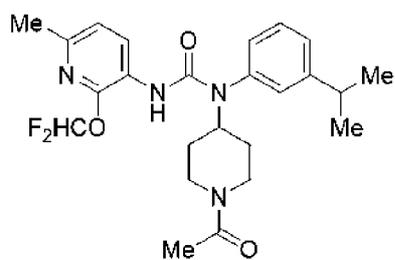


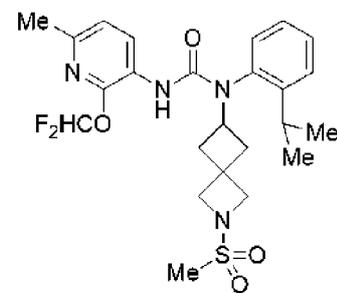
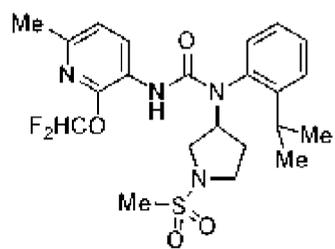
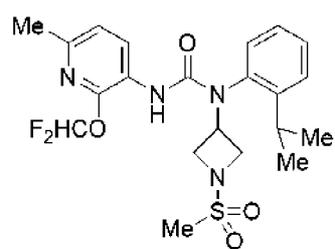
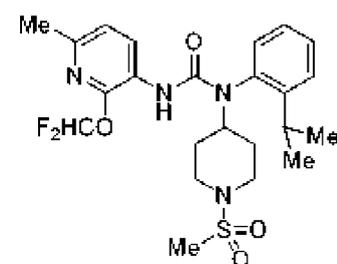
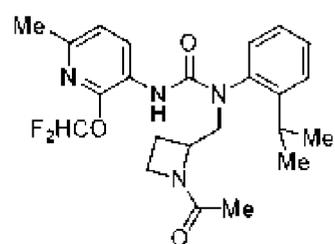
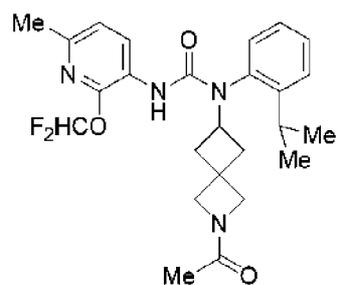
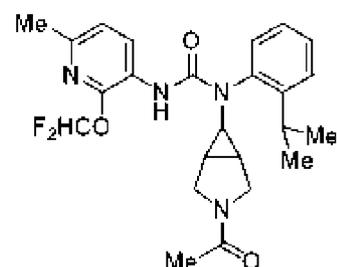
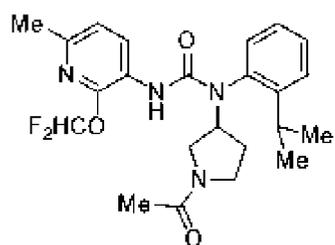
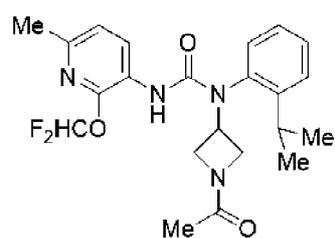
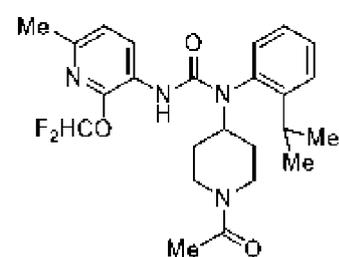
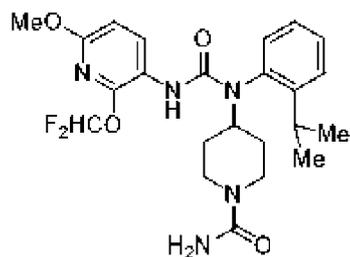
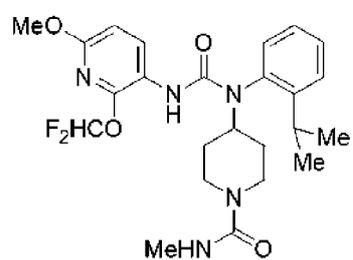
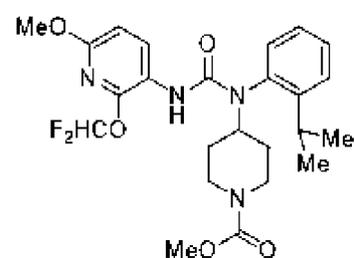
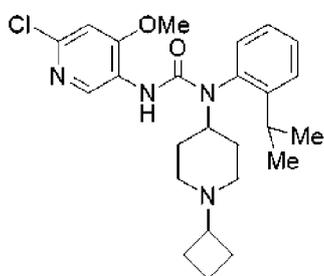
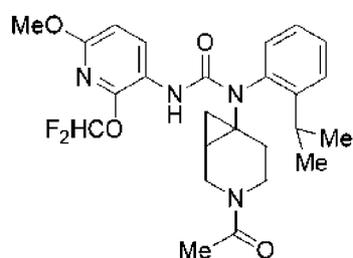
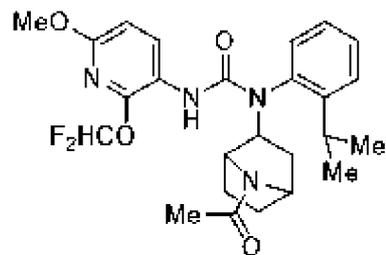
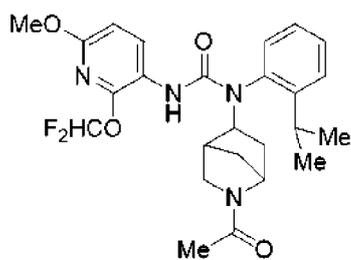
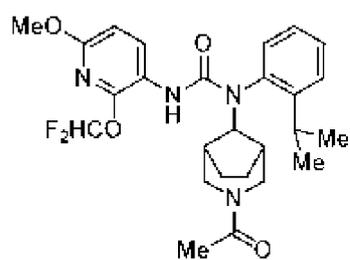


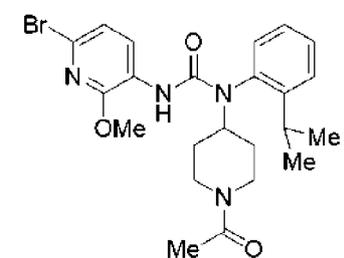
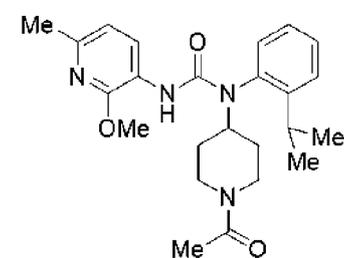
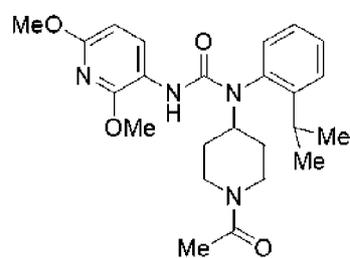
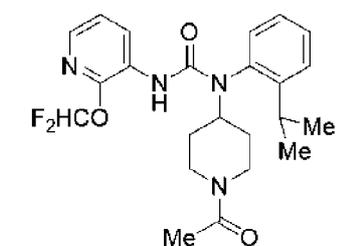
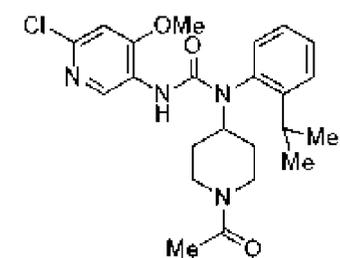
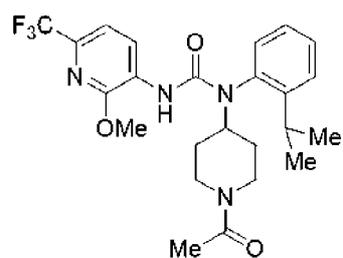
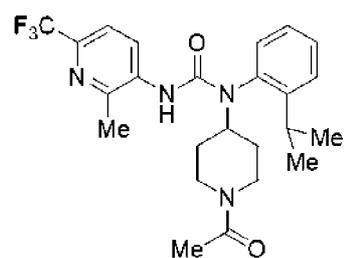
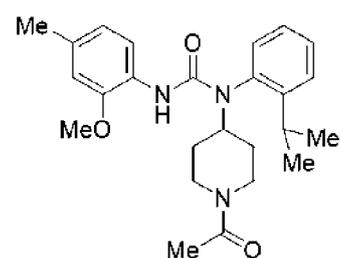
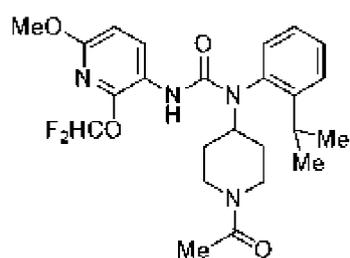
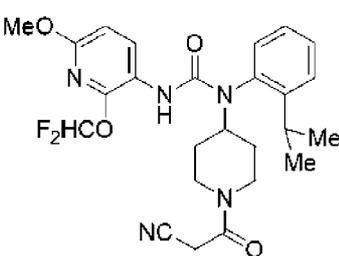
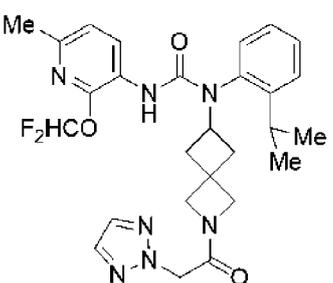
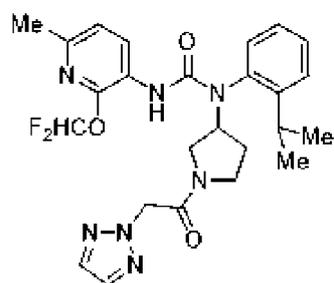
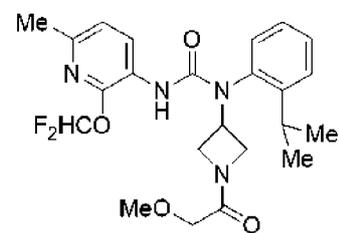
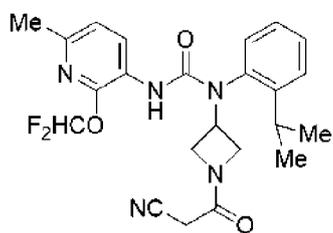
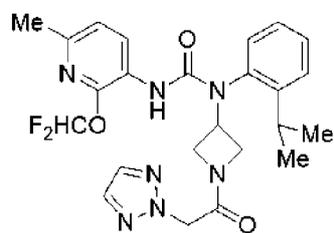
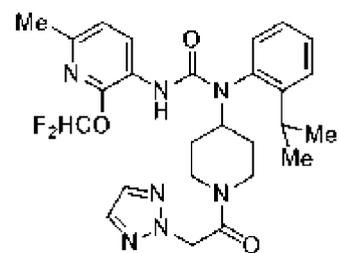
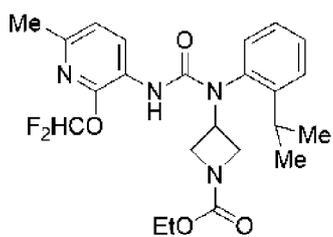
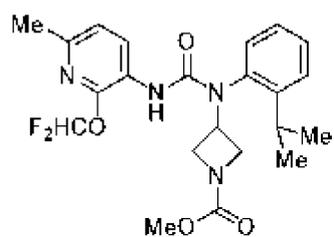
40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу:

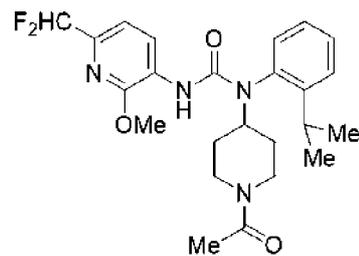
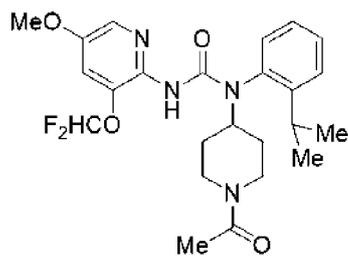
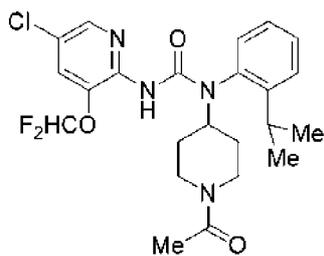
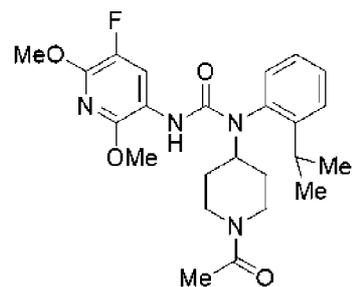
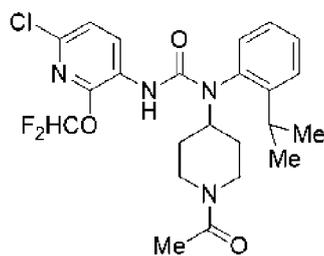
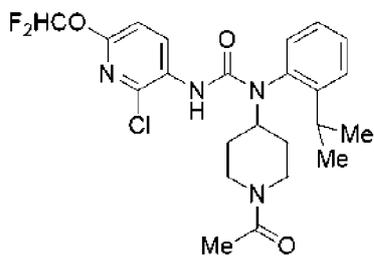
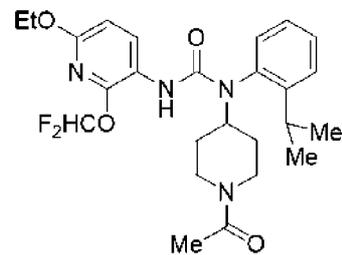
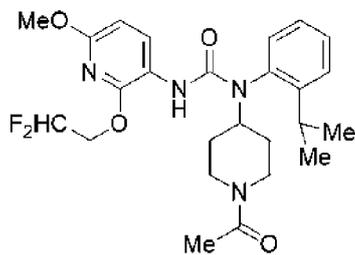
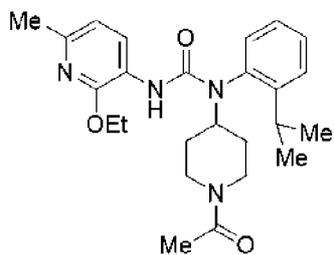
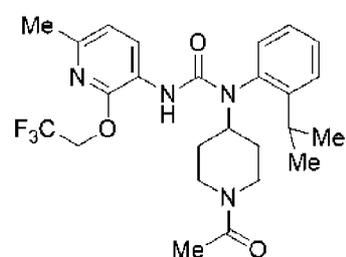
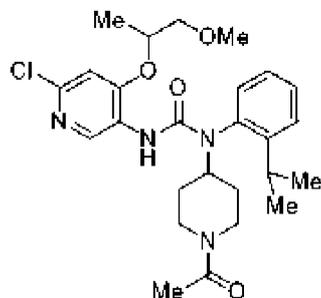
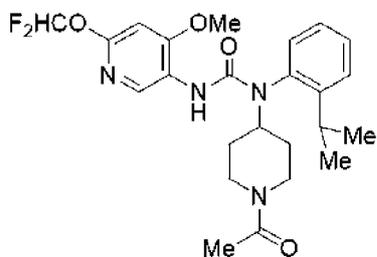
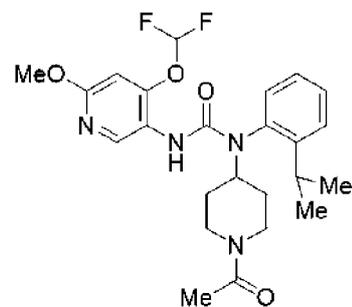
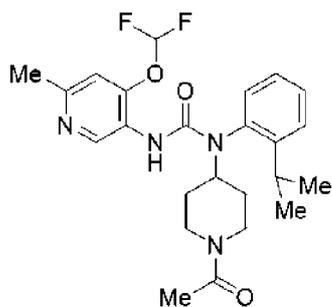
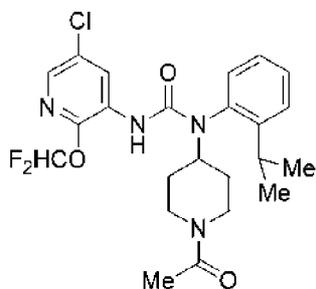
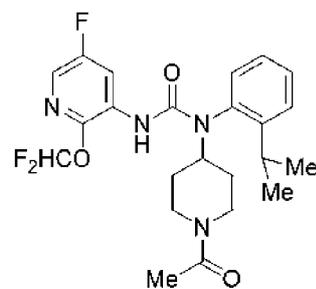
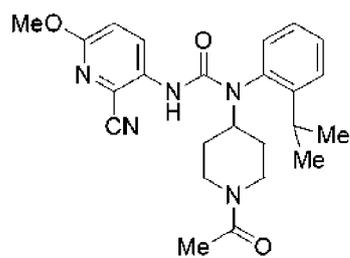
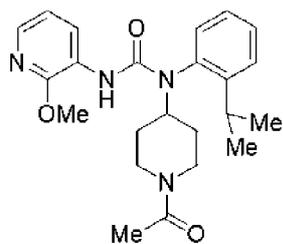


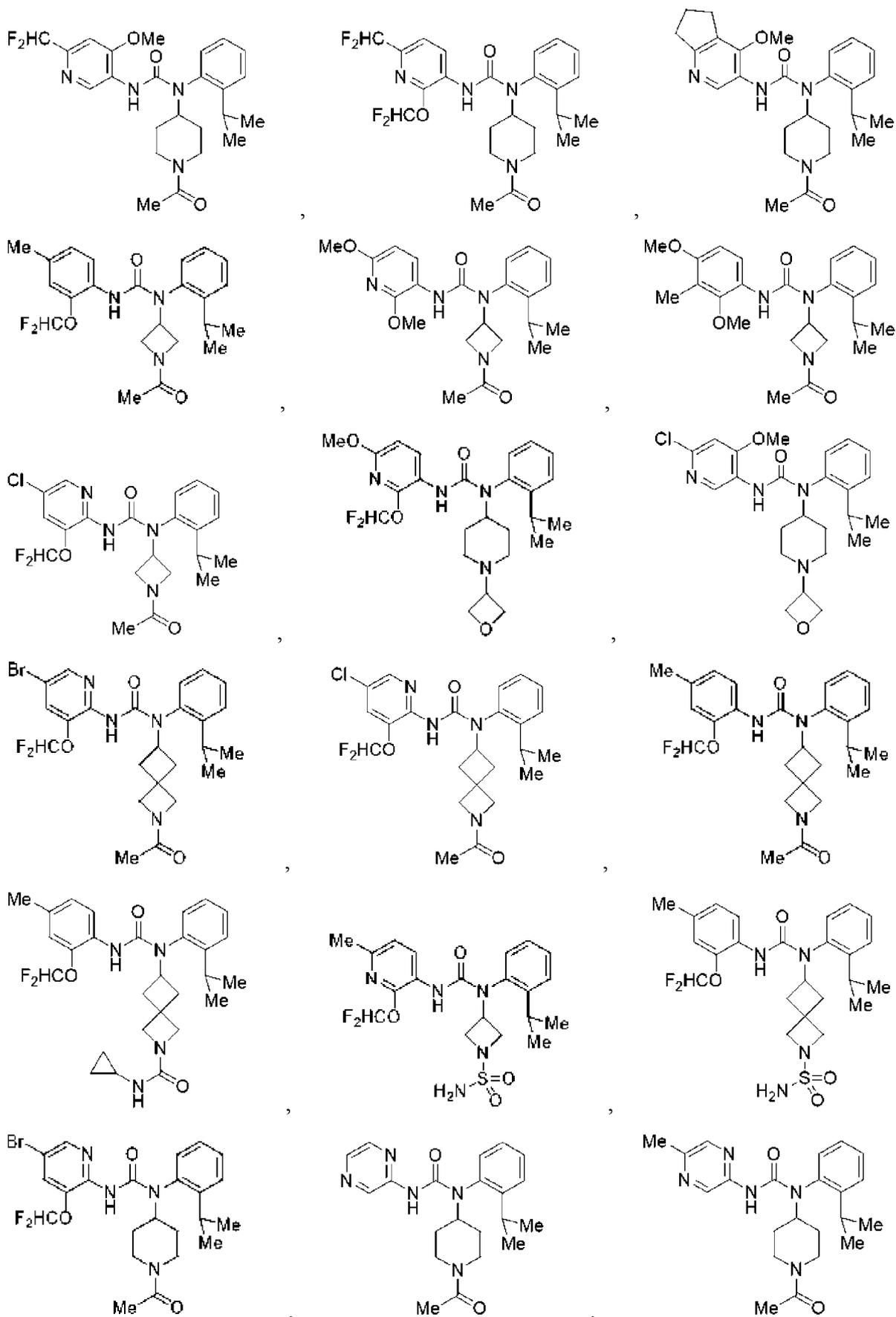


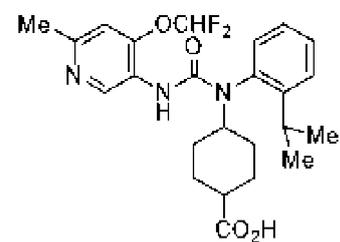
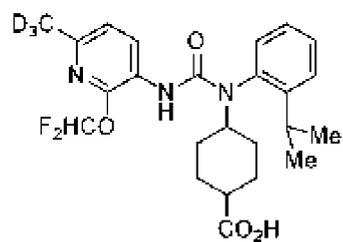
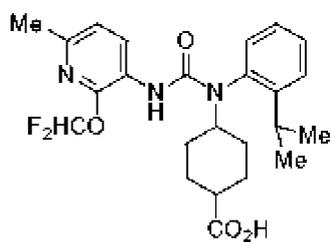
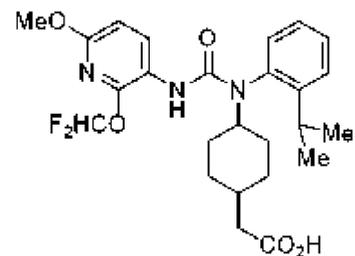
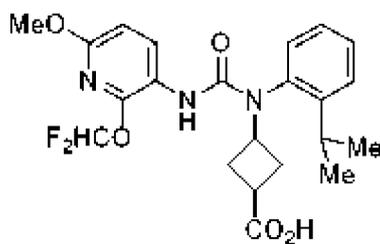
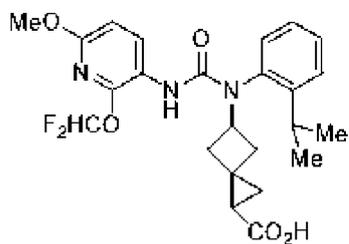
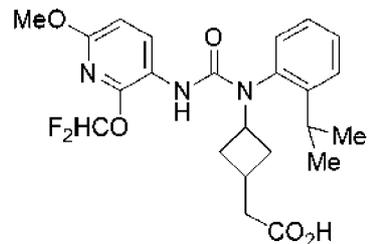
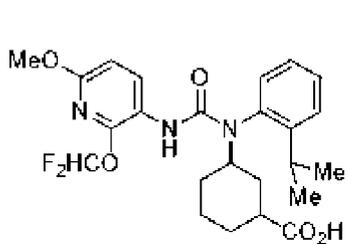
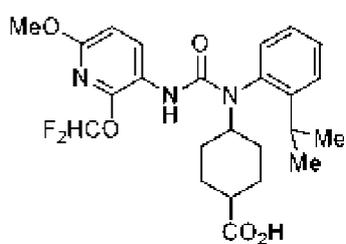
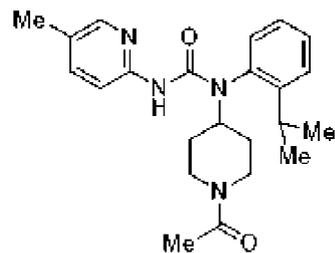
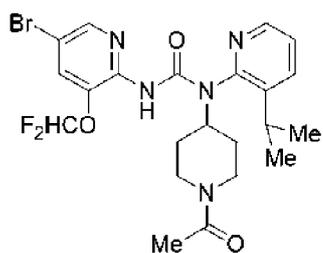
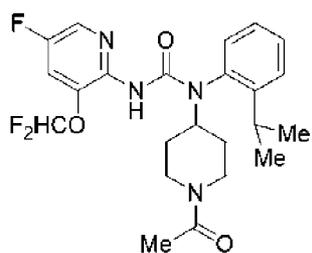
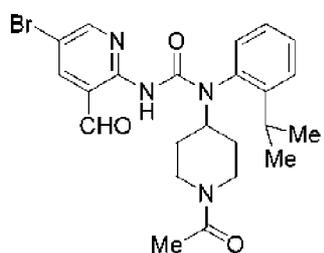
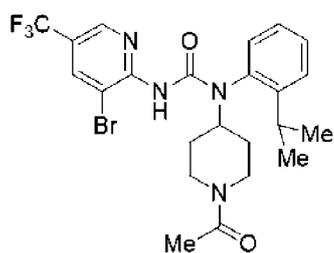
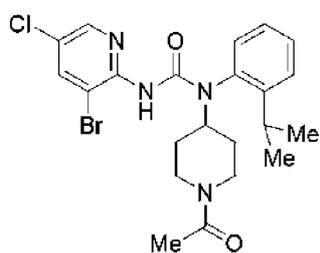
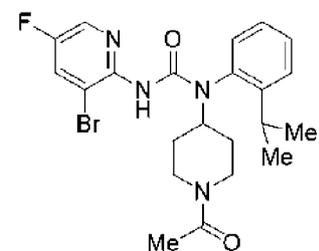
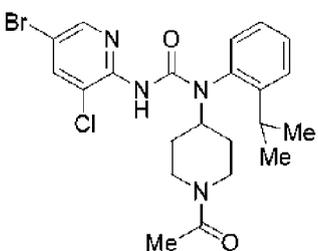
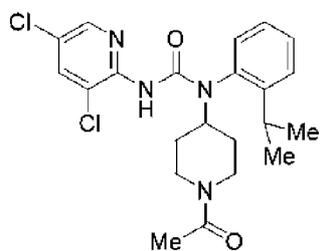
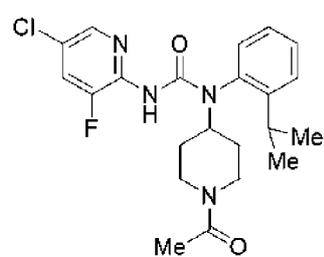
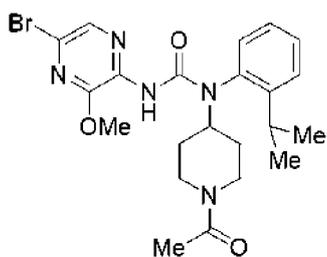
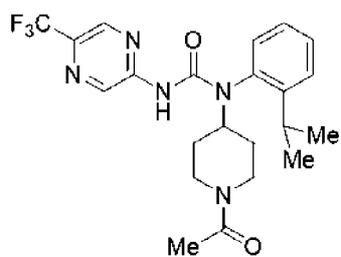


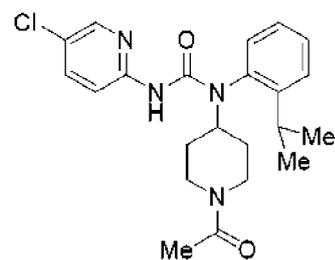
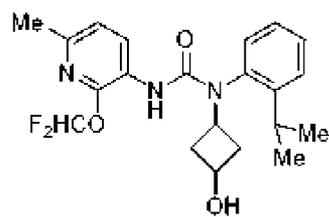
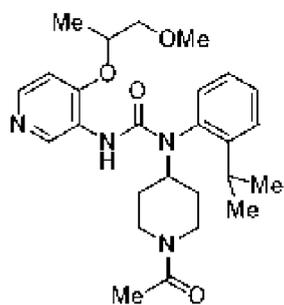
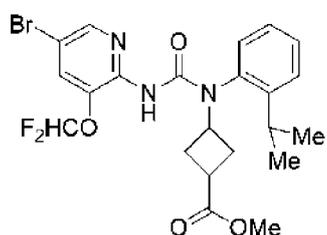
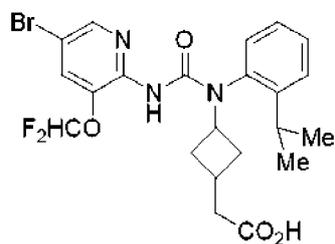
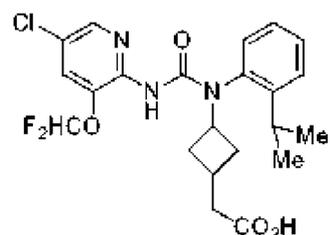
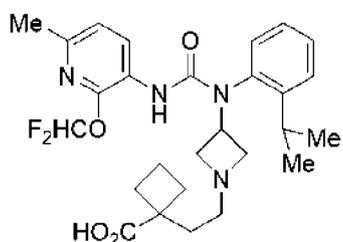
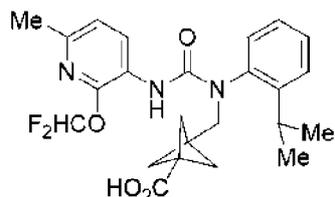
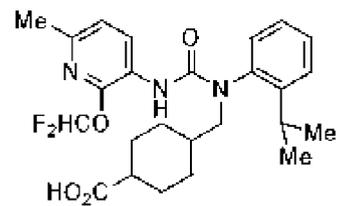
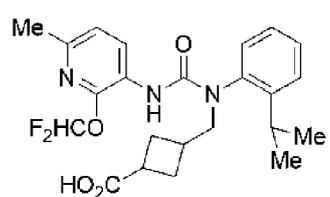
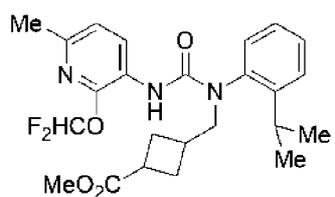
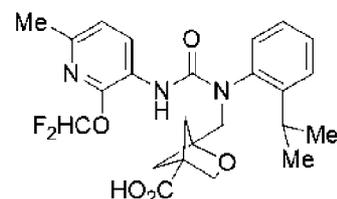
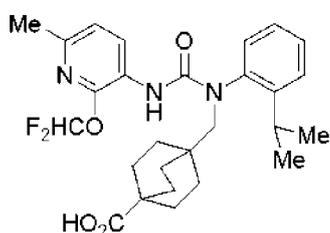
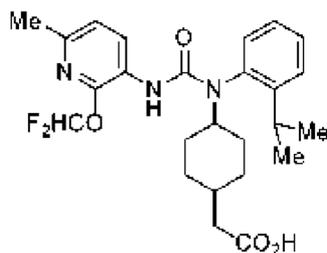
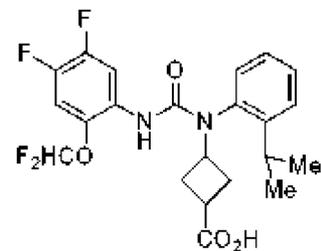
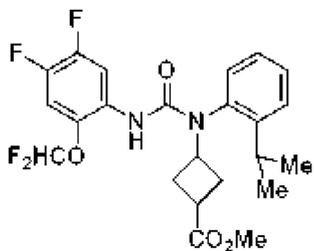
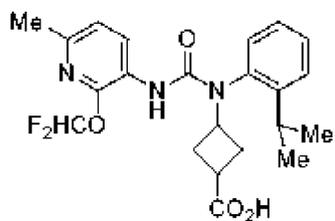
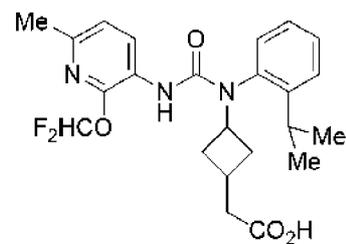
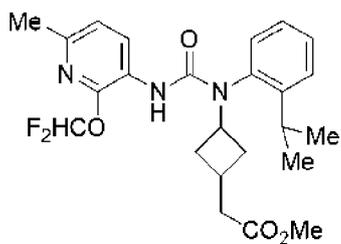
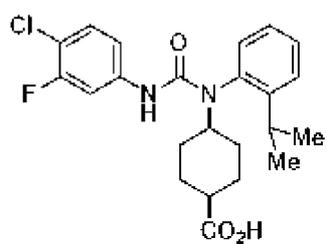


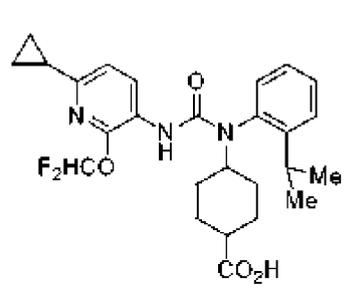
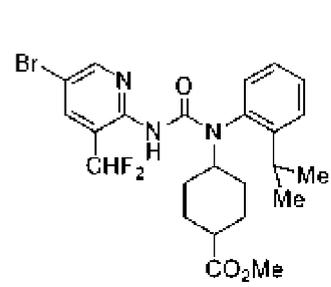
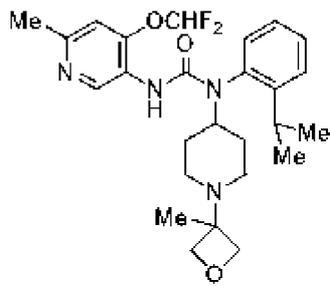
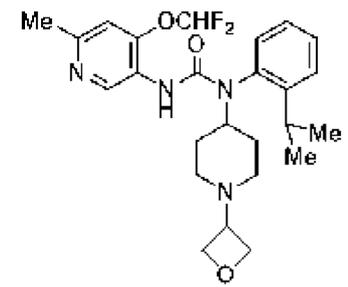
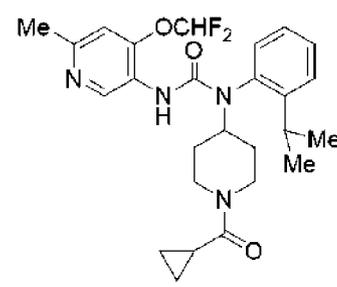
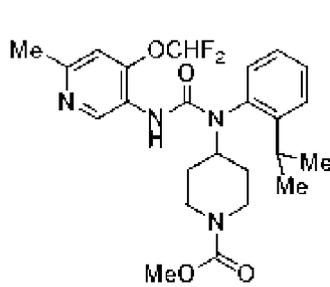
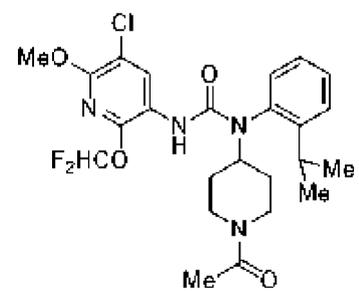
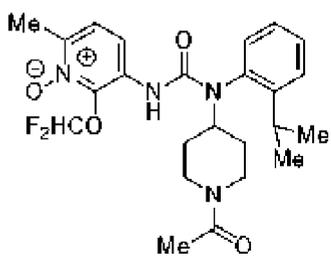
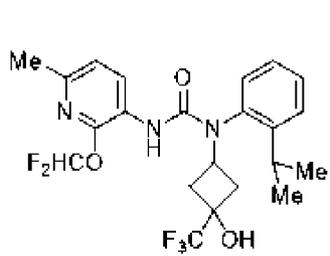
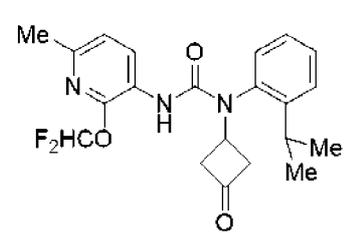
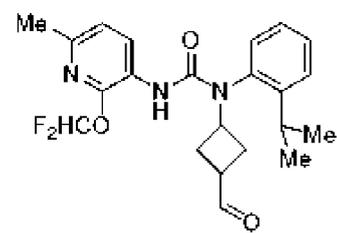
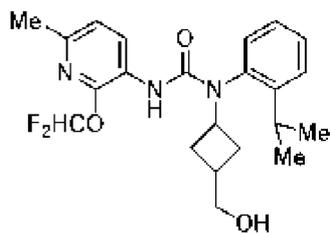
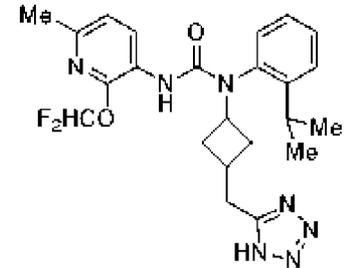
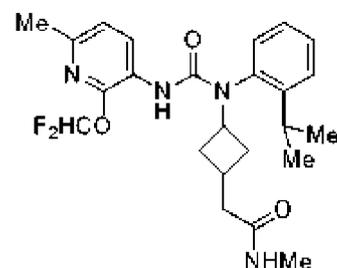
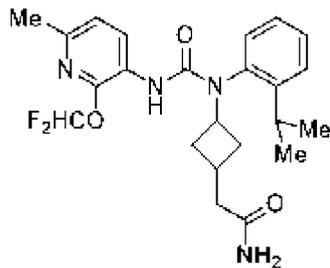
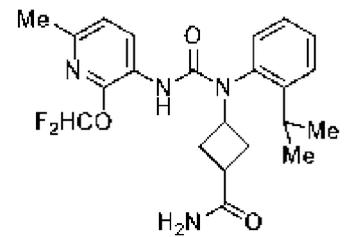
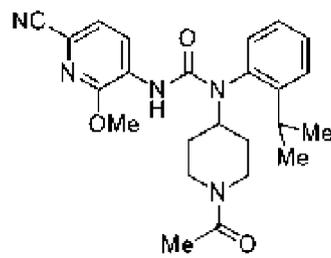
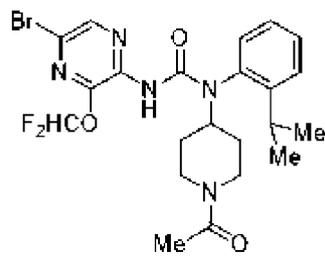


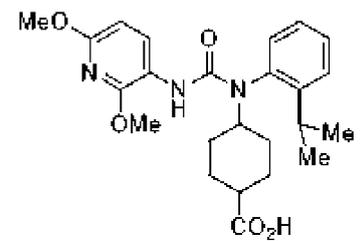
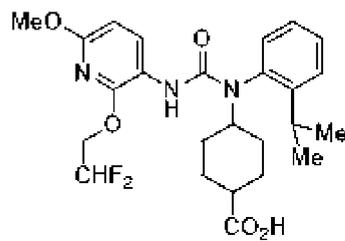
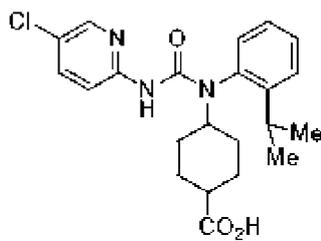
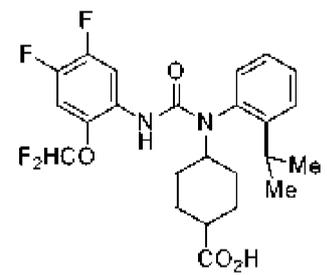
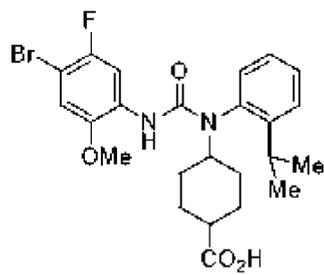
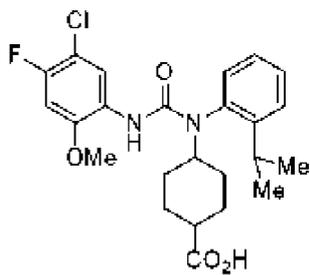
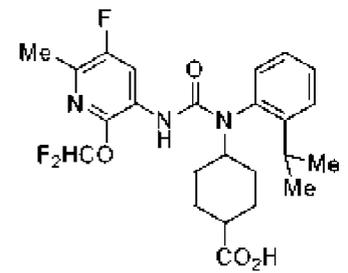
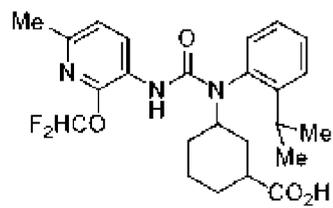
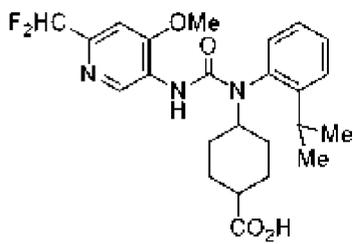
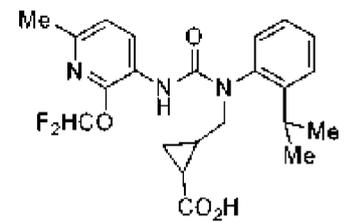
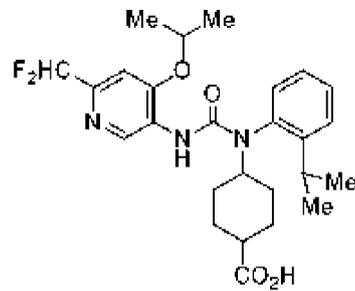
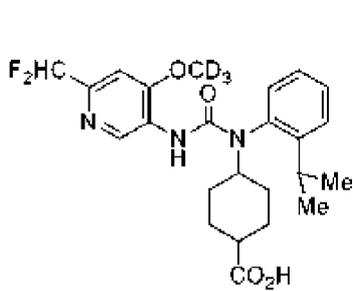
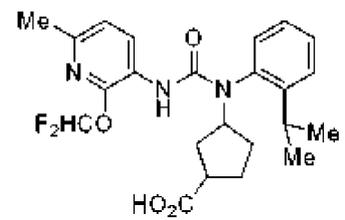
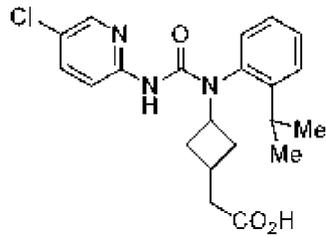
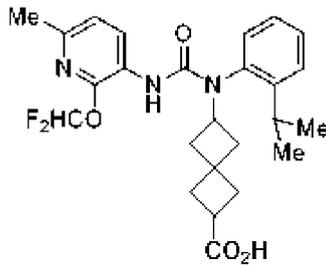
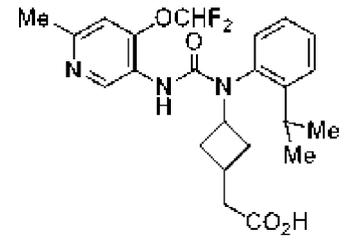
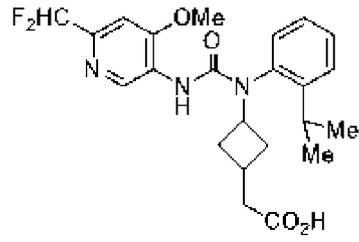
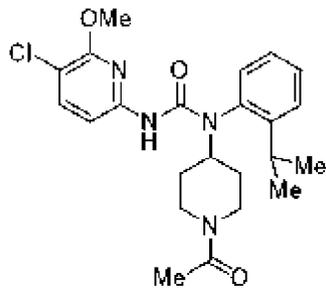


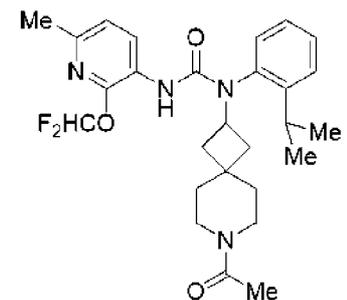
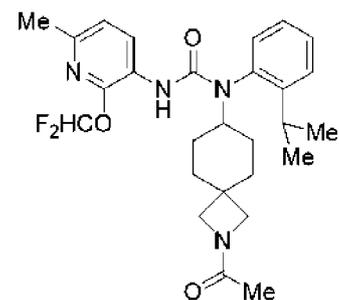
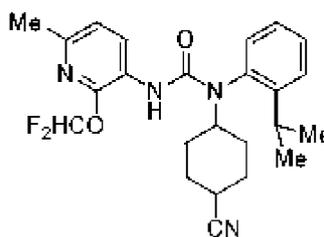
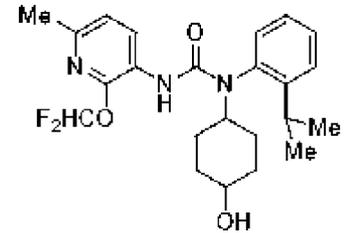
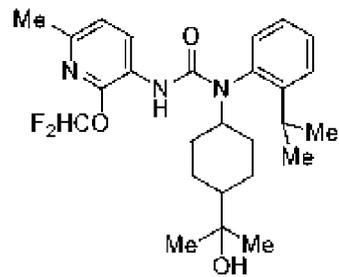
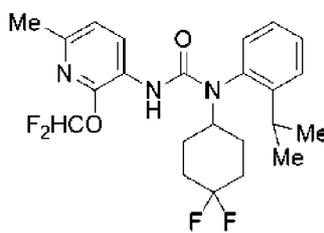
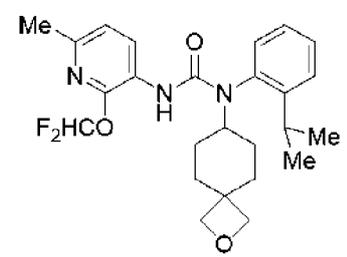
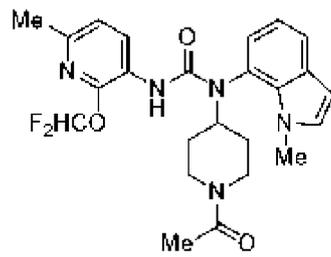
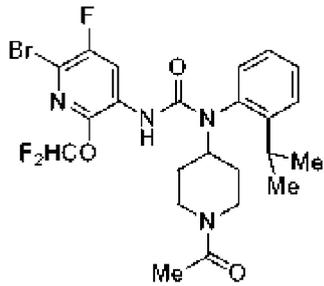
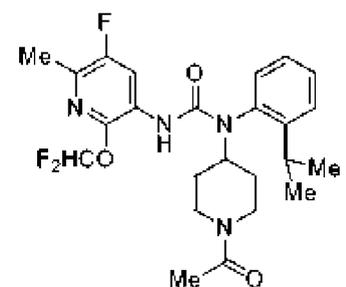
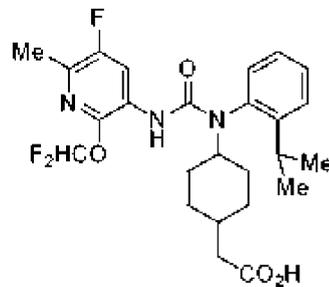
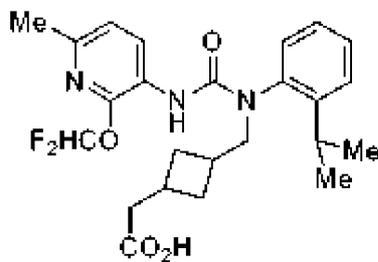
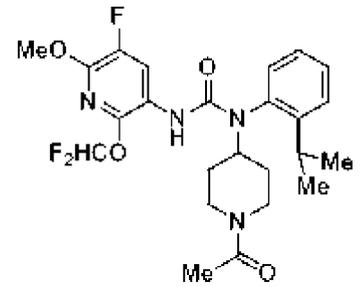
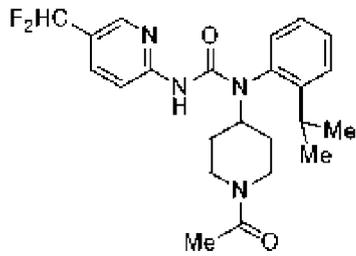
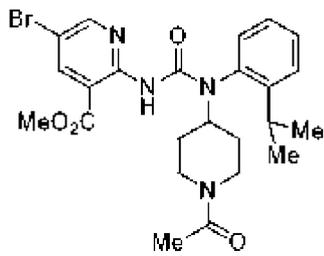
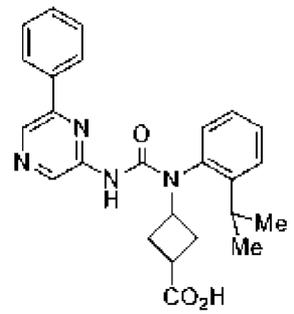
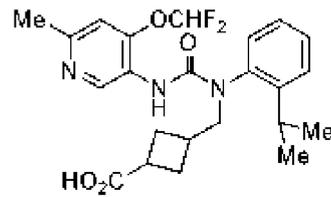
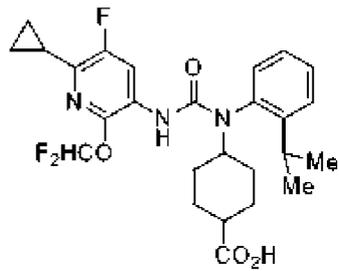


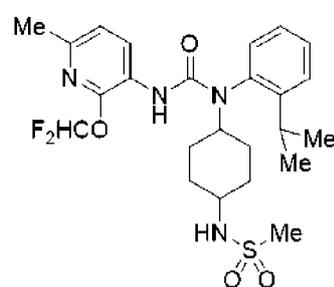
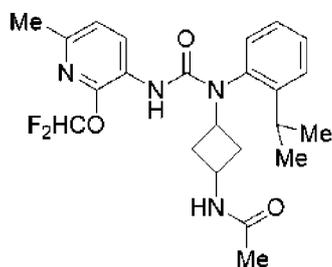
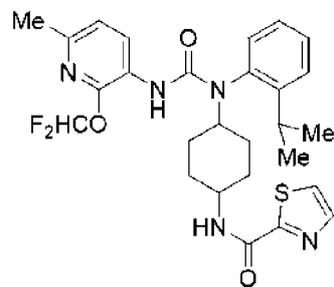
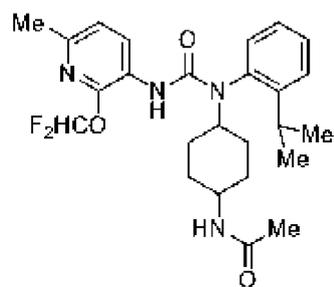
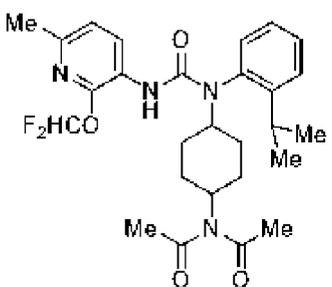
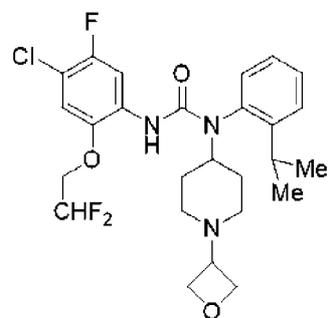
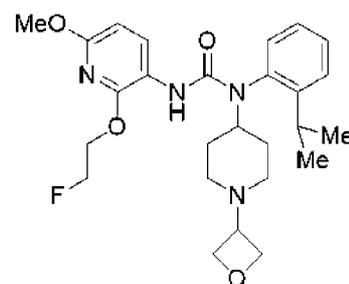
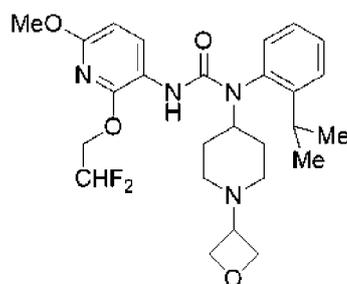
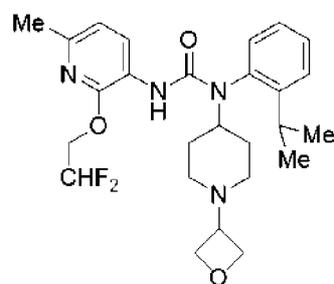
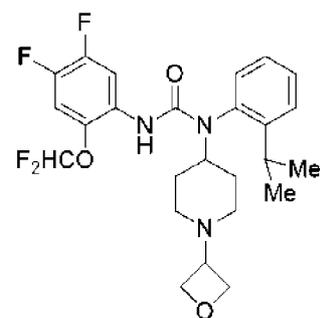
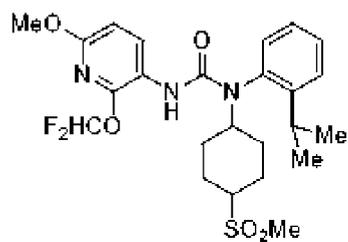
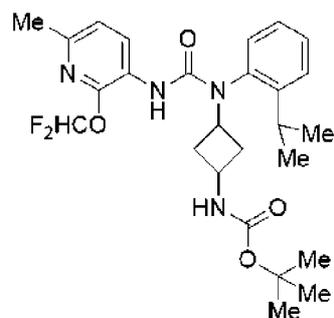
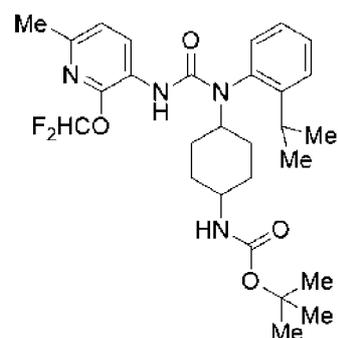
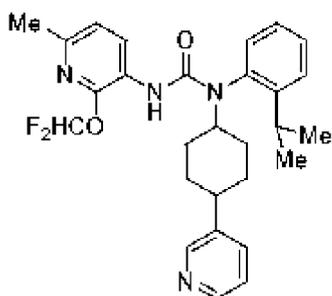
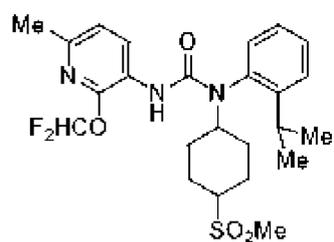


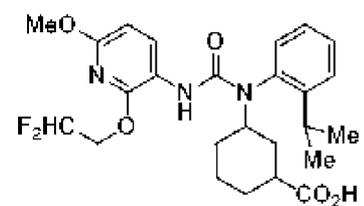
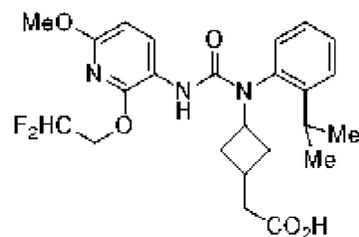
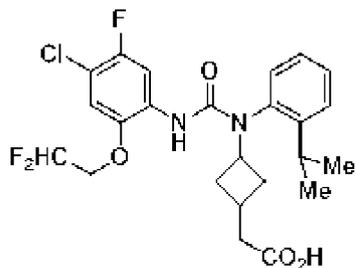
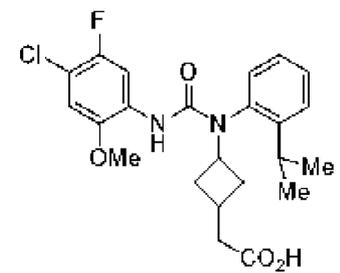
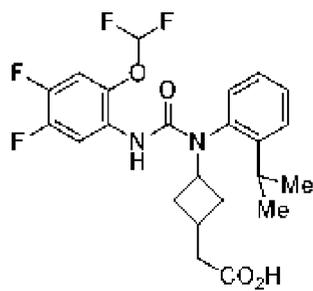
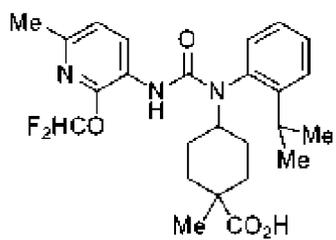
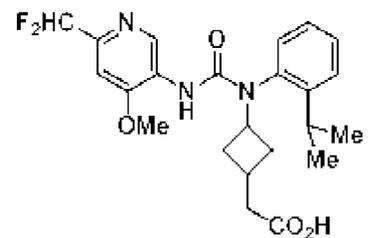
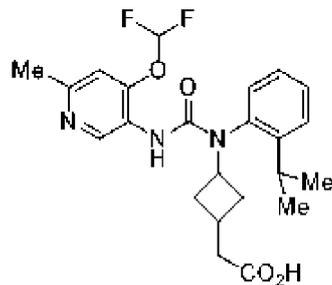
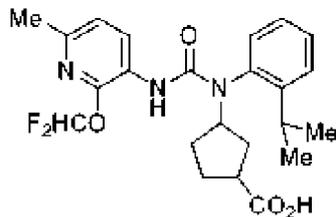
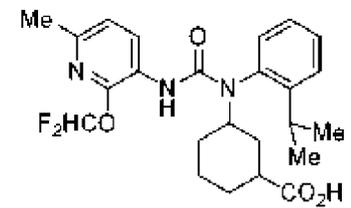
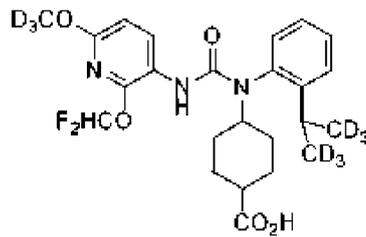
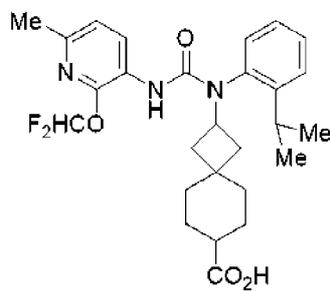
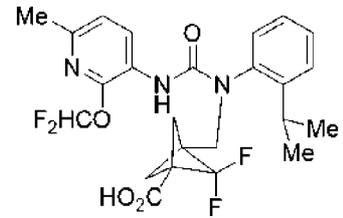
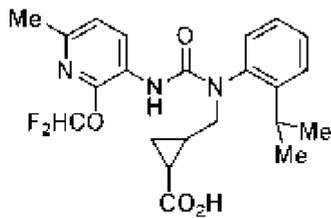
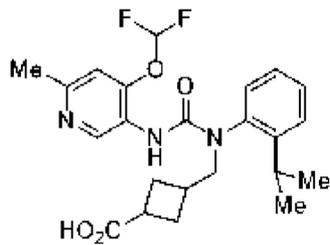
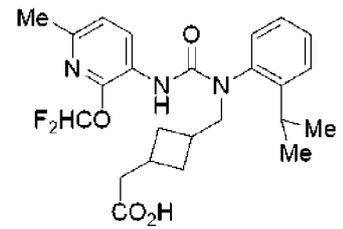
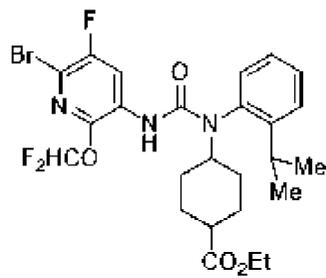
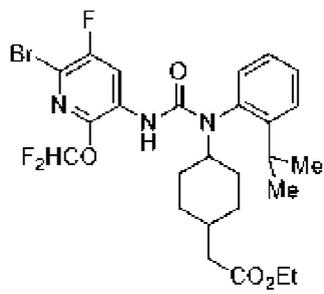


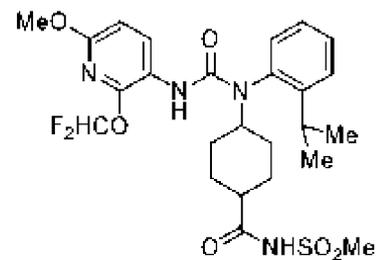
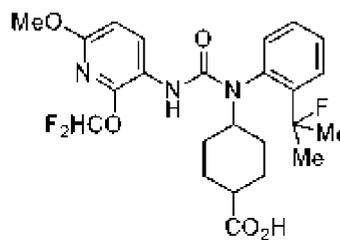
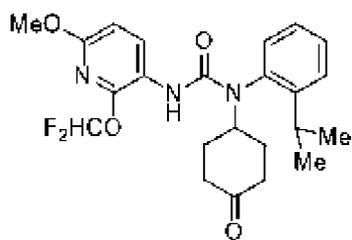
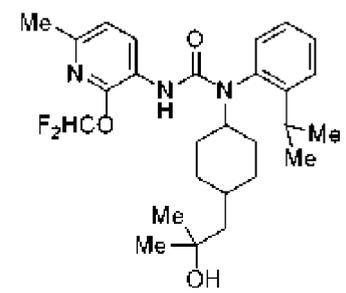
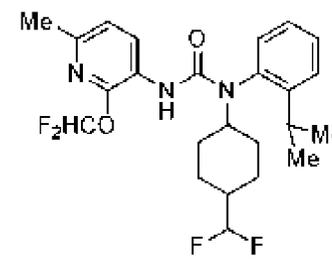
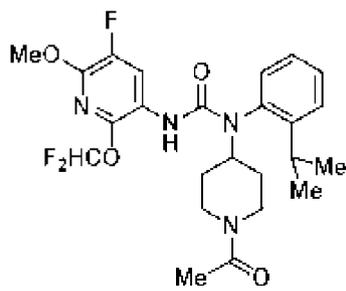
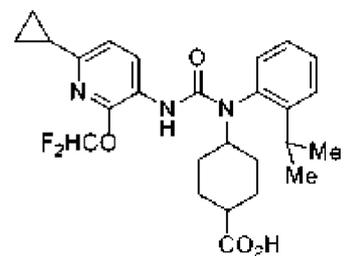
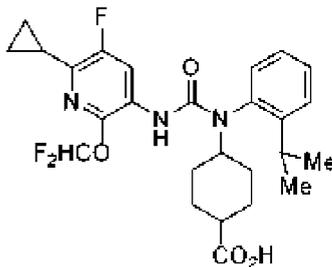
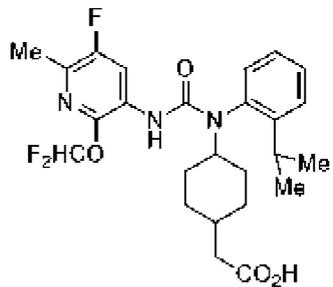
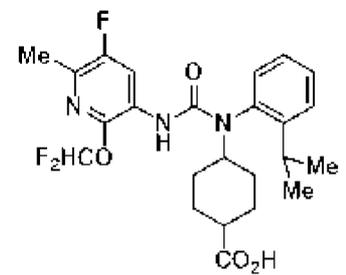
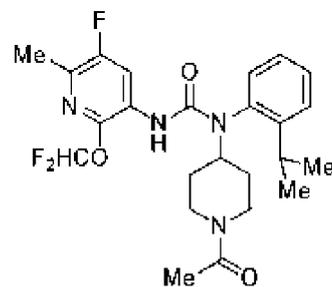
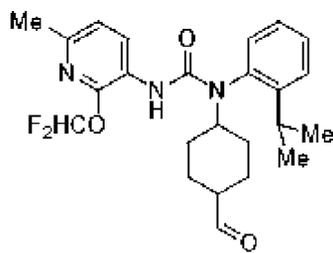
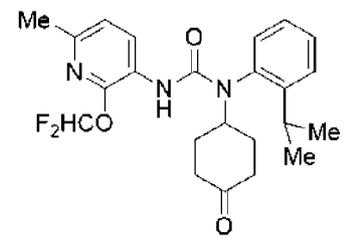
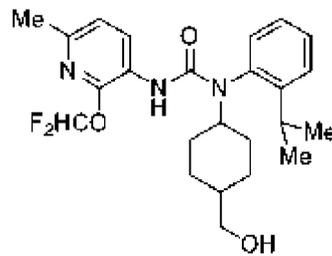
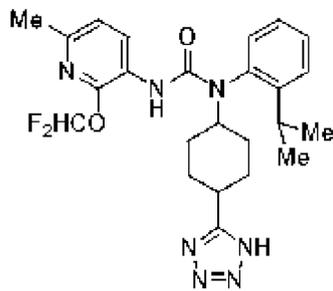
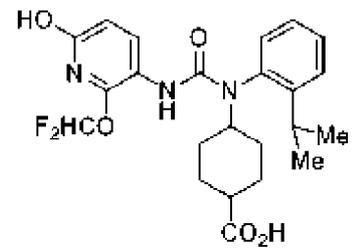
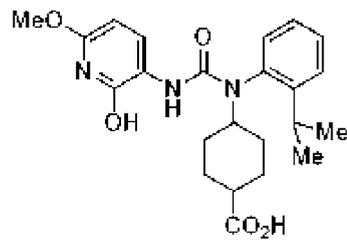
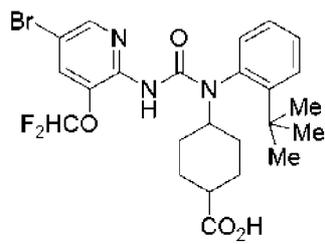


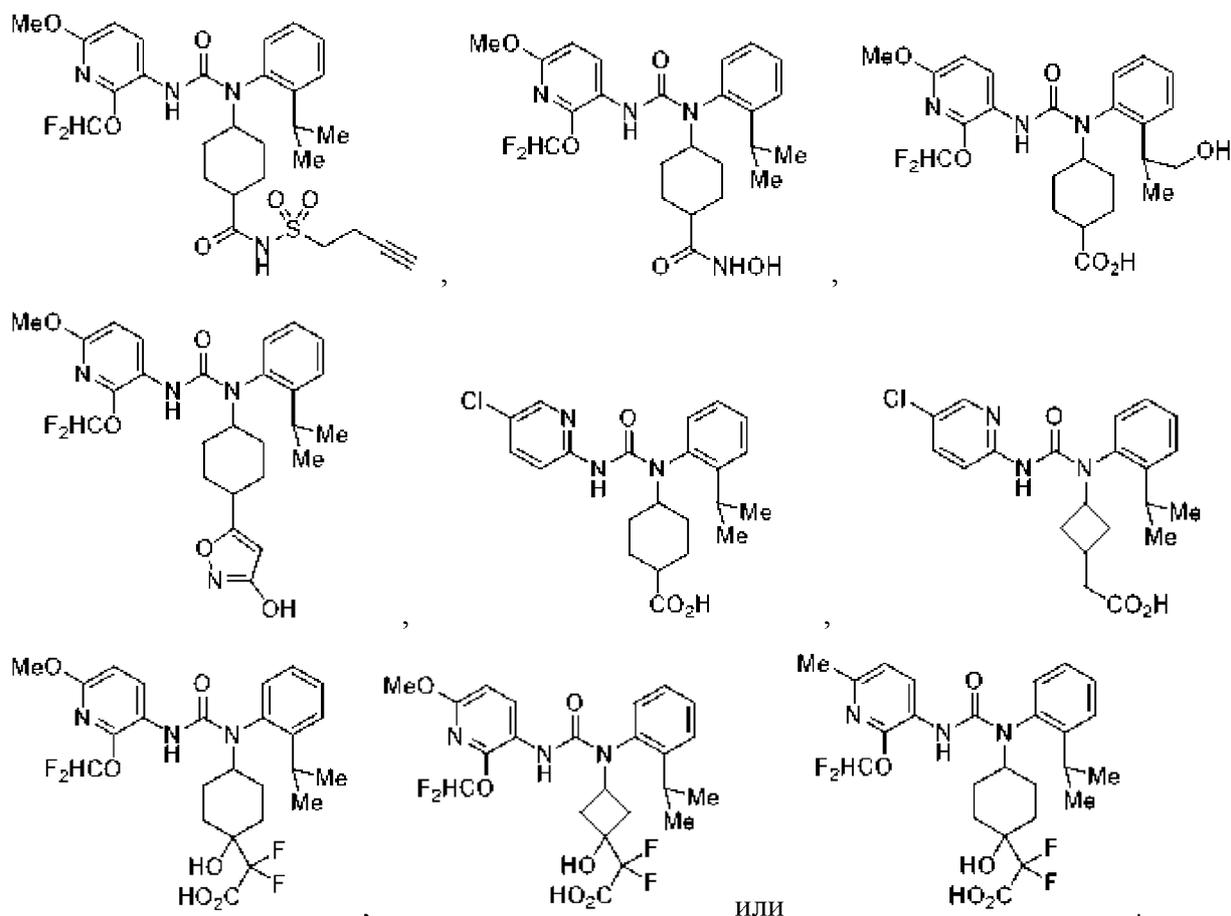












41. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

42. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

43. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

44. Способ по п. 43, в котором воспалительное заболевание представляет собой энцефалит.

45. Способ по п. 44, в котором энцефалит представляет собой постгеморрагический энцефалит.

46. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

47. Способ по п. 46, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой

демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

48. Способ по п. 47, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз.

49. Способ по п. 46, в котором демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

50. Способ лечения фиброзирующего заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

51. Способ по п. 50, в котором фиброзирующее заболевание представляет собой фиброз легких, фиброз кожи, фиброз печени или фиброз глаз.

52. Способ по п. 50, в котором фиброзирующее заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких, склеродермию, неалкогольный стеатогепатит или фиброз глаз.

53. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

54. Способ по п. 53, в котором рак представляет собой рак мозга.

55. Способ по п. 54, в котором рак представляет собой глиобластому.

56. Способ модуляции активности LPAR1 у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту соединения по одному из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

По доверенности