

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490564 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.30

(22) Дата подачи заявки  
2022.08.25

(51) Int. Cl. C07D 209/96 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 409/06 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 491/107 (2006.01)  
C07D 491/22 (2006.01)  
C07F 9/53 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПИРОИНДОЛИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ KIF18A

(31) 63/237,275; 63/306,452; 63/344,435

(32) 2021.08.26; 2022.02.03; 2022.05.20

(33) US

(86) PCT/US2022/075472

(87) WO 2023/028564 2023.03.02

(71) Заявитель:

ВОЛАСТРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

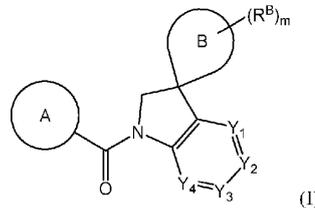
(72) Изобретатель:

Коган Дерек А. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к ингибиторам KIF18A, их композициям и способам применения указанных соединений и их композиций. Более конкретно, настоящее изобретение относится к индолиновым ингибиторам KIF18A и способам их применения для лечения заболевания, опосредованного KIF18A, такого как рак.



(I)

202490564 A1

202490564

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580664EA/032

### СПИРОИНДОЛИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ KIF18A

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/237 275, поданной 26 августа 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/306 452, поданной 3 февраля 2022 г., и предварительной заявке на патент США № 63/344 435, поданной 20 мая 2022 г., описание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] Настоящее изобретение в целом относится к ингибиторам KIF18A, их композициям и способам применения указанных соединений и их композиций. Более конкретно, настоящее изобретение относится к индолиновым ингибиторам KIF18A и способам их применения для лечения заболевания, опосредованного KIF18A, такого как рак.

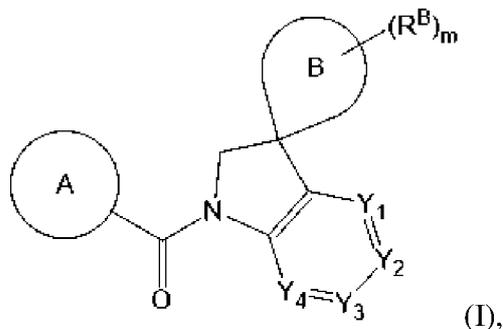
#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] KIF18A представляет собой кинезин, способствующий прикреплению микротрубочек кинетохор (kinetochore-microtubule - kt-МТ) и выравниванию хромосом во время митоза клеток. Его карго-домен связывается непосредственно с протеинфосфатазой 1 (PP1) и несет ее к плюс-концу МТ, где PP1 дефосфорилирует Hec1, компонент комплекса кинетохора, дополнительно усиливая прикрепление kt-МТ в ходе метафазы и анафазы. Его моторный домен, связывающий МТ, обладает АТФазной активностью, которая обеспечивает транслокацию KIF18A вдоль решетки МТ, усиленную С-концевым сайтом связывания МТ, а также копирует и деполимеризирует растущие микротрубочки на плюс-конце, тем самым подавляя динамику МТ. Такая модуляция динамики МТ за счет KIF18A часто происходит в следующей (или замыкающей) сестринской хроматиде, тем самым обеспечивая компенсирующее напряжение к движению ведущей сестринской хроматиды, катализируемому другим кинезином Kif2C/MSAK. Потеря функции KIF18A приводит к нарушению прикрепления kt-МТ и потере натяжения в веретене в клетках с высокой хромосомной нестабильностью (chromosome instability - CIN), приводя к гиперстабильным, более длинным и мультиполярным веретенам, остановке митоза, фрагментации центросом и активации точки сборки веретена или клеточной гибели. KIF18A идентифицируется из повторного анализа данных РНК и DEPMAP как один из главных кандидатов, необходимых для клеток с высокой CIN. Сообщаемые скрининги синтетической летальности также выделили KIF18A как потенциальную противораковую мишень, чей нокдаун предпочтительно делает анеуплоидные и полногеномные двойные клетки с высокой CIN (но не с низкой CIN) уязвимыми к гибели. Анализы клеточной токсичности в изогенных клеточных линиях подтверждали повышенную чувствительность клеток с высокой CIN к ингибиторам KIF18A. Текущие мышинные модели *in vivo*, использующие ингибитор или нокдаун KIF18A, продемонстрировали

эффект ингибирования опухолевого роста. Таким образом, существует потребность в новых соединениях для применения при лечении заболеваний, опосредованных KIF18A.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

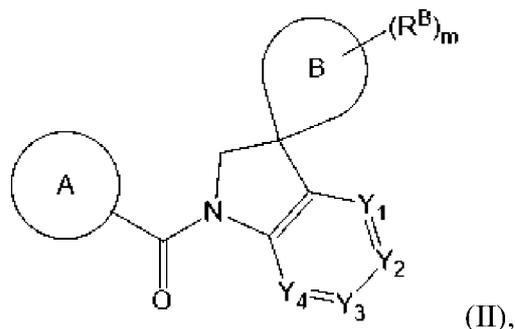
[4] В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), их композиции и способы применения указанных соединений и их композиций для лечения заболеваний или патологических состояний, связанных с KIF18a. В одном аспекте предложено соединение формулы (I):



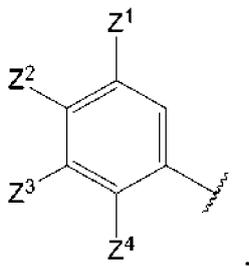
или его фармацевтически приемлемая соль, где: кольцо А представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый обязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН,  $C_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила,  $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$ ,  $(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ,  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$  и  $C_{1-6}$  алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, обязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;  $R^{a1}$ - $R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый независимо замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два атома кольца каждый представляют собой кислород, а оставшиеся атомы кольца каждый представляют собой углерод; каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, обязательно замещенный одним или большим количеством галогена, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две vicinalные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две geminalные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; m равно 0, 1, 2, 3 или 4;  $Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет

собой N или  $CR^{C3}$ ;  $Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ , где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;  $R^{C1}$ - $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -NR<sup>c16</sup>S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>c17</sup>C(O)R<sup>c18</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH;  $R^{c1}$ - $R^{c18}$  каждый независимо представляет собой водород, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH.

[5] В другом аспекте предложено соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль, где: кольцо А представляет собой (i)



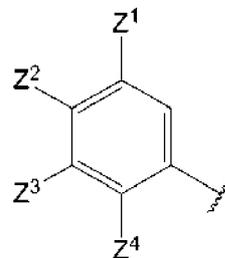
где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^D$ , где  $R^D$  представляет собой галоген, -OH, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup>, -P(O)(R<sup>a23</sup>)(R<sup>a24</sup>), -C=NR<sup>a25</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -OH, циано, C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов или C<sub>1-3</sub> алкилов, при условии что (1) когда  $Z^4$  представляет собой водород, то по меньшей мере один из  $Z^1$  и  $Z^3$  представляет собой  $R^D$ ; и

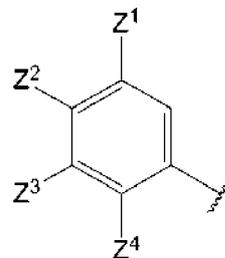
(2) когда  $Z^4$  представляет собой  $R^D$ , то  $Z^1$  представляет собой  $R^D$ , или (ii)

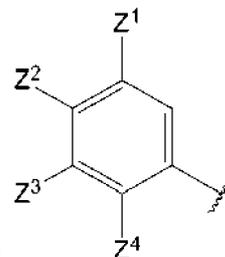
где представляет собой одинарную связь или двойную связь,  $Z^5$  представляет собой

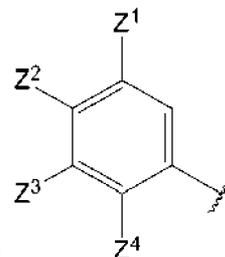
С-Н, N, O, S или N-X, где X представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, Z<sup>6</sup> представляет собой -NR<sup>a26</sup>C(O)NR<sup>a27</sup>R<sup>a28</sup>, -NR<sup>a29</sup>C(O)OR<sup>a30</sup>, -N=S(O)R<sup>a31</sup>R<sup>a32</sup>, -S(O)R<sup>a33</sup>, -S(O)(NR<sup>a34</sup>)R<sup>a35</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a36</sup>R<sup>a37</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a38</sup>, -SR<sup>a39</sup>, 3-10-членный гетероциклоалкил, -C(O)R<sup>a40</sup> или -CH(Z<sup>7</sup>)(Z<sup>8</sup>), где Z<sup>7</sup> представляет собой водород или -OH, а Z<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, а кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей R<sup>E</sup>, где каждый заместитель R<sup>E</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и C<sub>1-6</sub> алкила, или два заместителя R<sup>E</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования C<sub>5-6</sub> циклоалкила, C<sub>5-6</sub> циклоалкенила, 5-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкенила или 5-6-членного гетероарила; R<sup>a4</sup>-R<sup>a40</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкил, C<sub>5-7</sub> циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два атома кольца каждый представляют собой кислород, а оставшиеся атомы кольца каждый представляют собой углерод; каждая группа R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов; или две вицинальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования C<sub>3-10</sub> циклоалкила; или две геминальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования C<sub>3-10</sub> циклоалкила; или две геминальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе для образования группы =CR<sup>1a3</sup>R<sup>1a4</sup>, где R<sup>1a3</sup> и R<sup>1a4</sup> каждый независимо представляют собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; m равно 0, 1, 2, 3 или 4; Y<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>C1</sup>; Y<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>C2</sup>; Y<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>C3</sup>; Y<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>C4</sup>; где не более чем три из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> и Y<sup>4</sup> представляют собой N; R<sup>C1</sup>-R<sup>C4</sup> каждый независимо представляет собой водород или R<sup>F</sup>, где R<sup>F</sup> представляет собой галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -

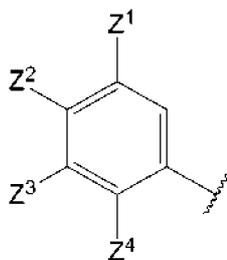
$\text{NR}^{\text{c16}}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{\text{c17}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c18}}$ ,  $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c19}}$  или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-\text{OH}$ , а  $\text{R}^{\text{c1}}-\text{R}^{\text{c19}}$  каждый независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкила) и  $-\text{OH}$ ; при условии что (1) когда кольцо В представляет собой

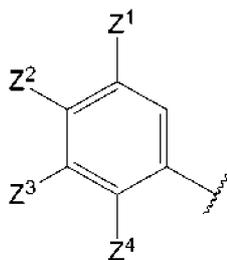


незамещенный циклопентил, то кольцо А представляет собой , где по меньшей мере один из  $\text{Z}^1-\text{Z}^4$  представляет собой  $-\text{S}(\text{O})_2-(3-10\text{-членный гетероциклоалкил})$ , замещенный одним или большим количеством галогенов, (2) когда кольцо В представляет



собой незамещенный циклогексил, а кольцо А представляет собой , то по меньшей мере один из  $\text{R}^{\text{C1}}-\text{R}^{\text{C4}}$  представляет собой  $\text{R}^{\text{F}}$ , и (3) когда кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1-4  $\text{R}^{\text{B}}$ , то кольцо А



представляет собой , где по меньшей мере один из  $\text{Z}^1-\text{Z}^4$  представляет собой  $-\text{S}(\text{O})_2-(3-10\text{-членный гетероциклоалкил})$ , необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов.

[6] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), формулы (I-1), формулы (Ia1), формулы (Ia2), формулы (I-3), формулы (Ia1), формулы (Ia2) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[7] В другом аспекте предложен способ ингибирования KIF18A, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

[8] В другом аспекте предложены способы лечения или предотвращения

заболевания или патологического состояния у индивидуума, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние опосредовано KIF18A. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой нарушение клеточной пролиферации.

#### ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[9] **На Фиг. 1A-1E** показаны графики объема опухоли у мышей, которым вводили носитель и соединение, построенные как функция времени после начала лечения.

[10] **На Фиг. 1A** показано лечение соединением **22** (10 мг/кг 2 р./сут., 30 мг/кг 2 р./сут., 60 мг/кг 2 р./сут.) мышей Beige SCID, которым имплантировали HCC15.

[11] **На Фиг. 1B** показано лечение соединением **22** (10 мг/кг 1 р./сут., 30 мг/кг 1 р./сут., 60 мг/кг 1 р./сут.) голых мышей Balb/C, которым имплантировали OVCAR-3.

[12] **На Фиг. 1C** показано лечение соединением **134** (10 мг/кг 2 р./сут., 30 мг/кг 2 р./сут., 60 мг/кг 2 р./сут.) мышей Beige SCID, которым имплантировали HCC15.

[13] **На Фиг. 1D** показано лечение соединением **134** (10 мг/кг 2 р./сут., 30 мг/кг 2 р./сут., 60 мг/кг 2 р./сут.) голых мышей Balb/C, которым имплантировали OVCAR-3.

[14] **На Фиг. 1E** показано лечение соединением **134** (30 мг/кг 2 р./сут., 30 мг/кг 1 р./сут., 60 мг/кг 1 р./сут.) голых мышей Balb/C, которым имплантировали OVCAR-3.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[15] Следующее описание представлено для того, чтобы позволить специалисту в данной области техники создавать и использовать различные варианты осуществления. Описания конкретных устройств, методов и приложений приведены только в качестве примеров. Различные модификации примеров, описанных в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники, и определенные в настоящем документе общие принципы могут быть применены к другим примерам и заявкам без отклонения от сущности и объема различных вариантов осуществления. Таким образом, различные варианты осуществления не предназначены для ограничения описанными в настоящем документе и показанными примерами, но должны соответствовать объему, соответствующему формуле изобретения.

[16] В контексте настоящего описания следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает иное.

[17] Во всей этой заявке, если в контексте не указано иное, ссылки на соединение формулы (I), формулы (I-1), формулы (Ia1), формулы (Ia2), формулы (I-2), формулы (I-3), формулы (Ia1), формулы (Ia2) или формулы (II) включают в себя все подгруппы, определенные в настоящем документе, такие как формулы (I-1), (Ia1) или (Ia2), включая все подструктуры, подроды, предпочтения, варианты осуществления, примеры и конкретные соединения, определенные и/или описанные в настоящем документе. В

некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I), формулы (I-1), формулы (Ia1), формулы (Ia2), формулы (I-2), формулы (I-3), формулы (Ia1), формулы (Ia2) или формулы (II) и его подгруппы, такие как формулы (I-1), (Ia1) или (Ia2), включают в себя его ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры, таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или защищенные формы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I), формулы (I-1), формулы (Ia1), формулы (Ia2), формулы (I-2), формулы (I-3), формулы (Ia1), формулы (Ia2) или формулы (II) и его подгруппы, такие как формулы (I-1), (Ia1) или (Ia2), включают в себя его полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2), формулы (I-3), формулы (Ia1), формулы (Ia2) или формулы (II) и его подгруппы, такие как формулы (I-1), (Ia1) или (Ia2), включают в себя его полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2), формулы (I-3), формулы (Ia1), формулы (Ia2) или формулы (II) и его подгруппы, такие как формулы (I-1), (Ia1) или (Ia2), включают в себя его изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2), формулы (I-3), формулы (Ia1), формулы (Ia2) или формулы (II) и его подгруппы, такие как формулы (I-1), (Ia1) или (Ia2), включают в себя его сольваты.

[18] «Алкил» охватывает линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное количество атомов углерода, например, от 1 до 20 атомов углерода, или от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub> алкил охватывает как линейный, так и разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, должны охватываться все версии с разветвленной и линейной цепью, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «пропил» включает в себя n-пропил и изопропил; а «бутил» включает в себя n-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Примеры алкильных групп включают в себя, помимо прочего, метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил.

[19] Когда задан диапазон значений (например, C<sub>1-6</sub> алкил), включено каждое значение в пределах диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, «C<sub>1-6</sub> алкил» включает в себя C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>2-3</sub> и C<sub>1-2</sub> алкил.

[20] «Алкенил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Группа может быть в цис- или транс-конфигурации (конфигурации Z или E) относительно двойной(-ых) связи(-ей). Алкенильные группы включают в себя, помимо прочего, этенил,

пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил) и бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил).

[21] «Алкинил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильные группы включают в себя, помимо прочего, этинил, пропилил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил).

[22] «Циклоалкил» обозначает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкильной группой. Примеры полициклических циклоалкильных групп, состоящих из циклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[23] «Циклоалкенил» обозначает неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее указанное число атомов углерода (например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкенильных групп включают в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил и циклогексенил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, бицикло[2.2.2]октен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкенильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая алкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода. Например, инден-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) считается циклоалкенильной группой, тогда как инден-4-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкенильной группой. Примеры полициклических циклоалкенильных групп, состоящих из циклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом,

описаны ниже.

[24] «Арил» обозначает ароматическое карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут включать в себя неароматическое кольцо, конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что полициклическая арильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Так 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается арильной группой. Аналогично 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) не считается арильной группой. Однако термин «арил» не охватывает или не перекрывает «гетероарил», как определено в настоящем документе, независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил являются гетероарильными группами). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В определенных случаях арил представляет собой фенил. Дополнительные примеры арильных групп, включающих ароматическое углеродное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, описаны ниже.

[25] «Гетероарил» означает ароматическое кольцо, содержащее указанное число атомов (например, 5-12 или 5-10-членный гетероарил), состоящий из одного или большего количества гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S, и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероарильные группы не содержат соседних атомов S и O. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с исходной структурой через атом углерода или азота, если позволяет валентность. Например, «пиридил» включает в себя 2-пиридилльную, 3-пиридилльную и 4-пиридилльную группы, а «пирролил» включает в себя 1-пирролилльную, 2-пирролилльную и 3-пирролилльную группы.

[26] В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают в себя пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, фуран, изоксазол, оксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиadiaзол (например, 1,2,3-тиadiaзол, 1,2,4-тиadiaзол, 1,3,4-тиadiaзол), пиридин,

пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин.

[27] В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают в себя индол, изоиндол, индазол, бензоимдазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензоизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, 3H-имидазо[4,5-b]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, 3H-имидазо[4,5-c]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-c]пиридин, 1H-имидазо[4,5-c]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, фууро[2,3-b]пиридин, оксазоло[5,4-b]пиридин, изоксазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-b]пиридин, фууро[3,2-b]пиридин, оксазоло[4,5-b]пиридин, изоксазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-b]пиридин, фууро[2,3-c]пиридин, оксазоло[5,4-c]пиридин, изоксазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-c]пиридин, фууро[3,2-c]пиридин, оксазоло[4,5-c]пиридин, изоксазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-c]пиридин, тиено[2,3-b]пиридин, тиазоло[5,4-b]пиридин, изотиазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-b]пиридин, тиено[3,2-b]пиридин, тиазоло[4,5-b]пиридин, изотиазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-b]пиридин, тиено[2,3-c]пиридин, тиазоло[5,4-c]пиридин, изотиазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-c]пиридин, тиено[3,2-c]пиридин, тиазоло[4,5-c]пиридин, изотиазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-c]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-a]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-d]тиазол, 1H-пиразоло[4,3-d]тиазол и имидазо[2,1-b]тиазол.

[28] В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать в себя неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированный с гетероарильным кольцом, при условии, что полициклическая гетероарильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ильная группа (где фрагмент связан с родительской структурой через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, тогда как 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Примеры полициклических гетероарильных групп, состоящих из гетероарильного кольца, конденсированного с неароматическим кольцом, описаны ниже.

[29] «Гетероциклоалкил» означает неароматическое, полностью насыщенное кольцо, имеющее указанное число атомов (например, 3-10- или 3-7-членный гетероциклоалкил), состоящий из одного или большего количества гетероатомов

(например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S, и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя оксиранил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил. Примеры включают в себя тиоморфолин-S-оксид и тиоморфолин-S,S-диоксид. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкильных групп, состоящих из гетероциклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[30] «Гетероциклоалкенил» обозначает неароматическое кольцо, имеющее указанное число атомов (например, 3-10- или 3-7-членный гетероциклоалкил), состоящее из одного или большего количества гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S, и остальных кольцевых атомов, представляющих собой углерод, и по меньшей мере одну двойную связь, полученную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкенильных групп включают в себя дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1Н-пирролил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил), дигидроимидазолил (например, 2,3-дигидро-1Н-имидазолил, 4,5-дигидро-1Н-имидазолил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2-дигидрохиолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, тогда как 1,2-дигидрохиолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкенильных

групп, состоящих из гетероциклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[31] Примеры полициклических колец, состоящих из ароматического кольца (например, арил или гетероарил), конденсированного с неароматическим кольцом (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), включают в себя инденил, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, бензо[1,3]диоксолил, тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индолинил, изоиндолинил, 2,3-дигидро-1H-индазолил, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 1,3-дигидробензо[c]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридинил, индолин-2-он, индолин-3-он, изоиндолин-1-он, 1,2-дигидроиндазол-3-он, 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он, бензофуран-2(3H)-он, бензофуран-3(2H)-он, изобензофуран-1(3H)-он, бензо[c]изоксазол-3(1H)-он, бензо[d]изоксазол-3(2H)-он, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, бензо[b]тиофен-2(3H)-он, бензо[b]тиофен-3(2H)-он, бензо[c]тиофен-1(3H)-он, бензо[c]изотиазол-3(1H)-он, бензо[d]изотиазол-3(2H)-он, бензо[d]тиазол-2(3H)-он, 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он, хинолин-4(3H)-он, хиназолин-4(3H)-он, хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, хиноксалин-2(1H)-он, хиноксалин-2,3(1H,4H)-дион, циннолин-4(3H)-он, пиридин-2(1H)-он, пиримидин-2(1H)-он, пиримидин-4(3H)-он, пиридазин-3(2H)-он, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он и 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он. Как обсуждалось в настоящем документе, считается ли каждое кольцо арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, определяется атомом, через который фрагмент связан с исходной структурой.

[32] «Галоген» относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

[33] «Галогеналкил» относится к алкилу, замещенному одним или большим количеством галогенов. Галогеналкильная группа может иметь галогеновый заместитель в любом положении, в котором позволяет валентность, на алкиле и может иметь любое количество галогеновых заместителей в диапазоне от одного до максимального количества, которое позволяет валентность. Конкретные галогеналкильные группы имеют 1, 2 или 3 галогеновых заместителей. Примеры галогеналкильных групп включают в себя, помимо прочего,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CHCl}_2$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ .

[34] Если не указано иное, соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, включают в себя все возможные энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и

другие стереоизомерные формы, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси их промежуточных соединений. Энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если не указано иное, когда соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, предполагается, что соединения включают в себя как E, так и Z изомеры. Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат фрагменты, способные к таутомеризации, и если не указано иное, подразумевается, что соединения включают в себя все возможные таутомеры.

[35] «Защитная группа» имеет значение, обычно ассоциируемое с ней в органическом синтезе, т. е. группа, которая избирательно блокирует один или большее количество реакционных участков в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена выборочно на другом незащищенном реакционноспособном месте, и такая, что группа может быть легко удалена после того, как избирательная реакция завершена. Различные защитные группы раскрыты, например, в Т.Н. Greene и Р. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Например, «гидрокси-защищенная форма» содержит по меньшей мере одну гидрокси-группу, защищенную гидрокси-защитной группой. Аналогично, амины и другие реакционноспособные группы могут быть аналогичным образом защищены.

[36] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли любого из приведенных в настоящем документе соединений, которые, как известно, нетоксичны и обычно используются в фармацевтической литературе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения сохраняет биологическую эффективность соединений, описанных в настоящем документе, и не является биологически или иным образом нежелательной. Примеры фармацевтически приемлемых солей можно найти в Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19. Фармацевтически приемлемы соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтилсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований

могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают в себя изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[37] Если соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений (см., например, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19). Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения.

[38] «Сольват» образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Подходящие растворители включают в себя, например, воду и спирты (например, этанол). Сольваты включают в себя гидраты, имеющие любое соотношение соединения к воде, такие как моногидраты, дигидраты и полугидраты.

[39] Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или большее количество заместителей, включая, помимо прочего, такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси, алкоксикарбонил, карбонилалкокси, ациламино, амино, аминоксил, аминоксикарбонил, аминоксикарбонилалкокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиаалкил, алкил, алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, аралкил, аминосульфониламино, сульфониламино, сульфониламино, оксо и т.п. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. Когда группа или фрагмент имеют более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет один заместитель. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет два

заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет три заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенная группа или фрагмент имеет пять заместителей.

[40] Под «необязательный» или «необязательно» подразумевается, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» охватывает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено в настоящем документе. Специалистам в данной области техники будет понятно в отношении любой группы, содержащей один или большее количество заместителей, что такие группы не подразумевают внесение каких-либо замен или профилей замен, которые являются стерически непрактичными, синтетически нереализуемыми и/или изначально нестабильными. Также следует понимать, что когда группа или фрагмент необязательно замещены, раскрытие включает в себя как варианты осуществления, в которых группа или фрагмент замещены, так и варианты осуществления, в которых группа или фрагмент являются незамещенными.

[41] Раскрытые и/или описанные в настоящем документе соединения могут представлять собой обогащенные изотопные формы, например, обогащенные по содержанию  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и/или  $^{14}\text{C}$ . В одном варианте осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Такие дейтерированные формы могут быть получены, например, с помощью методики, описанной в патентах США №№ 5846514 и 6334997. Такие дейтерированные соединения могут улучшать эффективность и увеличивать продолжительность действия соединений, раскрытых и/или описанных в настоящем документе. Замещенные дейтерием соединения могут быть синтезированы с использованием разнообразных методов, таких как те, которые описаны в: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

[42] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает в себя любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какая-либо обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, его использование в фармацевтических композициях является самим собой разумеющимся. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

[43] Термины «пациент», «индивидуум» и «субъект» относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект является млекопитающим. Млекопитающие включают в себя, например, мышей, крыс, собак, кошек, свиней, овец, лошадей, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления пациент, индивидуум или субъект представляет собой человека, например, человека, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть пригодны как для терапии человека, так и для ветеринарии.

[44] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к тому количеству соединения, которое раскрыто и/или описано в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на лечение, как определено в настоящем документе, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, достаточное для лечения заболевания, чувствительного к модуляции (например, ингибированию) KIF18a. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости, например, от субъекта и заболевания, подвергаемого лечению, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, конкретного соединения, схемы введения, которой необходимо следовать, времени введения, способа введения, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Терапевтически эффективное количество может быть установлено экспериментально, например, путем анализа концентрации химического вещества в крови, или теоретически путем расчета биодоступности.

[45] «Лечение» (и родственные термины, такие как «лечить, вылеченный», «лечащий») включает в себя одно или большее количество из: ингибирования заболевания или расстройства; замедления или остановки развития клинических симптомов заболевания или расстройства и/или облегчения заболевания или расстройства (т. е. облегчения или регресса клинических симптомов). Термин охватывает как полное, так и частичное уменьшение патологического состояния или расстройства, а также полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, соединения, описанные и/или раскрытые в настоящем документе, могут предотвращать ухудшение существующего заболевания или расстройства, способствовать лечению заболевания или расстройства или уменьшать или устранять заболевание или расстройство.

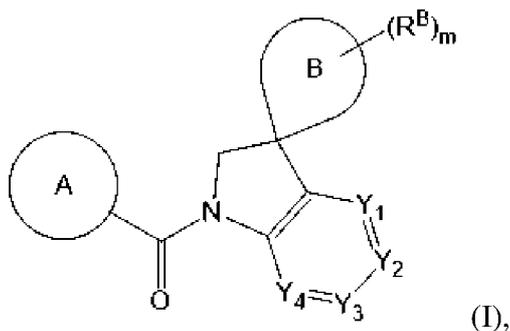
[46] Понятно, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе как «содержащие», включают в себя «состоящие из» и «состоящие по существу из» варианты осуществления.

### **Соединения**

[47] Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в настоящем документе, в том числе в кратком изложении и в

прилагаемой формуле изобретения. Также предложено применение всех описанных в настоящем документе соединений, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (цис/транс), E/Z-изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты, описанных в настоящем документе соединений, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в настоящем документе, может также упоминаться как лекарственное средство.

[48] В одном аспекте предложены соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, циано, C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

R<sup>a1</sup>-R<sup>a22</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкил, C<sub>5-7</sub> циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или C<sub>2-6</sub> алкенил; или две вицинальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они

присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

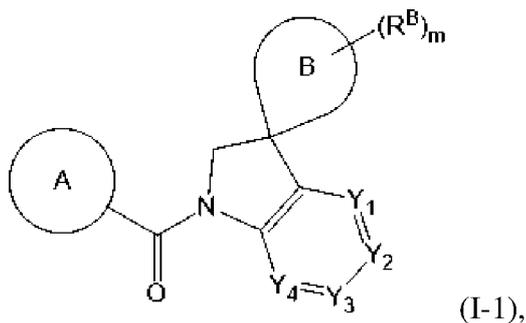
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -NR<sup>c16</sup>S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>c17</sup>C(O)R<sup>c18</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH;

$R^{C1}-R^{C18}$  каждый независимо представляет собой водород, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH.

[49] В одном аспекте предложены соединения формулы (I-1):



или их фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup> и -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>;

$R^{a1}-R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

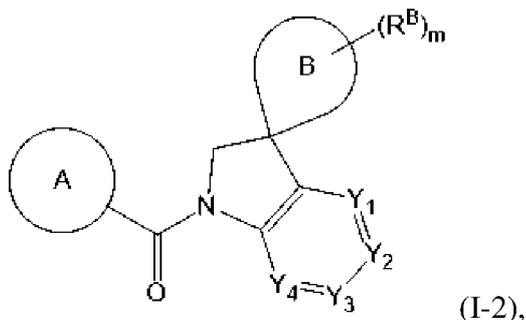
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH;

$R^1-R^{C13}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH.

[50] В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (I-2)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH,  $C_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup> и  $C_{1-6}$  алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -OH, циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

$R^{a1}-R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -О( $C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, -S( $C_{1-6}$  алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О( $C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или CR<sup>c1</sup>;

$Y^2$  представляет собой N или CR<sup>c2</sup>;

$Y^3$  представляет собой N или CR<sup>c3</sup>;

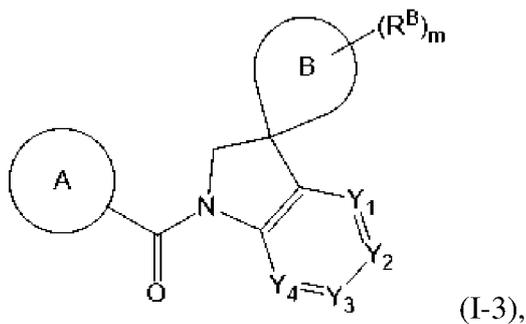
$Y^4$  представляет собой N или CR<sup>c4</sup>;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{c1}-R^{c4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН;

$R^{c1}-R^{c15}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

[51] В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (I-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, циано, C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

R<sup>a1</sup>-R<sup>a22</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкил, C<sub>5-7</sub> циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

m равно 2;

две группы R<sup>B</sup> присоединены к одному и тому же атому углерода на кольце В и взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования C<sub>3-7</sub> циклоалкила;

Y<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>C1</sup>;

Y<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>C2</sup>;

Y<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>C3</sup>;

Y<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>C4</sup>;

где не более чем три из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> и Y<sup>4</sup> представляют собой N;

R<sup>C1</sup>-R<sup>C4</sup> каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>,

$-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ ,  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_1-$ ,  ${}_6NR^{c17}C(O)R^{c18}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ ;

$R^{c1}-R^{c18}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

[52] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2) и формулы (I-3) или их фармацевтически приемлемой соли кольцо А замещено одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$  и  $C_{1-6}$  алкила, замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенами. В некоторых вариантах осуществления кольцо А замещено  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$  или  $C_{1-6}$  алкилом, замещенным одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a21}$  и  $R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил.

[53] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2) и формулы (I-3) или их фармацевтически приемлемой соли одна или большее количество групп  $R^B$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления группа  $R^B$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов.

[54] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2) и формулы (I-3) или их фармацевтически приемлемой соли  $R^{c2}$  представляет собой  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ , где  $R^{c14}$  и  $R^{c15}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

[55] В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные или

гетероциклоалкильные группы включают в себя спирогруппы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные или гетероциклоалкильные группы включают в себя конденсированные группы.

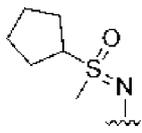
[56] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2) и формулы (I-3) или их фармацевтически приемлемой соли кольцо А представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно является замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C<sub>6-14</sub> арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой индолил, индазол, пиридинил, тиофенил, фуранил, пирозолил, пирролил, оксазолил, хроманил или хинолинил, каждый необязательно является замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный тиофенил.

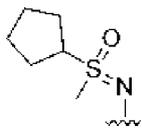
[57] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2) и формулы (I-3), формулы (II), кольцо А необязательно замещено одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -OH, циано, C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов; В некоторых вариантах осуществления R<sup>a1</sup>-R<sup>a22</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил.

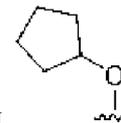
[58] В некоторых вариантах осуществления 3-10-членный гетероциклоалкил представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления 3-10-членный

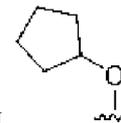


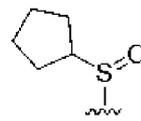
гетероциклоалкил представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  каждый независимо представляет собой водород, циклопропил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a6}$  и  $R^{a7}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a6}$  и  $R^{a7}$  каждый независимо представляет собой водород, имидазолил, метилимидазолил или пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$  представляет собой

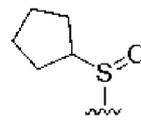


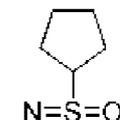
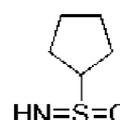
. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a8}$  и  $R^{a9}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a8}$  и  $R^{a9}$  каждый независимо представляет собой метил или циклопентил.

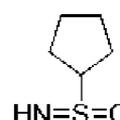
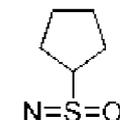


В некоторых вариантах осуществления  $-OR^{a10}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a10}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a10}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах

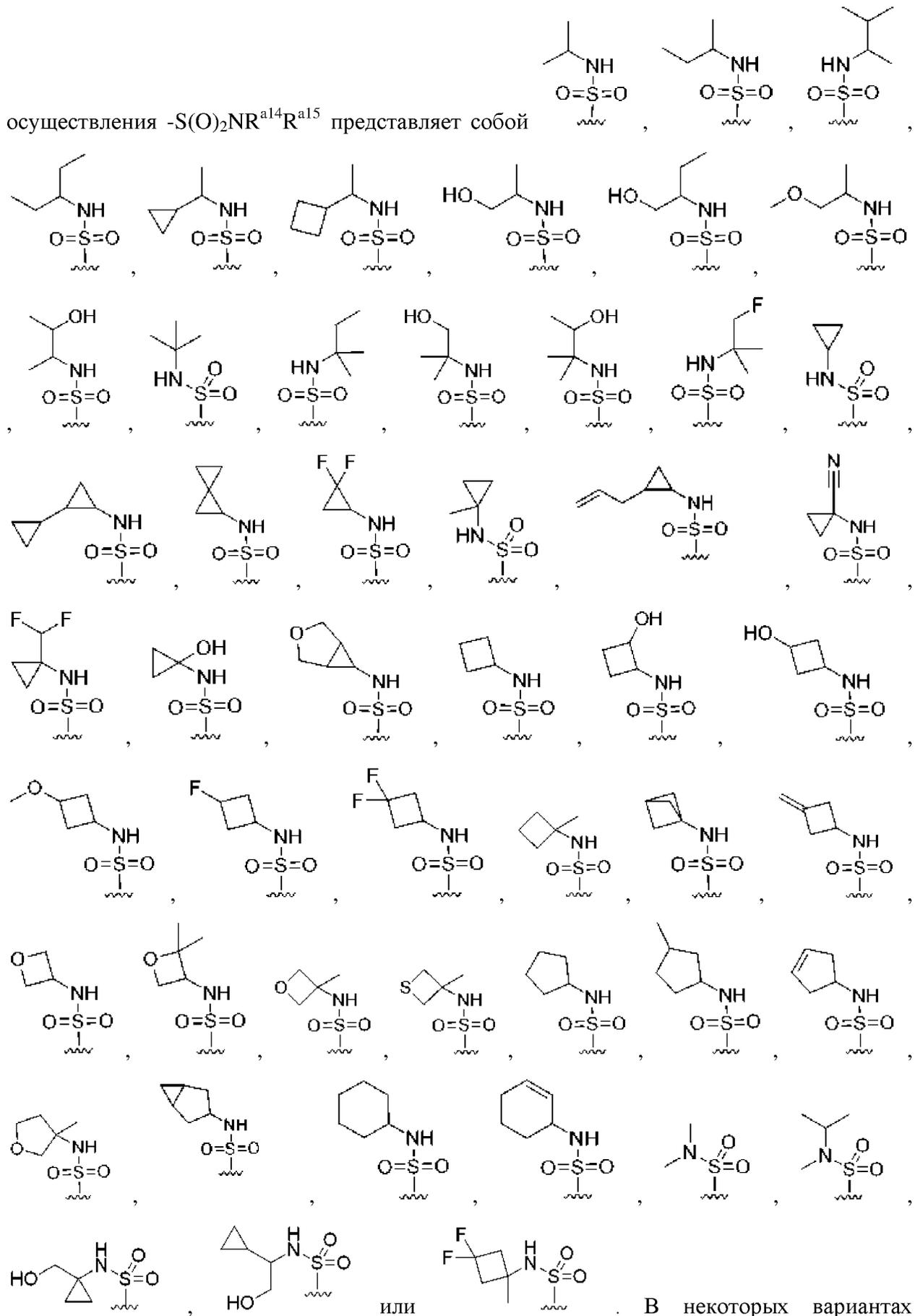


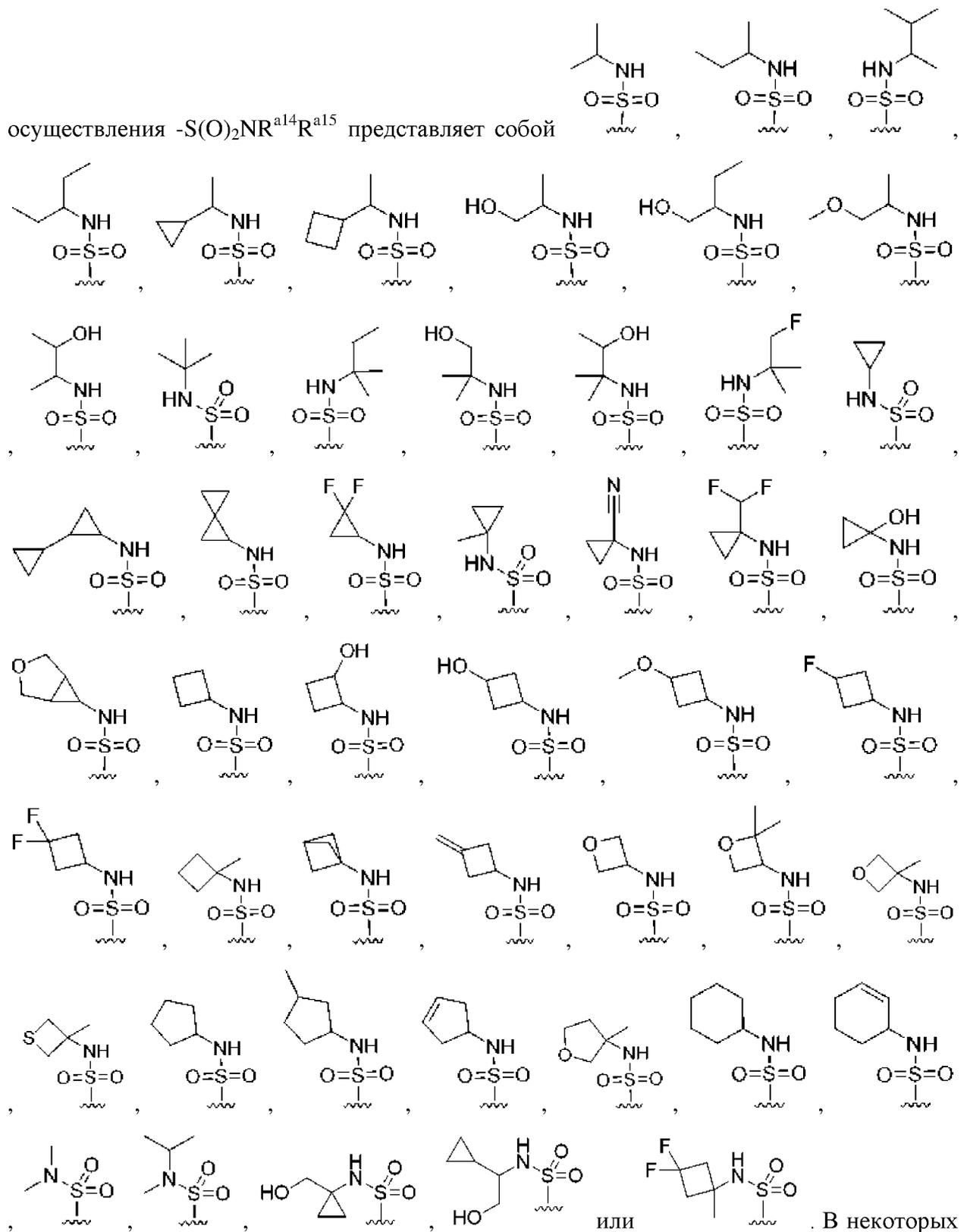
осуществления  $-S(O)R^{a11}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a11}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a11}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах



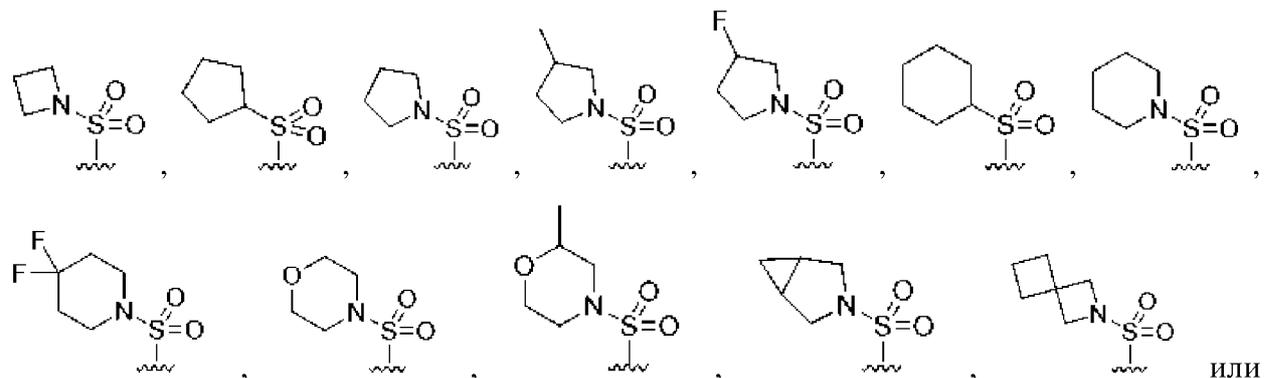
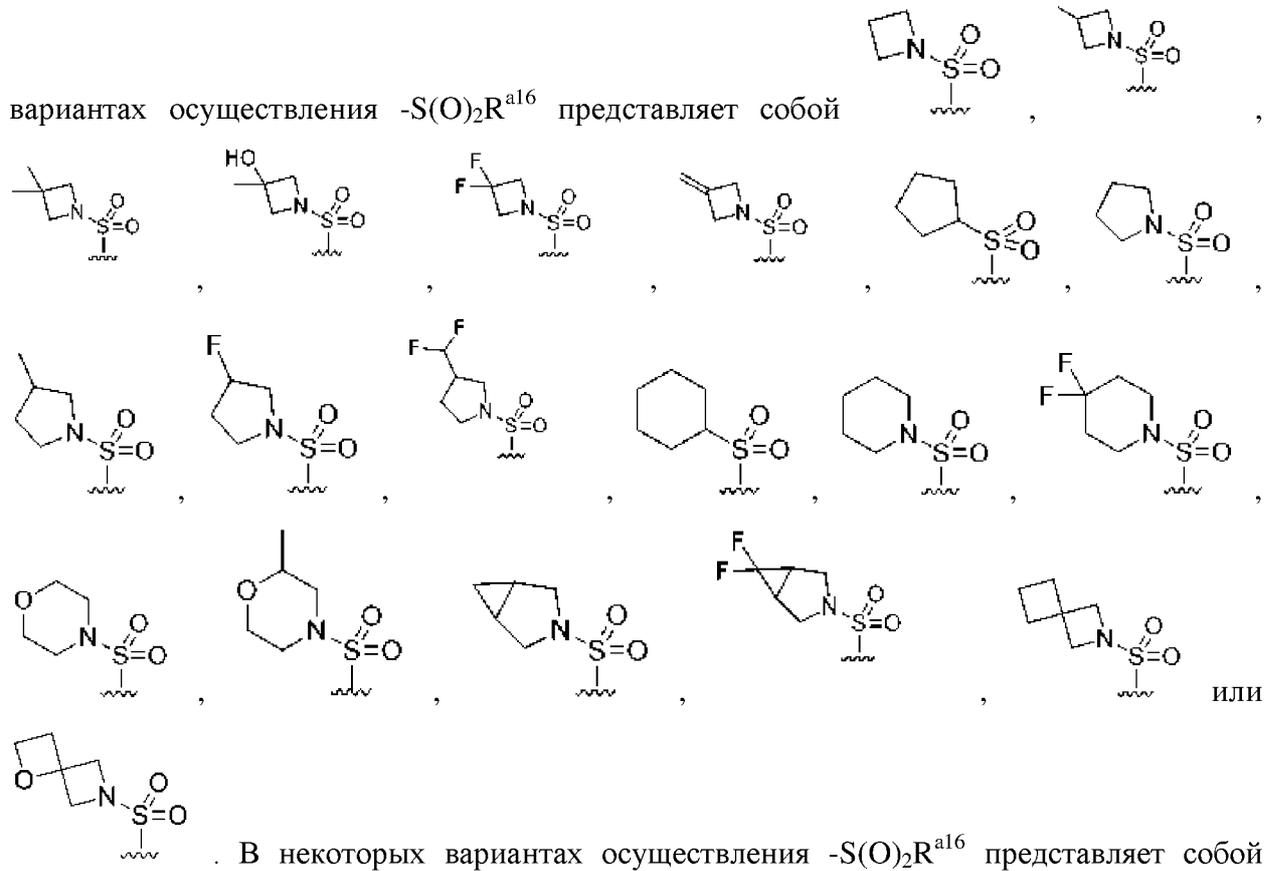
осуществления  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$  представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a12}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a12}$  представляет собой водород или метил. В некоторых

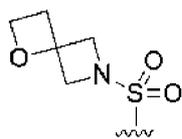
вариантах осуществления  $R^{a13}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a13}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах





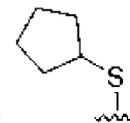
пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и галогена, где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>3-10</sub> циклоалкенил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством C<sub>1-6</sub> алкилов. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1a4</sup> и R<sup>1a5</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1a4</sup> представляет собой водород, а R<sup>1a5</sup> представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1a5</sup> представляет собой *трет*-бутил. В некоторых





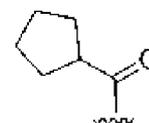
. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a16}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила или галогена. В некоторых вариантах осуществления  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$  представляет собой  $-C(O)NR^{a19}R^{a20}$  или  $-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$ . В некоторых вариантах осуществления  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$  представляет собой  $-C(O)NR^{a19}R^{a20}$ . В некоторых вариантах осуществления  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$  представляет собой  $-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a19}$  и  $R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a19}$  и  $R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород или

циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $-SR^{a21}$  представляет собой



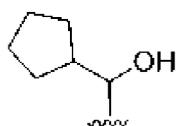
. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a21}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В

некоторых вариантах осуществления  $-C(O)R^{a22}$  представляет собой

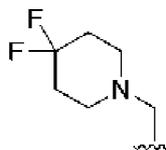


некоторых вариантах осуществления  $R^{a22}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил представляет

собой



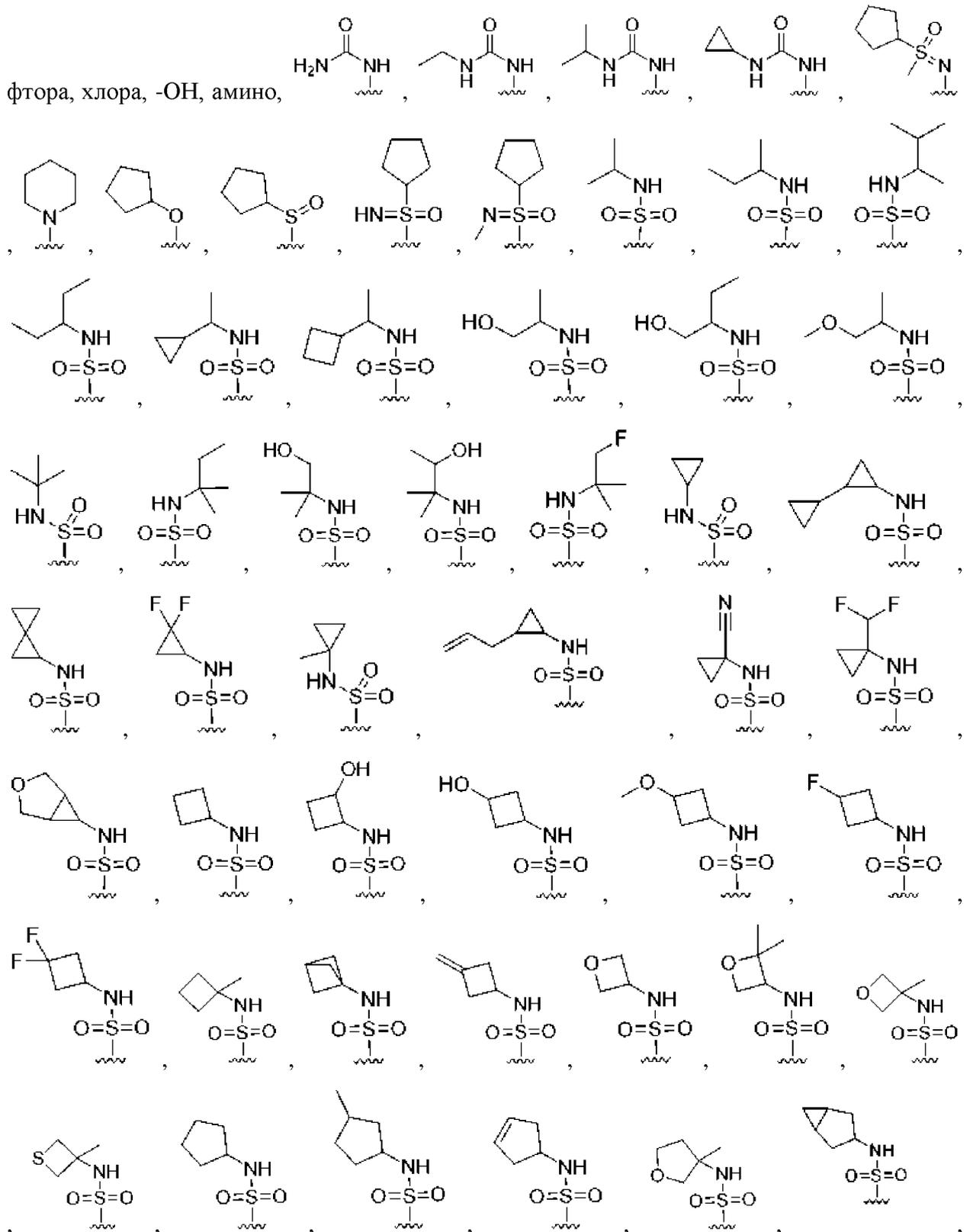
или

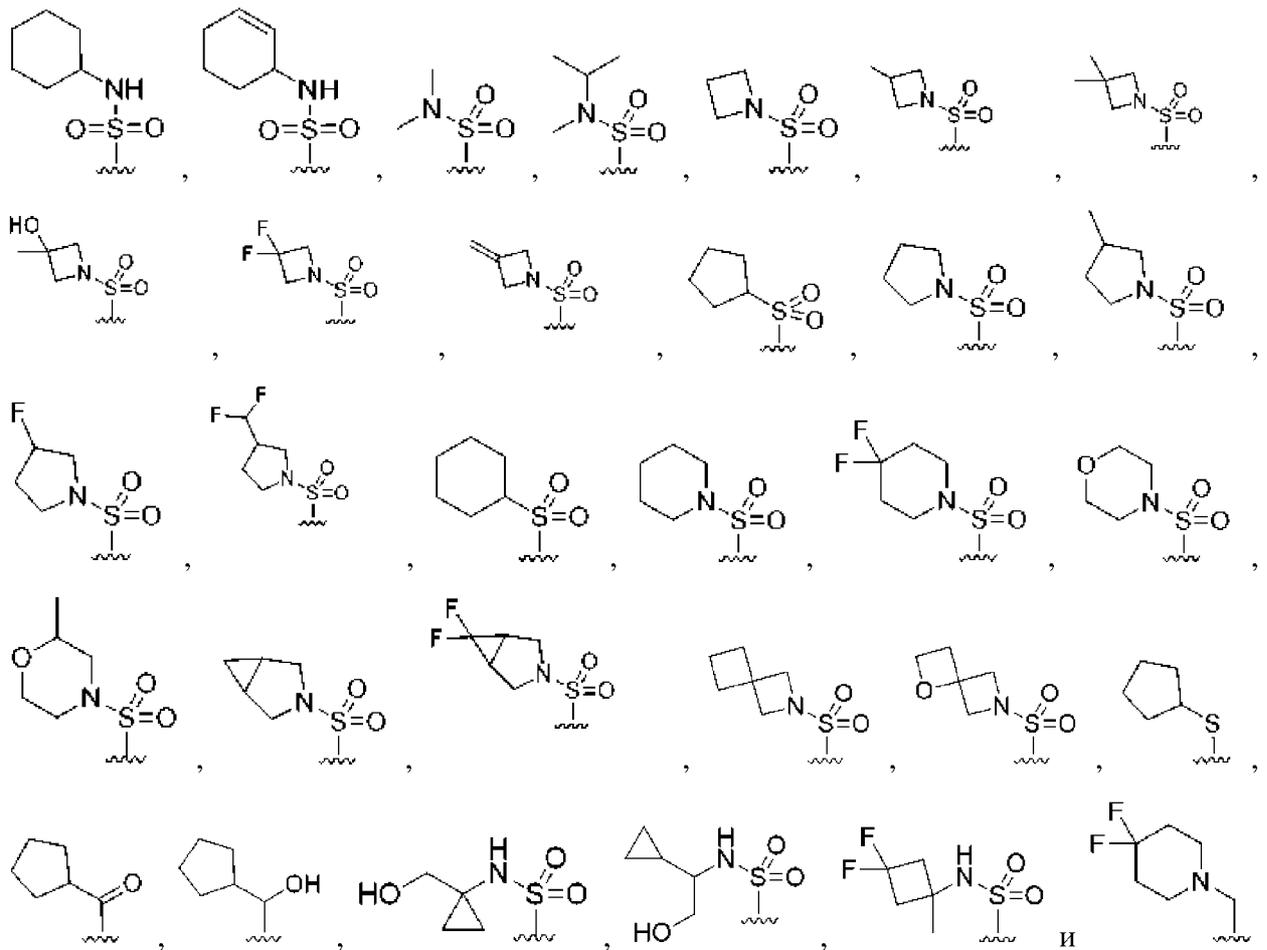


. В некоторых вариантах осуществления  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления 3-10-членный гетероциклоалкил представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или

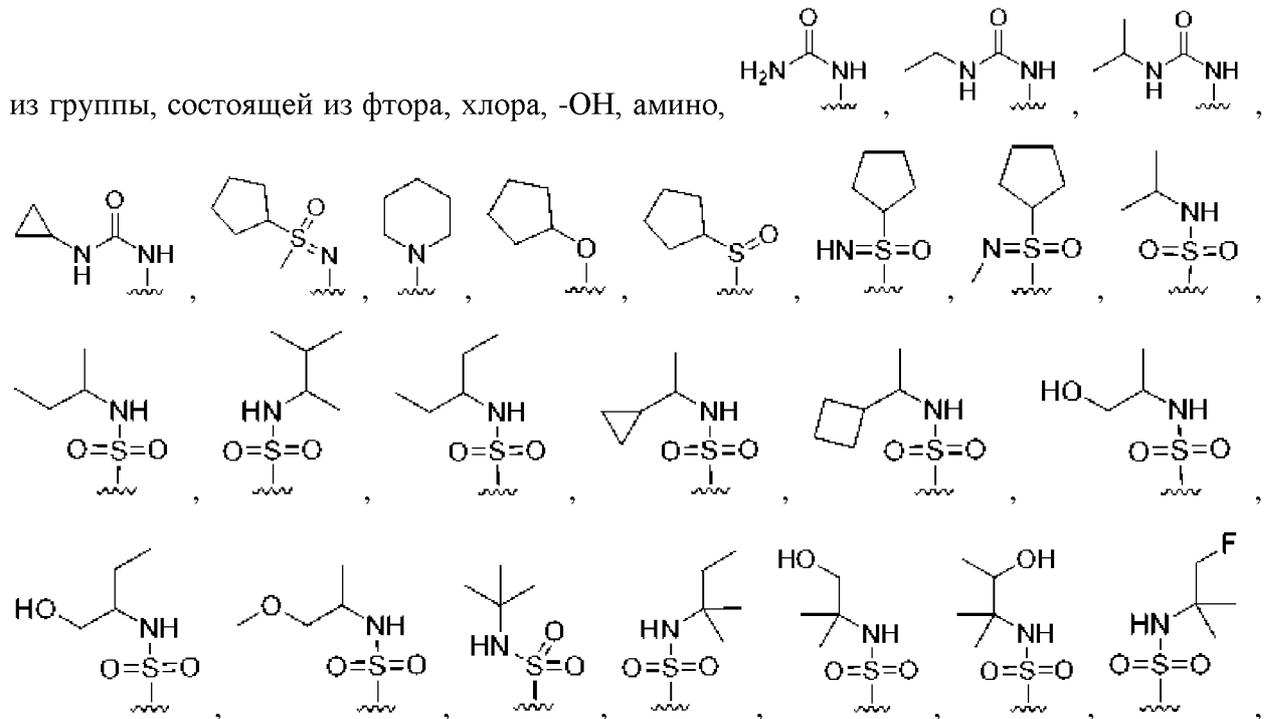
большим количеством фторов. В некоторых вариантах осуществления 3-10-членный гетероциклоалкил представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством фторов.

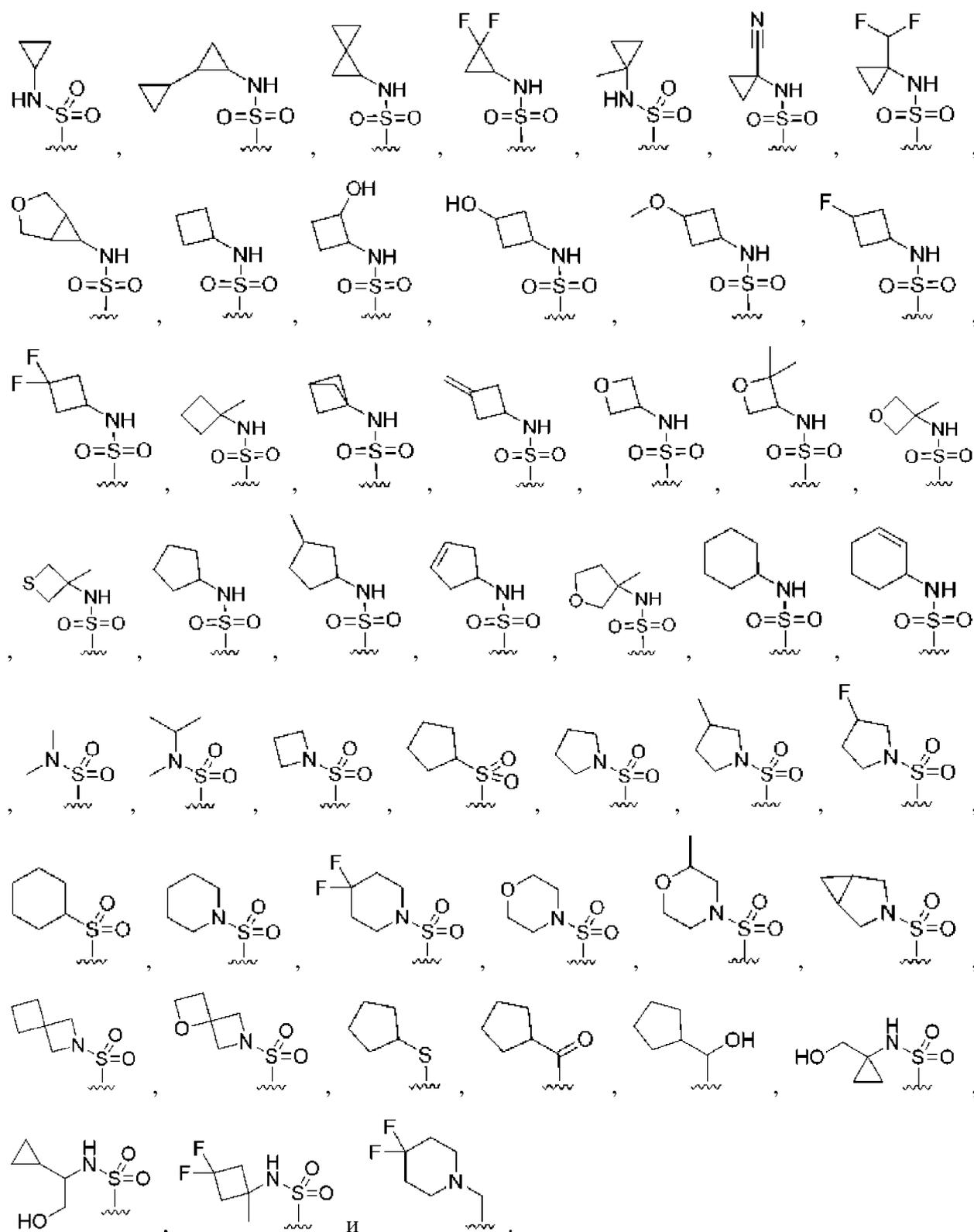
[59] В некоторых вариантах осуществления кольцо А замещено одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из





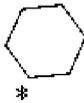
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А необязательно замещено одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных





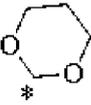
[60] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2) и формулы (I-3) или их фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления

кольцо В представляет собой циклопентил, циклогексил или циклогептил. В некоторых

вариантах осуществления кольцо В представляет собой  или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I), формуле (I-1), формуле (I-2) или формуле (I-3). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил. В некоторых вариантах

осуществления кольцо В представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I), формуле (I-1), формуле (I-2) или формуле (I-3). В некоторых

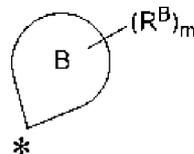
вариантах осуществления кольцо В представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I), формуле (I-1), формуле (I-2) или формуле (I-3). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой тетрагидрофуранил или 1,3-диоксанил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой

 или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I), формуле (I-1), формуле (I-2) или формуле (I-3).

[61] В некоторых вариантах осуществления кольцо В замещено *m* группами R<sup>B</sup>, где каждая группа R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов, или C<sub>2-6</sub> алкенил; или две вицинальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования C<sub>3-10</sub> циклоалкила; или две геминальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования C<sub>3-10</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления группа R<sup>B</sup> представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления две вицинальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования циклопропила. В некоторых вариантах осуществления две геминальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для

образования циклопропила.

[62] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1.



[63] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы

(I-1), формулы (I-2) или формулы (I-3) представляет собой ,

или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I), формуле (I-1), формуле (I-2) или

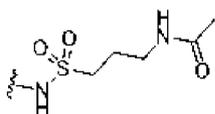
формуле (I-3). В некоторых вариантах осуществления формулы (I)

представляет собой ,

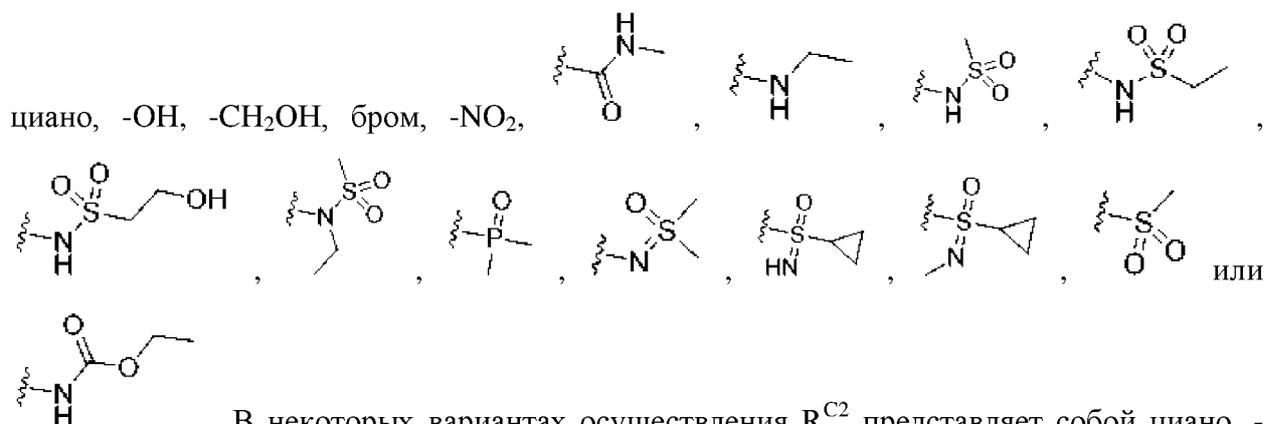
, или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I), формуле (I-1), формуле (I-2) или формуле (I-3).

[64] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (I-1), формулы (I-2) и формулы (I-3) или их фармацевтически приемлемой соли  $Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ , а  $Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ . В некоторых вариантах осуществления не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления не более чем два из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления не более чем один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления не более чем один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N.



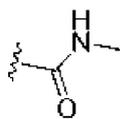


. В некоторых вариантах осуществления  $R^{C2}$  представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления  $R^{C2}$  представляет собой циано,  $-OH$ , галоген,  $-NO_2$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ ,  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{C2}$  представляет собой циано,  $-OH$ , галоген,  $-NO_2$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

[69] В некоторых вариантах осуществления  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$  представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c1}$  и  $R^{c2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c1}$  и  $R^{c2}$  каждый независимо представляет собой водород, метил или этил. В некоторых

вариантах осуществления  $-NR^{c3}R^{c4}$  представляет собой

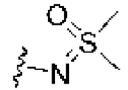
. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c3}$  и  $R^{c4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c1}$  и  $R^{c2}$  каждый независимо представляет собой водород, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$

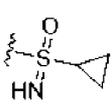
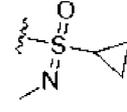
представляет собой

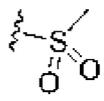
или . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c5}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых

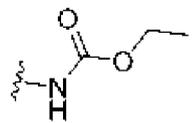
вариантах осуществления  $R^{c5}$  представляет собой водород, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c6}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из галогена и  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c5}$  представляет собой метил или  $-CH_2CH_2OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c5}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c6}$  представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$

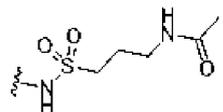
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c7}$  и  $R^{c8}$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c7}$  и  $R^{c8}$  каждый представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $-$

$N=S(O)R^{c9}R^{c10}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c9}$  и  $R^{c10}$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c9}$  и  $R^{c10}$  каждый представляют собой метил. В некоторых вариантах

осуществления  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$  представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c11}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c11}$  представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c12}$  представляет собой циклопропил. В некоторых

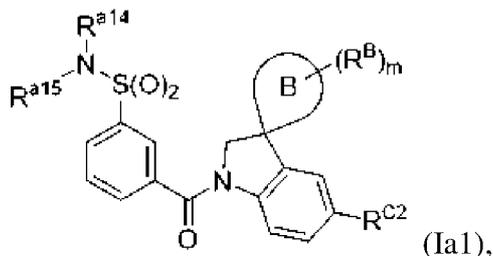
вариантах осуществления  $-S(O)_2R^{c13}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c13}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c13}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $NR^{c14}C(O)OR^{c15}$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c14}$  и  $R^{c15}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c14}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c15}$  представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}$

$NR^{c17}C(O)R^{c18}$  представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления  $-\text{NR}^{\text{c16}}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{\text{c17}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c18}}$  представляет собой  $-\text{NR}^{\text{c16}}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^{\text{c17}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c18}}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c16}}$ ,  $\text{R}^{\text{c17}}$  и  $\text{R}^{\text{c18}}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c16}}$  и  $\text{R}^{\text{c17}}$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c18}}$  представляет собой метил.

[70] В одном аспекте предложены соединения формулы (Ia1):

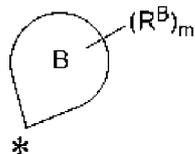


или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^{\text{a14}}$ ,  $\text{R}^{\text{a15}}$ , кольцо  $\text{B}$ ,  $\text{R}^{\text{B}}$ ,  $m$  и  $\text{R}^{\text{c2}}$  соответствуют определениям, приведенным для формулы (I) или любой ее вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c2}}$  представляет собой галоген, циано,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{c2}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{c4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{c8}}$ ,  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{c10}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{c11}})\text{R}^{\text{c12}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c13}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c14}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c15}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c16}}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{\text{c17}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c18}}$  или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c2}}$  представляет собой галоген, циано,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{c2}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{c4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{c8}}$ ,  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{c10}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{c11}})\text{R}^{\text{c12}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c13}}$  или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c2}}$  представляет собой  $-\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c5}}$  представляет собой водород, а  $\text{R}^{\text{c6}}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c5}}$  представляет собой водород, а  $\text{R}^{\text{c6}}$  представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c5}}$  представляет собой водород, а  $\text{R}^{\text{c6}}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c6}}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a14}}$  представляет собой водород, а  $\text{R}^{\text{a15}}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a14}}$  представляет собой водород, а  $\text{R}^{\text{a15}}$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a14}}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a15}}$  представляет собой *трет*-



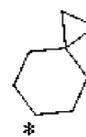
бутил. В некоторых вариантах осуществления кольцо  $\text{B}$  представляет собой , где \*

обозначает точку прикрепления к остальной формуле (Ia1). В некоторых вариантах

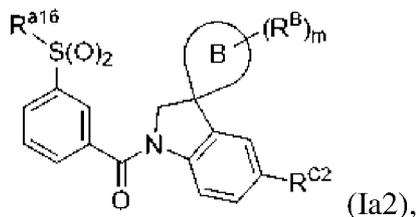


осуществления

формулы (Ia1) представляет собой



[71] В одном аспекте предложены соединения формулы (Ia2):



или их фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{a16}$ , кольцо B,  $R^B$ , m и  $R^{C2}$  соответствуют определениям, приведенным для формулы (I) или любой ее вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления  $R^{C2}$  представляет собой галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -NR<sup>c16</sup>S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>c17</sup>C(O)R<sup>c18</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH. В некоторых вариантах осуществления  $R^{C2}$  представляет собой галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH.



[72] В некоторых вариантах осуществления кольцо B не представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I). В некоторых вариантах осуществления  $R^{C1}$  не представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R^{C2}$  не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления кольцо B не



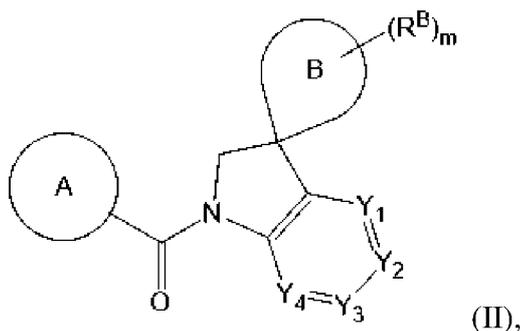
представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I); или  $R^{C1}$  не представляет собой фтор; или  $R^{C2}$  не представляет собой водород.

[73] В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой 4'-фтор-1'-[3-(пиперидин-1-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]; 3-циклопропил-1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]мочевину; 1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]-3-(пропан-2-ил)мочевину; [4-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]метанол; 4'-фтор-1'-(1H-индол-5-карбонил)-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]; N-[3-({4'-фтор-1',2'-

дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]пиримидин-2-амин; 4'-фтор-1'-[3-(морфолин-4-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол] или [3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]мочевину.

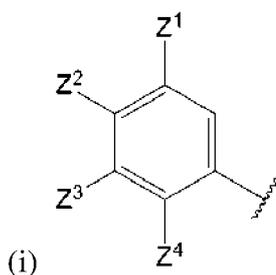
[74] В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой соль 4'-фтор-1'-[3-(пиперидин-1-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индола]; 3-циклопропил-1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]мочевины; 1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]-3-(пропан-2-ил)мочевины; [4-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]метанола; 4'-фтор-1'-(1H-индол-5-карбонил)-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индола]; N-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]пиримидин-2-амин; 4'-фтор-1'-[3-(морфолин-4-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индола] или [3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]мочевины.

[75] В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой

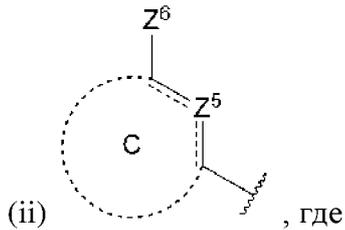


, где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^D$ , где  $R^D$  представляет собой галоген,  $-OH$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$ ,  $-(CR^{a17}R^{a18})_0$ ,  $-C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ,  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$ ,  $-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$ ,  $-C=NR^{a25}$  или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов или  $C_{1-3}$  алкилов,

при условии, что

(1) когда  $Z^4$  представляет собой водород, то по меньшей мере один из  $Z^1$  и  $Z^3$  представляет собой  $R^D$ ; и

(2) когда  $Z^4$  представляет собой  $R^D$ , то  $Z^1$  представляет собой  $R^D$ , или



 представляет собой одинарную связь или двойную связь,

$Z^5$  представляет собой C-H, N, O, S или N-X, где X представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

$Z^6$  представляет собой  $-NR^{a26}C(O)NR^{a27}R^{a28}$ ,  $-NR^{a29}C(O)OR^{a30}$ ,  $-N=S(O)R^{a31}R^{a32}$ ,  $-S(O)R^{a33}$ ,  $-S(O)(NR^{a34})R^{a35}$ ,  $-S(O)_2NR^{a36}R^{a37}$ ,  $-S(O)_2R^{a38}$ ,  $-SR^{a39}$ ,  $-C(O)R^{a40}$ , 3-10-членный гетероциклоалкил или  $-CH(Z^7)(Z^8)$ , где  $Z^7$  представляет собой водород или -ОН, а  $Z^8$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, и

кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей  $R^E$ , где каждый заместитель  $R^E$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $C_{1-6}$  алкила, или два заместителя  $R^E$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования  $C_{5-6}$  циклоалкила,  $C_{5-6}$  циклоалкенила, 5-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкенила или 5-6-членного гетероарила;

$R^{a4}-R^{a40}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с

атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе для образования группы  $=CR^{1a3}R^{1a4}$ , где  $R^{1a3}$  и  $R^{1a4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

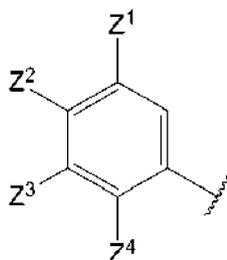
где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}$ - $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^F$ , где  $R^F$  представляет собой галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -NR<sup>c16</sup>S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>c17</sup>C(O)R<sup>c18</sup>, -O-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c19</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH, и

$R^{c1}$ - $R^{c19}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -O( $C_{1-6}$  алкила), -NHC(O)( $C_{1-6}$  алкила) и -OH;

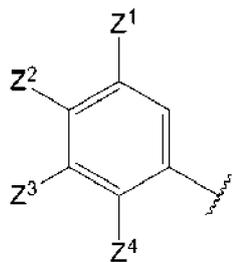
при условии, что

(1) когда кольцо В представляет собой незамещенный циклопентил, то кольцо А



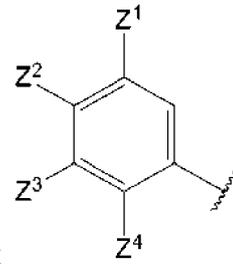
представляет собой , где по меньшей мере один из  $Z^1$ - $Z^4$  представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-(3-10-членный гетероциклоалкил), замещенный одним или большим количеством галогенов,

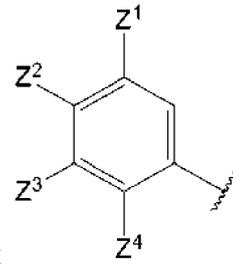
(2) когда кольцо В представляет собой незамещенный циклогексил, а кольцо А



представляет собой , то по меньшей мере один из  $R^{C1}$ - $R^{C4}$  представляет собой  $R^F$ , и

(3) когда кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил,



необязательно замещенный 1-4  $R^B$ , то кольцо А представляет собой , где по меньшей мере один из  $Z^1-Z^4$  представляет собой  $-S(O)_2$ -(3-10-членный гетероциклоалкил), необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов.

[76] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли один, два, три или четыре  $Z^1-Z^4$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$  и  $C_{1-6}$  алкила, замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления кольцо А замещено  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$  или  $C_{1-6}$  алкилом, замещенным одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a21}$  и  $R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил.

[77] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^D$ , где  $R^D$  представляет собой галоген,  $-OH$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$ ,  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ,  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$ ,  $-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$ ,  $-C=NR^{a25}$  или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов или  $C_{1-3}$  алкилов, где  $R^{a4}-R^{a25}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$

арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил.

[78] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли Z<sup>4</sup> представляет собой водород, а по меньшей мере один из Z<sup>1</sup> и Z<sup>3</sup> представляет собой R<sup>D</sup>, где R<sup>D</sup> определен в другом месте в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли Z<sup>4</sup> представляет собой, когда Z<sup>4</sup> представляет собой R<sup>D</sup> и Z<sup>1</sup> представляет собой R<sup>D</sup>, где R<sup>D</sup> определен в другом месте в настоящем документе.

[79] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли Z<sup>5</sup> представляет собой C-H, N, O, S или N-X, где X представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли Z<sup>5</sup> представляет собой C-H, N, O, S или N-X, где X представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, Z<sup>6</sup> представляет собой -NR<sup>a26</sup>C(O)NR<sup>a27</sup>R<sup>a28</sup>, -NR<sup>a29</sup>C(O)OR<sup>a30</sup>, -N=S(O)R<sup>a31</sup>R<sup>a32</sup>, -S(O)R<sup>a33</sup>, -S(O)(NR<sup>a34</sup>)R<sup>a35</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a36</sup>R<sup>a37</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a38</sup>, -SR<sup>a39</sup>, 3-10-членный гетероциклоалкил, C(O)R<sup>a40</sup> или -CH(Z<sup>7</sup>)(Z<sup>8</sup>), где Z<sup>7</sup> представляет собой водород или -ОН, а Z<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, а кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей R<sup>E</sup>, где каждый заместитель R<sup>E</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и C<sub>1-6</sub> алкила, или два заместителя R<sup>E</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования C<sub>5-6</sub> циклоалкила, C<sub>5-6</sub> циклоалкенила, 5-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкенила или 5-6-членного гетероарила; и R<sup>a26</sup>-R<sup>a40</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил.

[80] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли одна или большее количество групп R<sup>B</sup> независимо представляют собой

$C_{1-6}$  алкил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления группа  $R^B$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов.

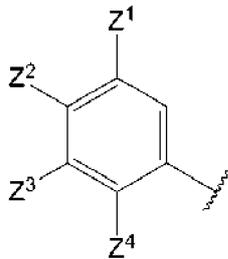
[81] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли одна или большее количество групп  $R^B$  независимо представляют собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе для образования группы  $=CR^{1a3}R^{1a4}$ , где  $R^{1a3}$  и  $R^{1a4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил.

[82] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли  $R^{C2}$  представляет собой  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ , где  $R^{c14}$  и  $R^{c15}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

[83] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли  $R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^F$ , где  $R^F$  представляет собой галоген, циано, -ОН,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ ,  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$ ,  $-O-S(O)_2R^{c19}$  или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН; а  $R^{c1}-R^{c19}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $-NHC(O)(C_{1-6}$  алкила) и -ОН. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли  $R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^F$ , где  $R^F$  представляет собой галоген, циано, -ОН,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ ,  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$  или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН, а  $R^{c1}-R^{c19}$  определены в другом месте в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли  $R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой  $-O-S(O)_2R^{c19}$ , где  $R^{c19}$  определен в

другом месте в настоящем документе.

[84] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой незамещенный циклопентил и по меньшей мере один из  $Z^1$ - $Z^4$  представляет собой  $-S(O)_2$ -(3-10-членный гетероциклоалкил), замещенный одним или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой незамещенный циклогексил, кольцо А представляет собой



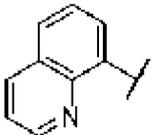
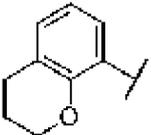
и по меньшей мере один из  $R^{C1}$ - $R^{C4}$  представляет собой  $R^F$ , где  $R^{C1}$ - $R^{C4}$  и  $R^F$  определены в другом месте в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1-4  $R^B$ , и по меньшей мере один из  $Z^1$ - $Z^4$  представляет собой  $-S(O)_2$ -(3-10-членный гетероциклоалкил), необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, причем  $R^B$  определен в другом месте в настоящем документе.

[85] В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные или гетероциклоалкильные группы включают в себя спирогруппы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные или гетероциклоалкильные группы включают в себя конденсированные группы.

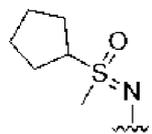
[86] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли кольцо А представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно является замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-14}$  арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой индолил, индазолил, пиридинил, тиофенил, фуранил, пирозолил, пирролил, оксазолил, хроманил или хинолинил, каждый необязательно является замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный тиофенил.

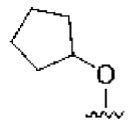
[87] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически

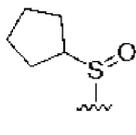
приемлемой соли кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридинил, тиофенил, фуранил, пирозолил, пирролил или оксазолил. В некоторых

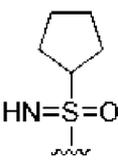
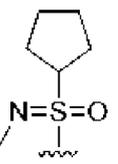
вариантах осуществления кольцо А представляет собой  или .

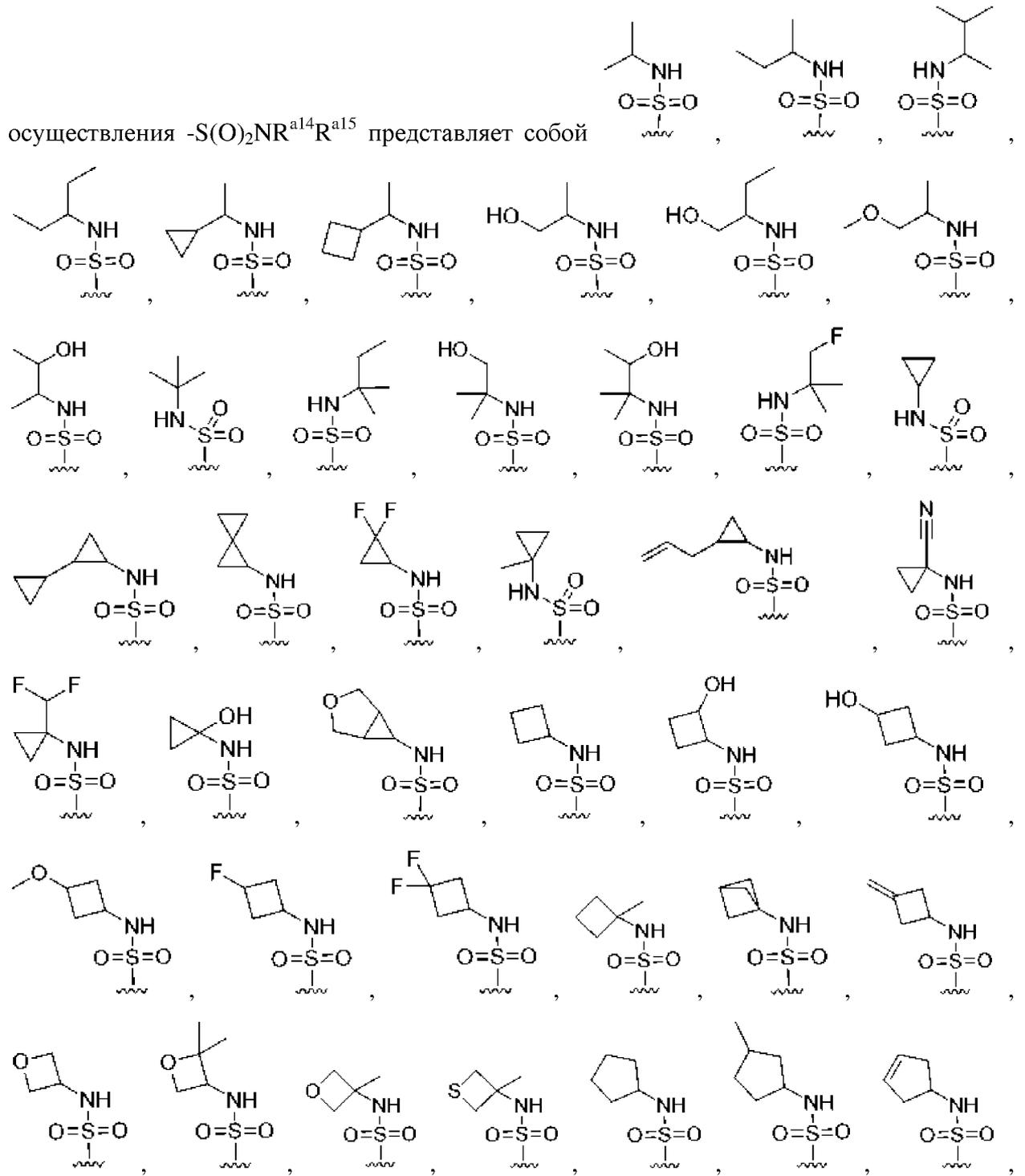
[88] В некоторых вариантах осуществления формулы (II)  $R^{a4}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a4}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a5}$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a6}$  и  $R^{a7}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a6}$  и  $R^{a7}$  каждый независимо представляет собой водород, имидазолил, метилимидазолил или пиримидинил. В

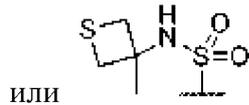
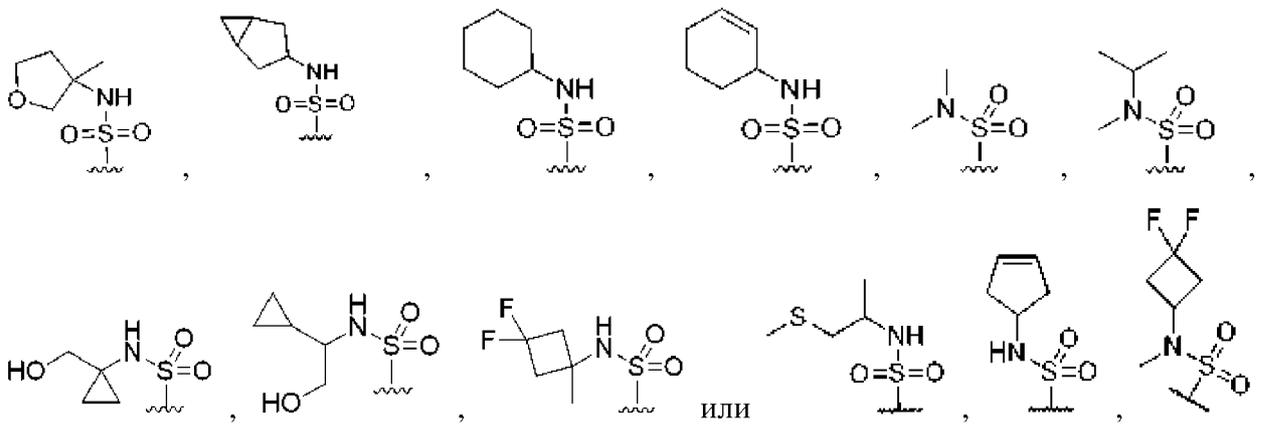
некоторых вариантах осуществления  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a8}$  и  $R^{a9}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a8}$  и  $R^{a9}$  каждый независимо представляет собой метил или циклопентил. В некоторых вариантах

осуществления  $-OR^{a10}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a10}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a10}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах

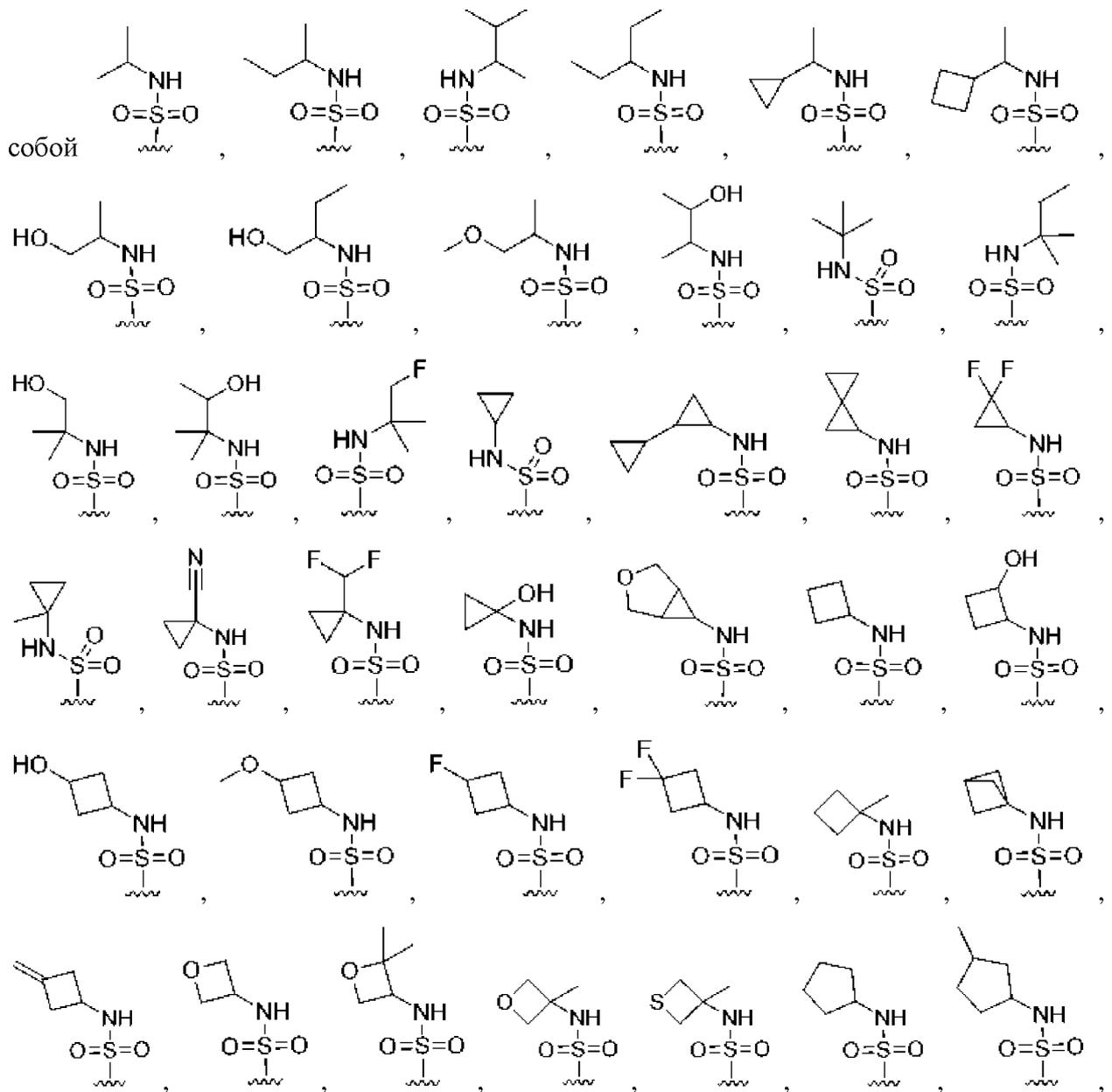
осуществления  $-S(O)R^{a11}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a11}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a11}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах

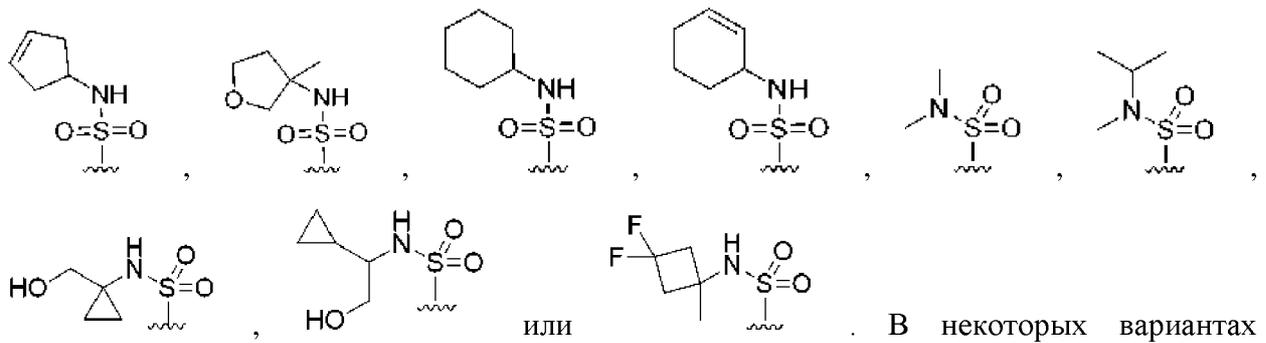
осуществления  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$  представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a12}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a12}$  представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a13}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a13}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах



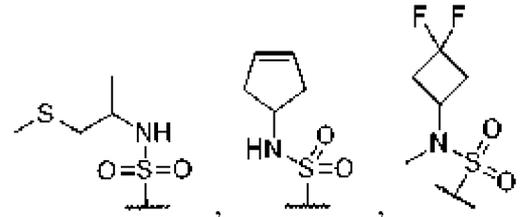


В некоторых вариантах осуществления  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$  представляет

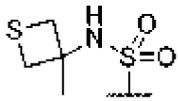




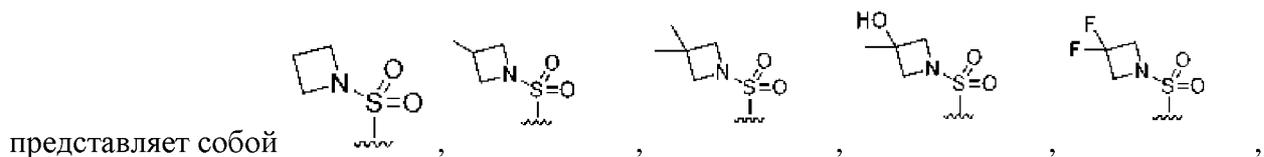
В некоторых вариантах

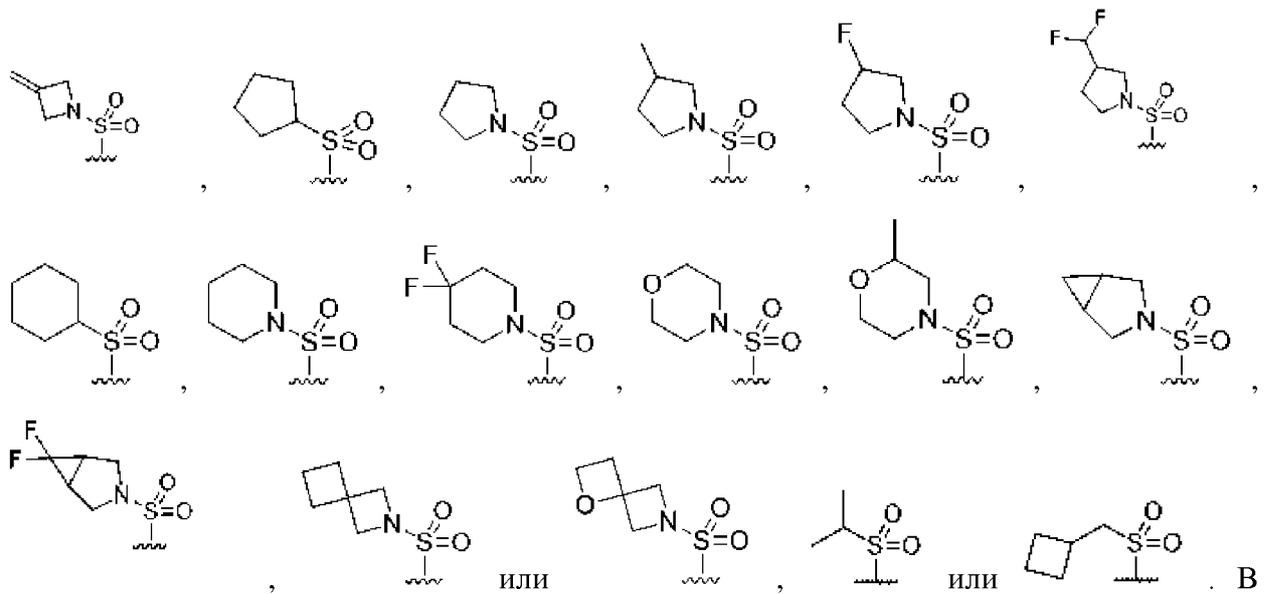


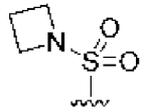
осуществления  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$  представляет собой

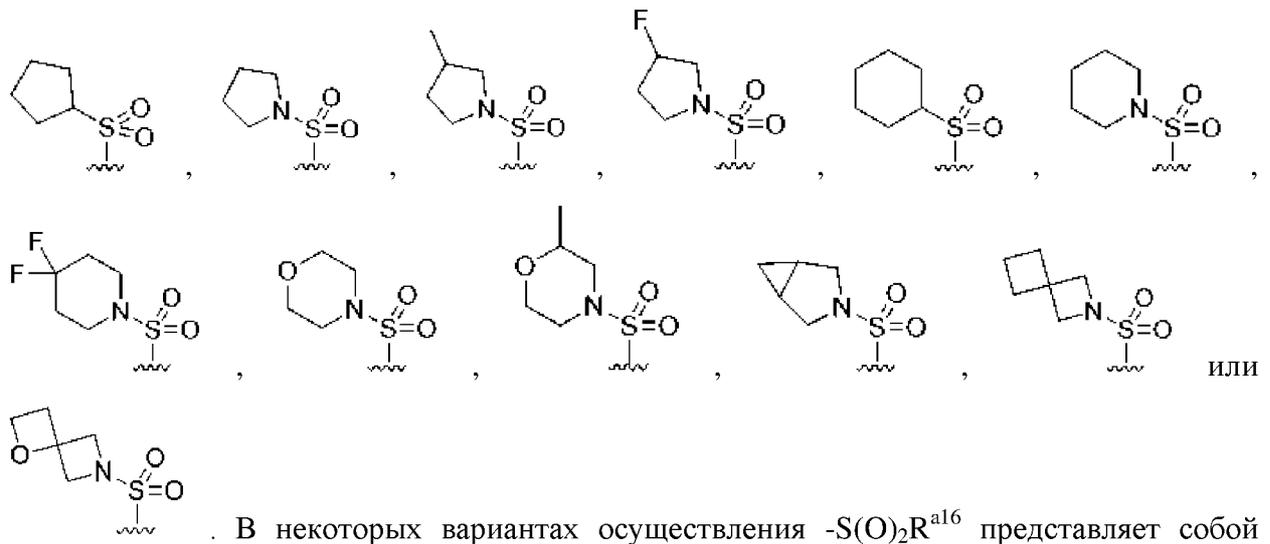


или . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a14}$  и  $R^{a15}$  каждый независимо представляет собой водород;  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $-S(C_{1-6}$  алкила) и галогена;  $C_{2-6}$  алкенил;  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и галогена, где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{3-10}$  циклоалкенил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством  $C_{1-6}$  алкилов. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a14}$  и  $R^{a15}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a14}$  представляет собой водород, а  $R^{a15}$  представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a15}$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления  $-S(O)_2R^{a16}$

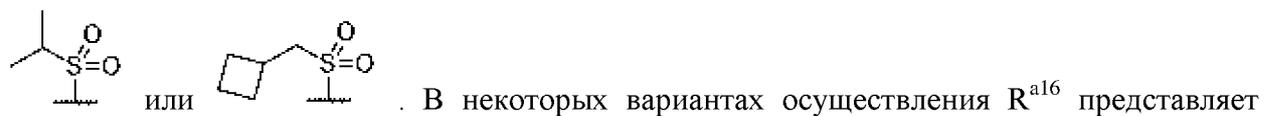




В некоторых вариантах осуществления  $-S(O)_2R^{a16}$  представляет собой ,



В некоторых вариантах осуществления  $-S(O)_2R^{a16}$  представляет собой

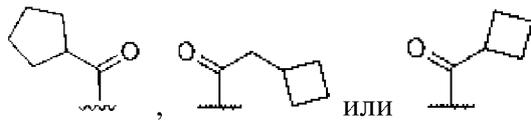


В некоторых вариантах осуществления  $R^{a16}$  представляет

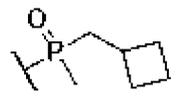
собой  $C_{3-10}$  циклоалкил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила или галогена. В некоторых вариантах осуществления  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$  представляет собой  $-C(O)NR^{a19}R^{a20}$  или  $-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$ . В некоторых вариантах осуществления  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$  представляет собой  $-C(O)NR^{a19}R^{a20}$ . В некоторых вариантах осуществления  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$  представляет собой  $-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый представляют собой

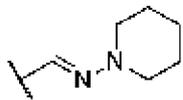
водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a19}$  и  $R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a21}$  представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $C_{3-10}$  циклоалкилов. В

некоторых вариантах осуществления  $-SR^{a21}$  представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a22}$  представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $C_{3-10}$  циклоалкилов. В некоторых вариантах осуществления  $-C(O)R^{a22}$  представляет собой

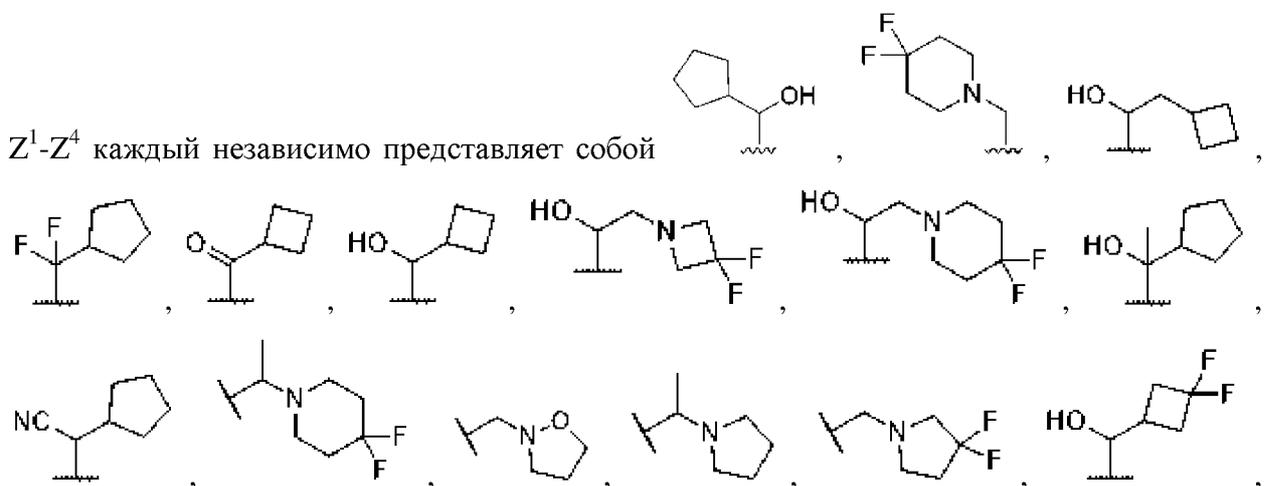


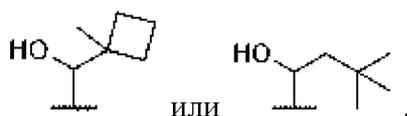
В некоторых вариантах осуществления  $R^{a23}$  и  $R^{a24}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $C_{3-10}$  циклоалкилов. В

некоторых вариантах осуществления  $-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a24}$  представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $C_{3-10}$  циклоалкилов. В некоторых вариантах осуществления  $-C=NR^{a25}$  представляет собой

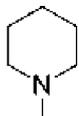


В некоторых вариантах осуществления  $Z^1-Z^4$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов или  $C_{1-3}$  алкилов. В некоторых вариантах осуществления

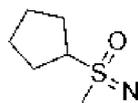




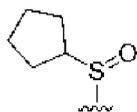
[89] В некоторых вариантах осуществления формулы (II)  $Z^6$  представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $Z^6$  представляет



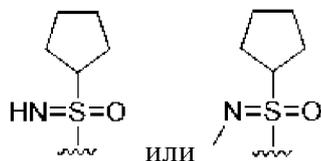
собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a26}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a27}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a27}$  и  $R^{a28}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a27}$  и  $R^{a28}$  каждый независимо представляет собой водород, циклопропил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a29}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a29}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a30}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a30}$  представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах



осуществления  $-N=S(O)R^{a31}R^{a32}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a31}$  и  $R^{a32}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a31}$  и  $R^{a32}$  каждый независимо представляет собой метил или циклопентил. В некоторых вариантах осуществления -

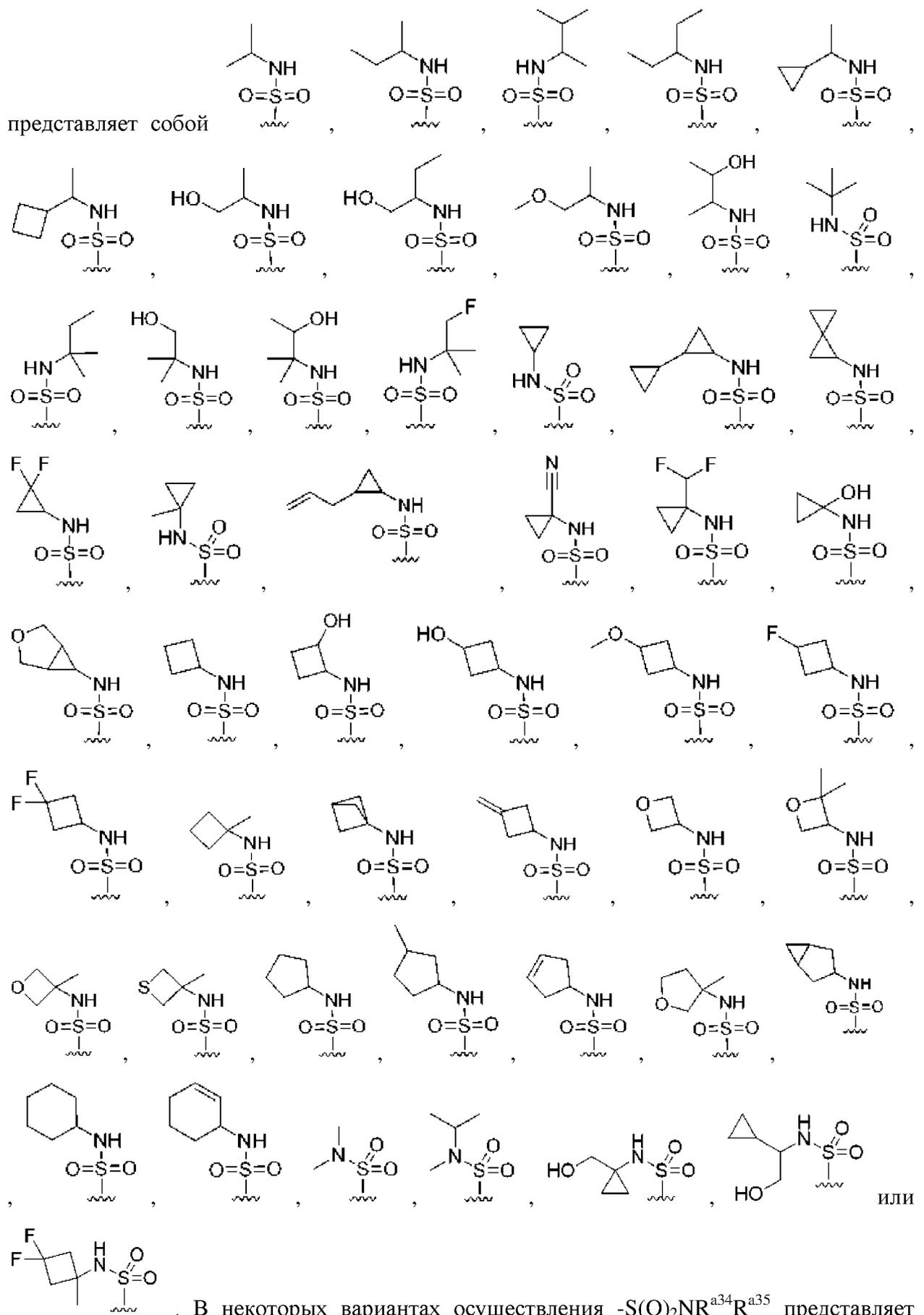


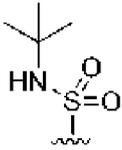
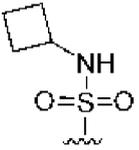
$S(O)R^{a33}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a33}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a33}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $-S(O)(NR^{a34})R^{a35}$

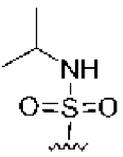
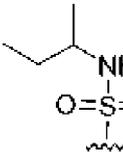
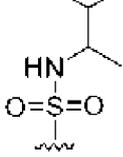
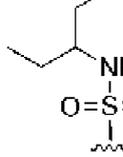
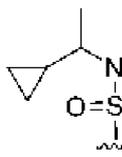


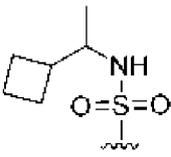
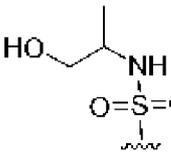
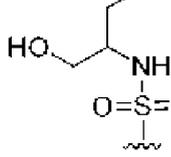
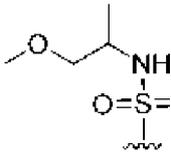
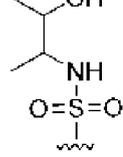
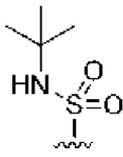
представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a34}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a34}$  представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a35}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a35}$  представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  $-S(O)_2NR^{a34}R^{a35}$

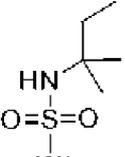
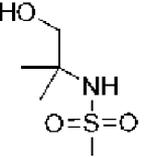
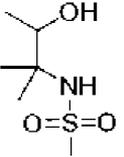
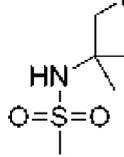
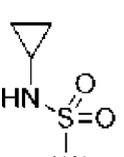
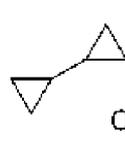
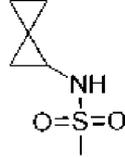
представляет собой

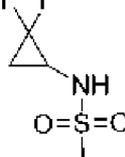
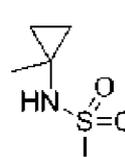
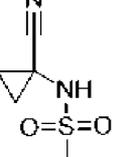
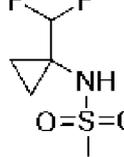
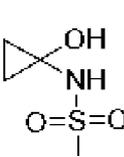
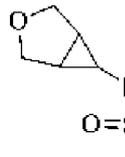
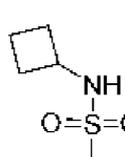


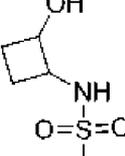
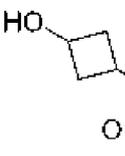
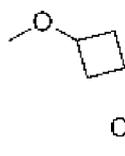
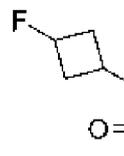
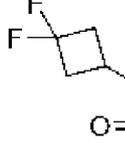
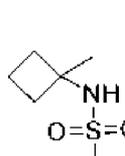
собой  или  . В некоторых вариантах осуществления  $-S(O)_2NR^{a34}R^{a35}$

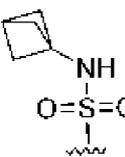
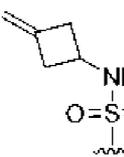
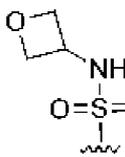
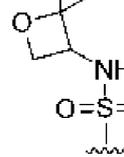
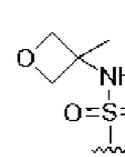
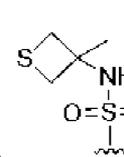
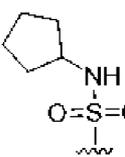
представляет собой , , , , ,

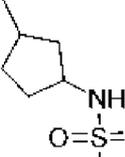
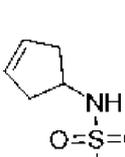
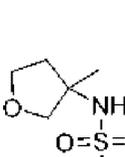
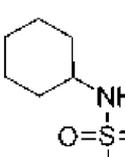
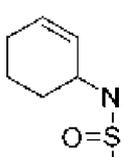
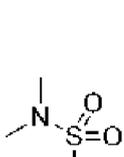
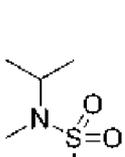
, , , , , ,

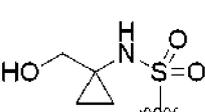
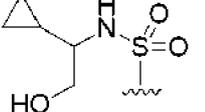
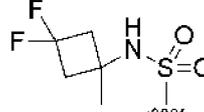
, , , , , , ,

, , , , , , ,

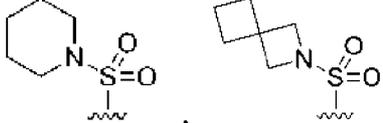
, , , , , ,

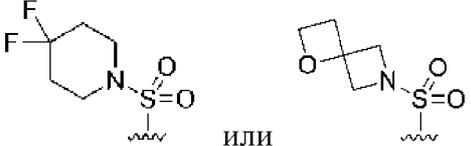
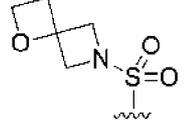
, , , , , , ,

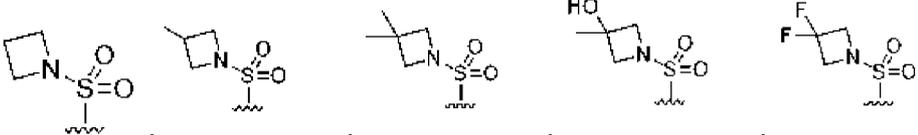
, , , , , , ,

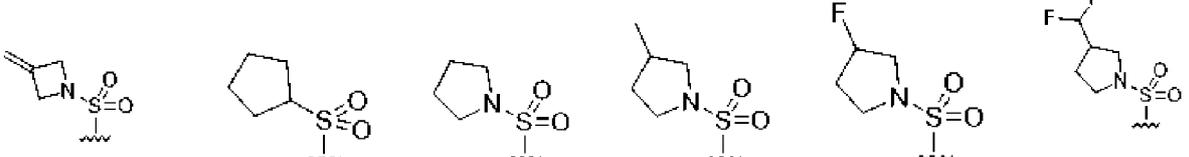
,  или  . В некоторых вариантах осуществления  $R^{a36}$  и  $R^{a37}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим

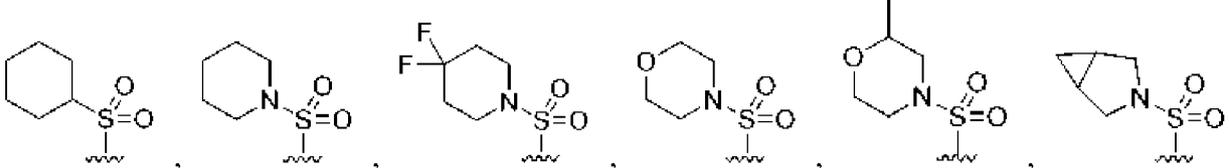
количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), -S(C<sub>1-6</sub> алкила) и галогена; C<sub>2-6</sub> алкенил; C<sub>3-10</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и галогена, где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>3-10</sub> циклоалкенил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством C<sub>1-6</sub> алкилов. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a36</sup> и R<sup>a37</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a36</sup> представляет собой водород, а R<sup>a37</sup> представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a37</sup> представляет собой *трет*-бутил. В некоторых

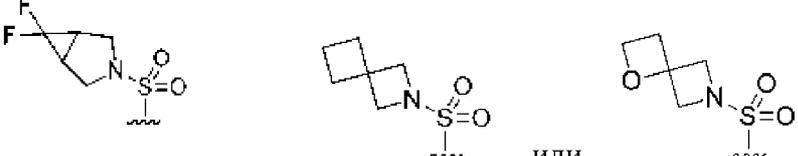
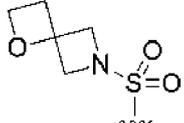
вариантах осуществления -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a38</sup> представляет собой 

 или . В некоторых вариантах осуществления -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a38</sup>

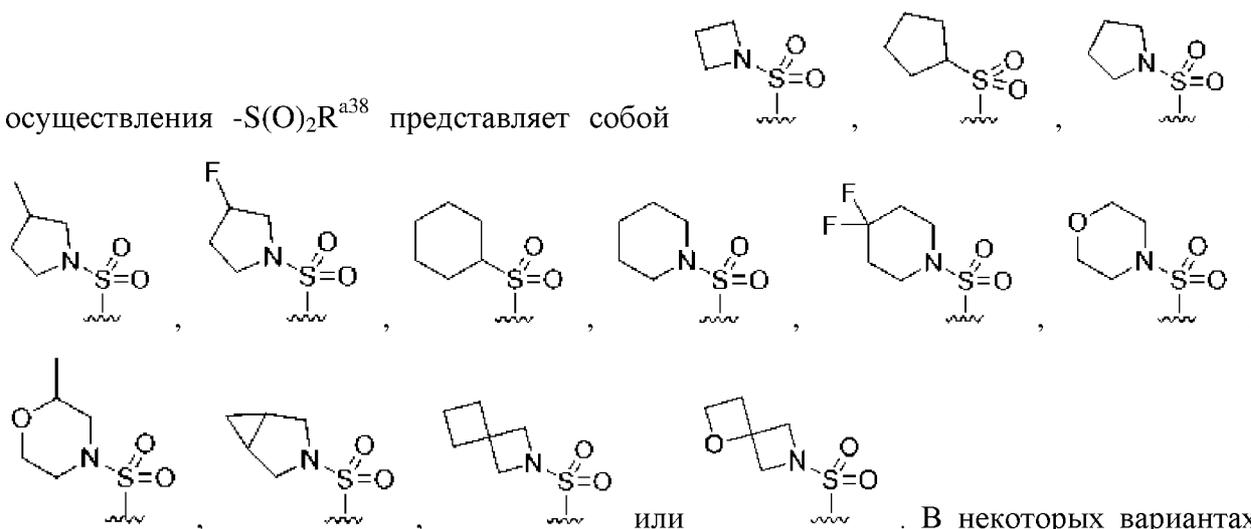
представляет собой 



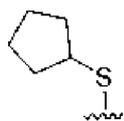


 или . В некоторых вариантах

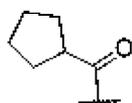
осуществления  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a38}}$  представляет собой



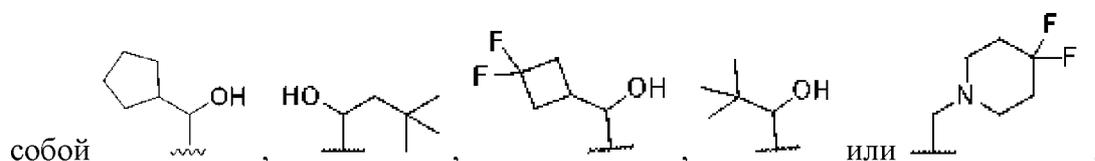
осуществления  $\text{R}^{\text{a38}}$  представляет собой  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила или галогена. В некоторых вариантах осуществления  $-\text{SR}^{\text{a39}}$  представляет собой



осуществления  $\text{R}^{\text{a39}}$  представляет собой  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a40}}$  представляет собой  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a40}}$  представляет собой

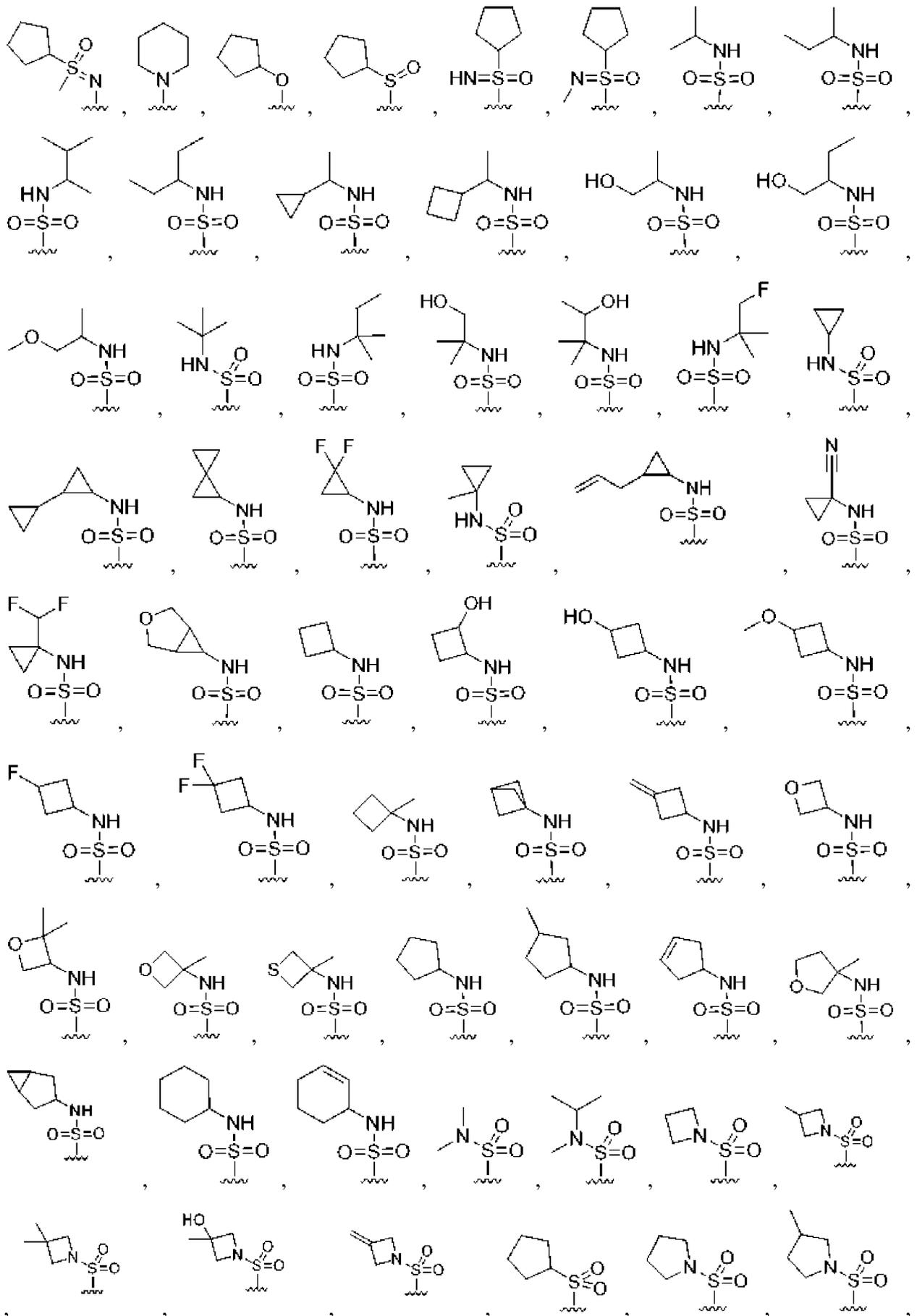


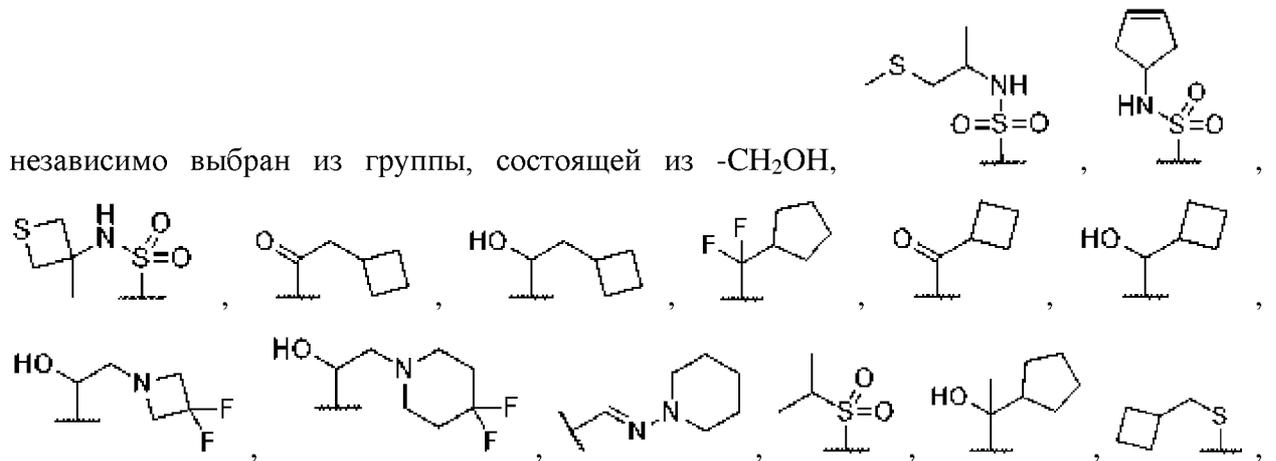
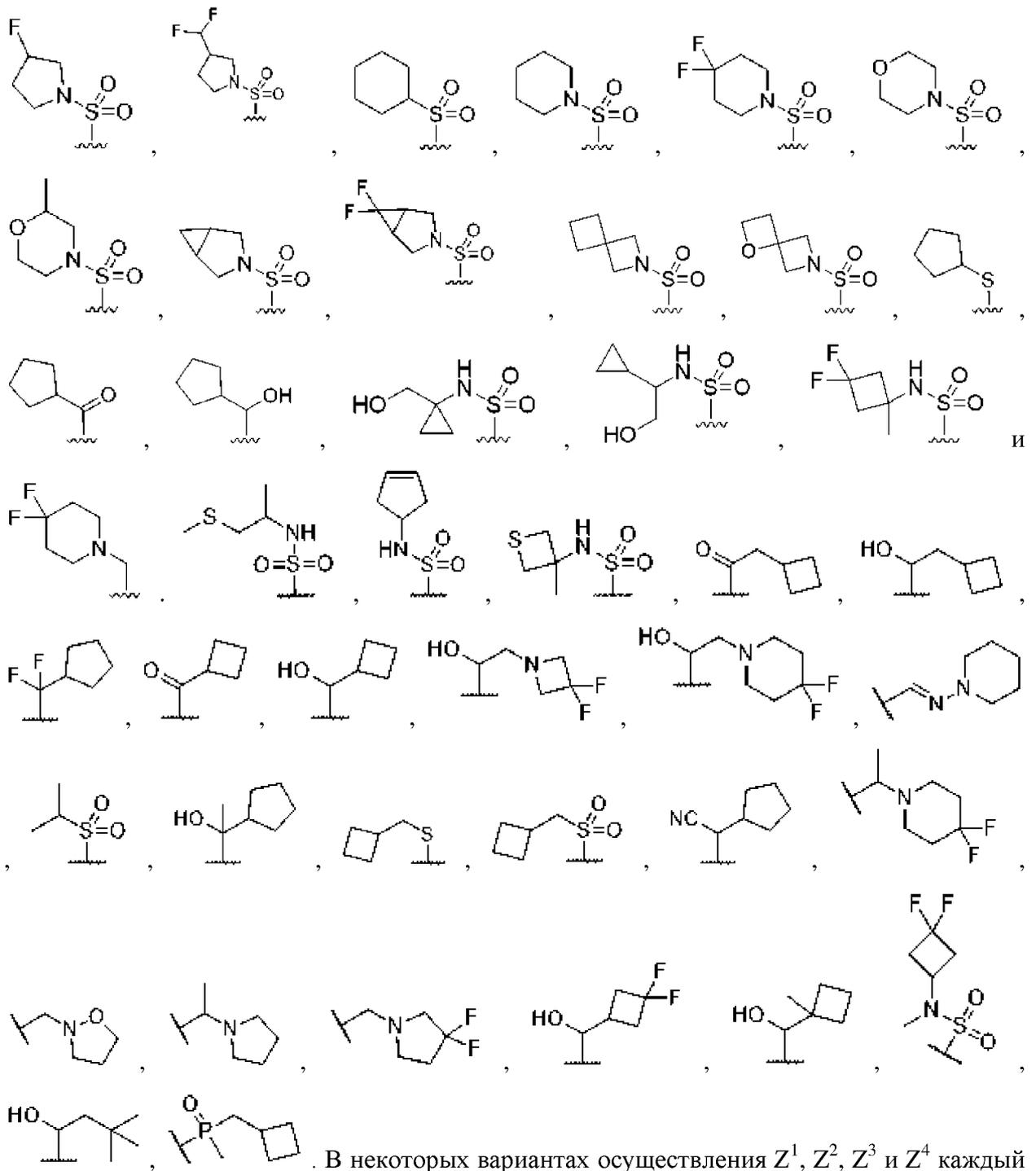
осуществления  $-\text{CH}(\text{Z}^7)(\text{Z}^8)$ , где  $\text{Z}^7$  представляет собой водород или  $-\text{OH}$ , а  $\text{Z}^8$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Z}^7$  представляет собой  $-\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{Z}^7$  представляет собой  $\text{H}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{Z}^8$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Z}^8$  представляет собой  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Z}^8$  представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов. В некоторых вариантах осуществления  $-\text{CH}(\text{Z}^7)(\text{Z}^8)$  представляет

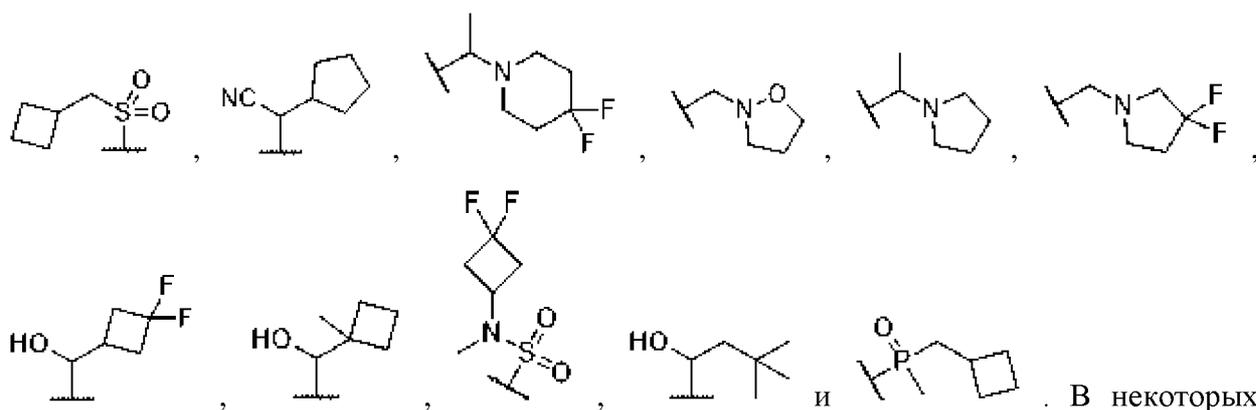


[90] В некоторых вариантах осуществления формулы (II)  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$  и  $\text{Z}^4$  каждый

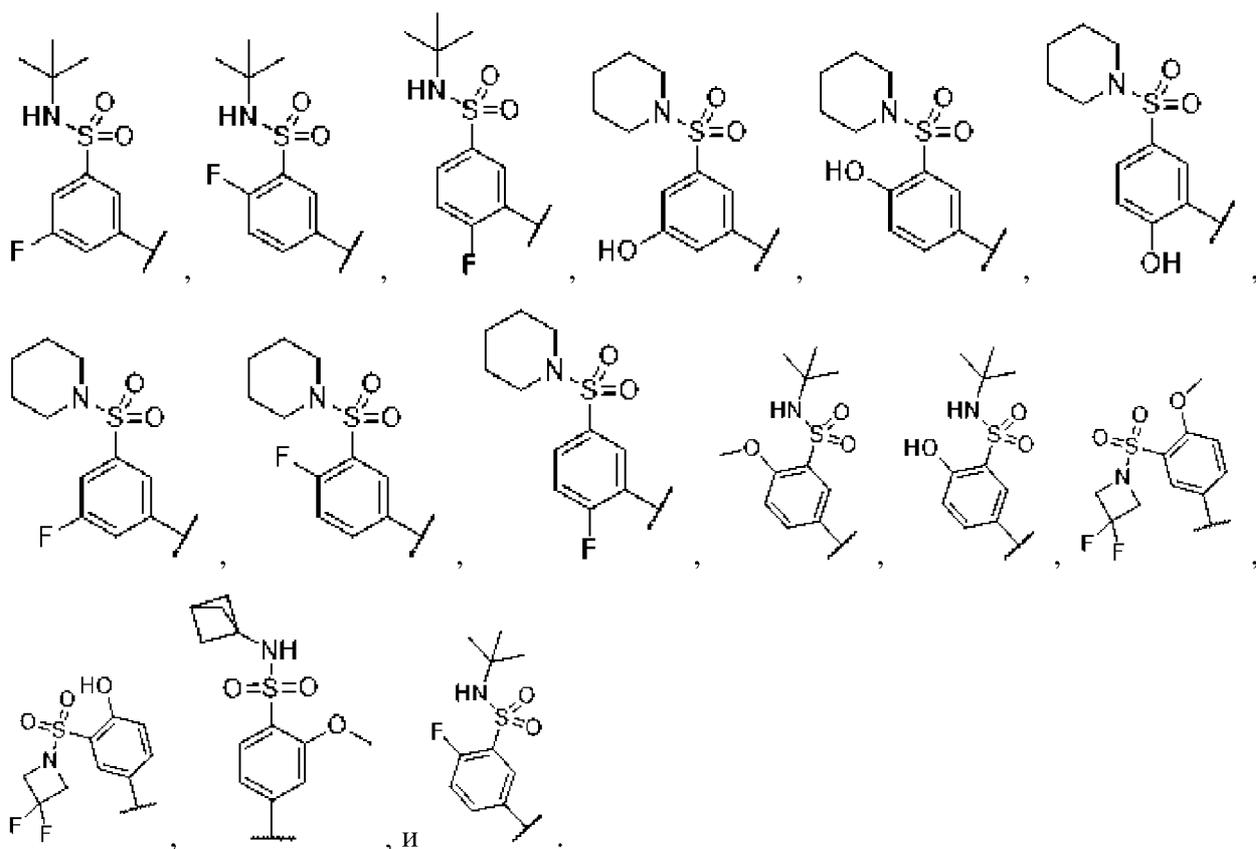
независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, -ОН, amino, -CH<sub>2</sub>OH,







В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой бизамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из



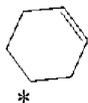
[91] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклопентил, циклогексил или циклогептил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В

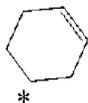
представляет собой  или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной

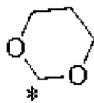
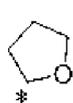
формуле (II). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил. В некоторых вариантах

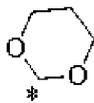


осуществления кольцо В представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (II). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет



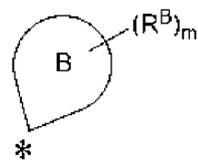
собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (II). В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой тетрагидрофуранил или 1,3-диоксанил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой



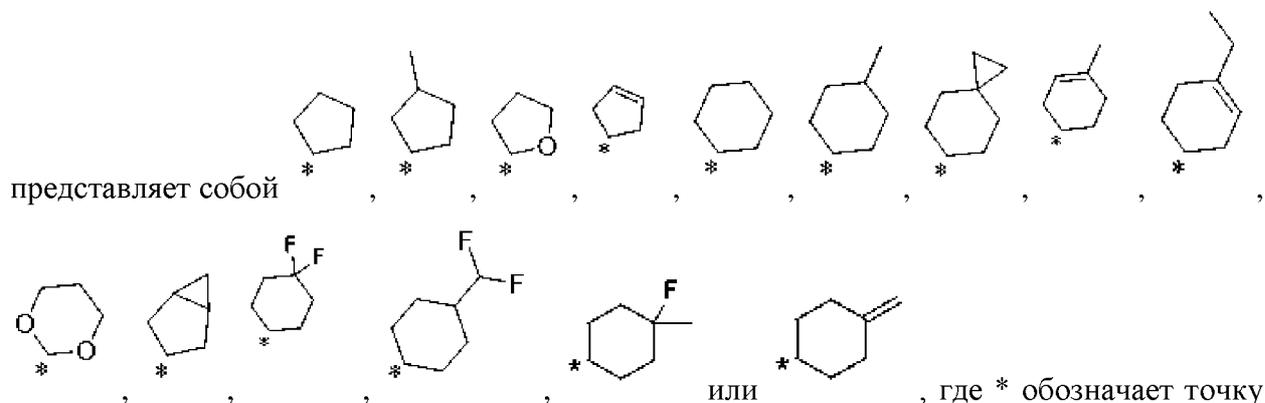
или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (II).

[92] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) кольцо В замещено  $m$  группами  $R^B$ , где каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления группа  $R^B$  представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования циклопропила. В некоторых вариантах осуществления две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования циклопропила.

[93] В некоторых вариантах осуществления формулы (II)  $m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1.



[94] В некоторых вариантах осуществления формулы (II)



где \* обозначает точку

прикрепления к остальной формуле (II). В некоторых вариантах осуществления

формулы (II) представляет собой

или

где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (II). В некоторых вариантах

осуществления

представляет собой

где \* обозначает точку

прикрепления к остальной формуле (II).

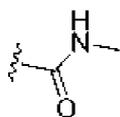
[95] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли  $Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ . В некоторых вариантах осуществления не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления не более чем два из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления не более чем один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой N;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

[96] В некоторых вариантах осуществления формулы (II)  $R^{C1}$ - $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^F$ , где  $R^F$  представляет собой галоген, циано,



$\text{NR}^{\text{c16}}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{\text{c17}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c18}}$  или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c2}}$  представляет собой циано,  $-\text{OH}$ , галоген,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{c2}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{c4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{c8}}$ ,  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{c10}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{c11}})\text{R}^{\text{c12}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c13}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c14}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c15}}$  или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c2}}$  представляет собой  $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c19}}$ .

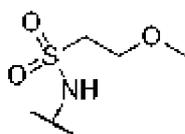
[99] В некоторых вариантах осуществления  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{c2}}$  представляет собой



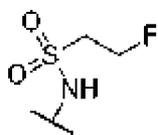
. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c1}}$  и  $\text{R}^{\text{c2}}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c1}}$  и  $\text{R}^{\text{c2}}$  каждый независимо представляет собой водород, метил или этил. В некоторых

вариантах осуществления  $-\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{c4}}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c3}}$  и  $\text{R}^{\text{c4}}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c1}}$  и  $\text{R}^{\text{c2}}$  каждый независимо представляет собой водород, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $-\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$

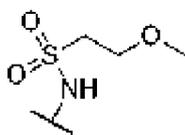
представляет собой или



. В некоторых вариантах осуществления  $-\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$  представляет собой



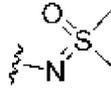
или

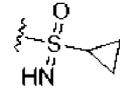


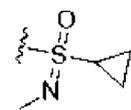
. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c5}}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c5}}$  представляет собой водород, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c6}}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или большим количеством заместителей, независимо выбранных из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила) и  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$  алкила). В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c5}}$  представляет собой метил или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c5}}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{c6}}$  представляет

собой этил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c6}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c6}$  представляет собой  $-\text{OCH}_3$ . В некоторых

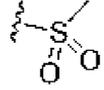
вариантах осуществления  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{c7}\text{R}^{c8}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c7}$  и  $R^{c8}$  каждый независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c7}$  и  $R^{c8}$  каждый представляют собой метил. В некоторых

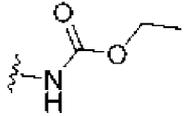
вариантах осуществления  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{c9}\text{R}^{c10}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c9}$  и  $R^{c10}$  каждый независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c9}$  и  $R^{c10}$  каждый представляют собой метил. В

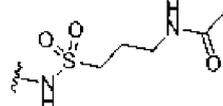
некоторых вариантах осуществления  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{c11})\text{R}^{c12}$  представляет собой  или



. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c11}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c11}$  представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c12}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил или  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c12}$  представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{c13}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c13}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c13}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах

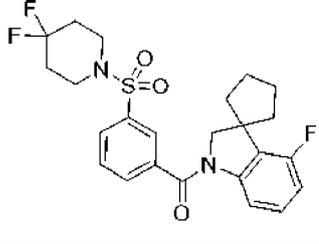
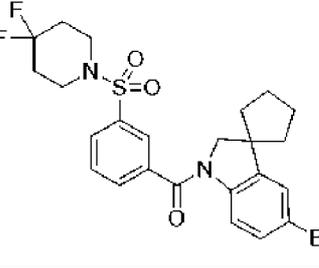
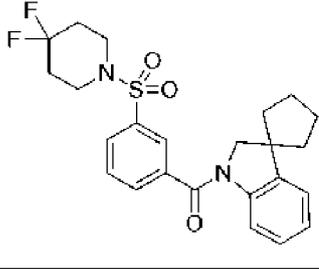
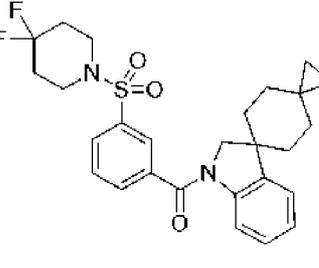
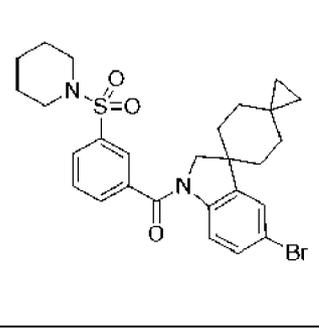
осуществления  $\text{NR}^{c14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{c15}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c14}$  и  $R^{c15}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c14}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c15}$  представляет собой этил. В некоторых вариантах

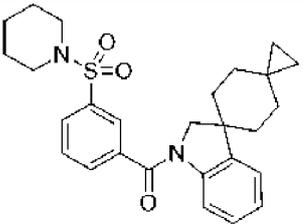
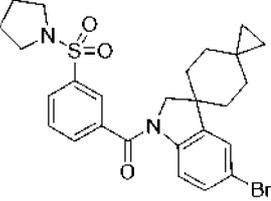
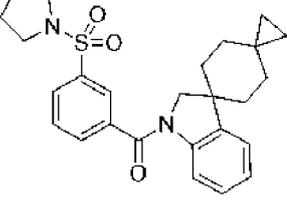
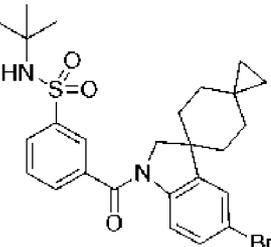
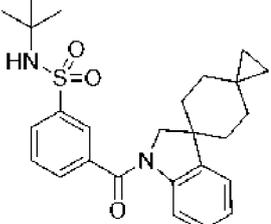
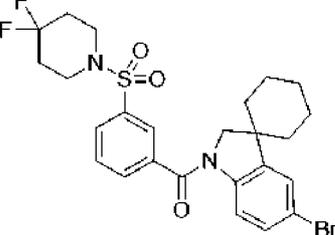
осуществления  $-\text{NR}^{c16}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{c17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{c18}$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $-\text{NR}^{c16}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{c17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{c18}$  представляет собой  $-\text{NR}^{c16}\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^{c17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{c18}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{c16}$ ,  $R^{c17}$  и  $R^{c18}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{c16}$  и  $R^{c17}$  представляют собой водород. В некоторых вариантах

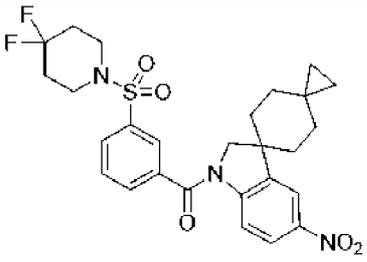
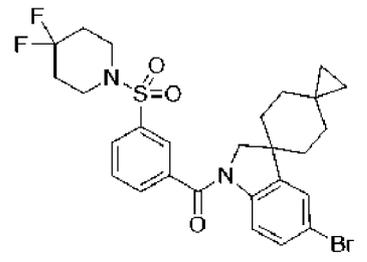
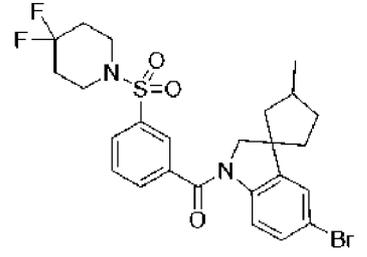
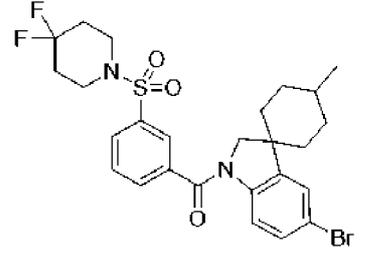
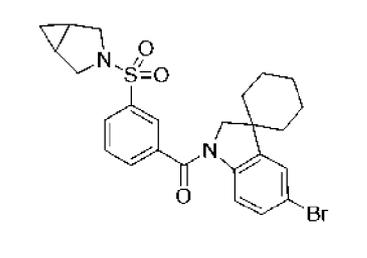
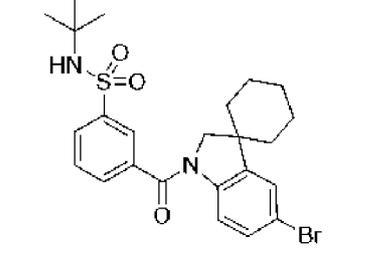
осуществления R<sup>c18</sup> представляет собой метил.

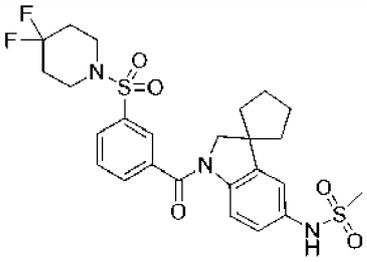
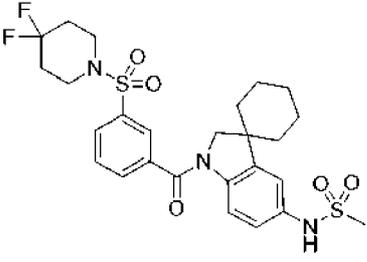
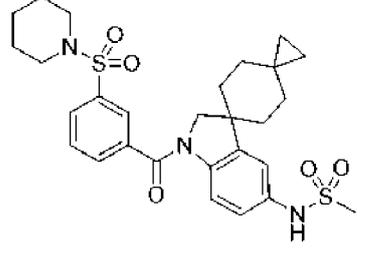
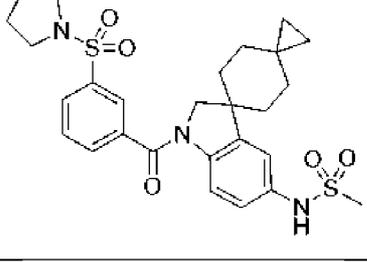
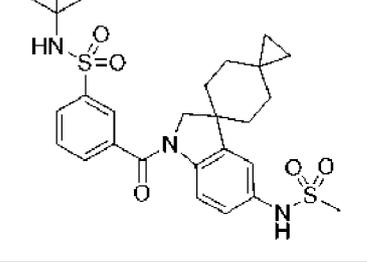
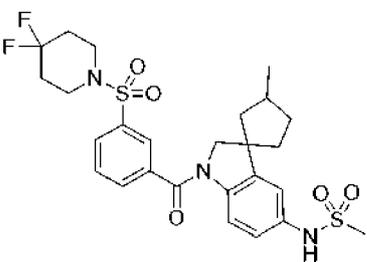
[100] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в **таблице 1**.

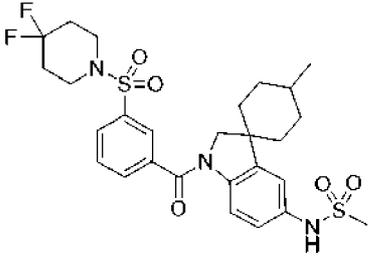
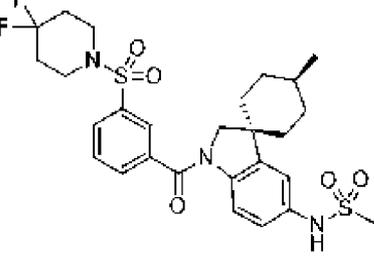
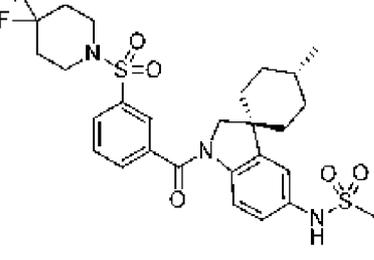
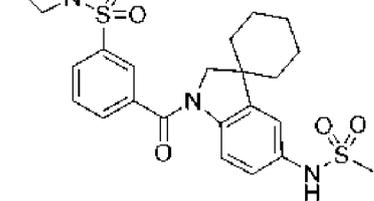
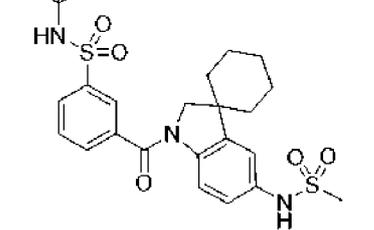
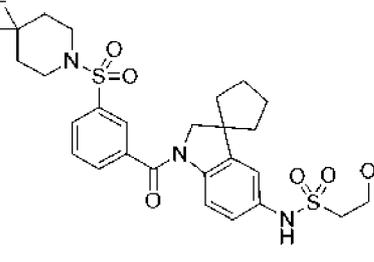
**Таблица 1.**

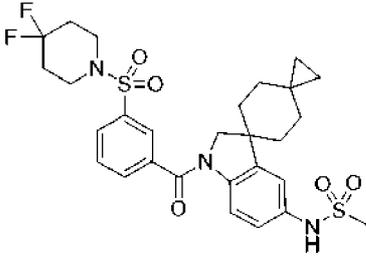
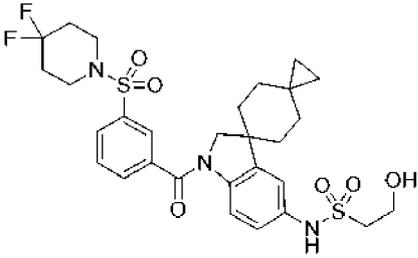
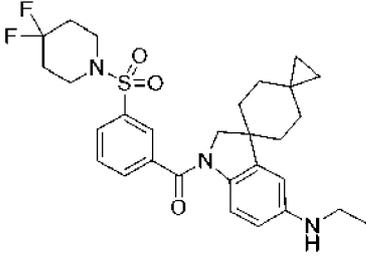
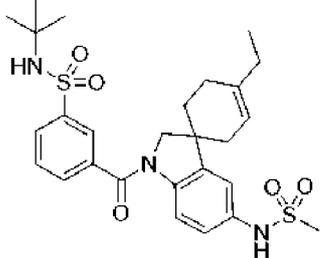
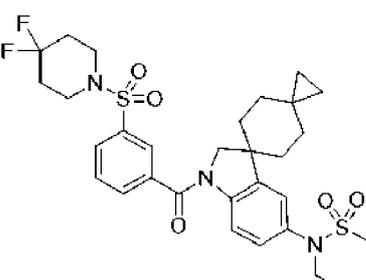
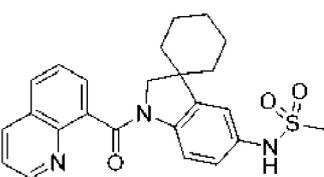
Соединение №	Структура	Название
Соединение 1		(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанон
Соединение 2		(5'-бромспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 3		(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанон
Соединение 4		(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)метанон
Соединение 5		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)метанон

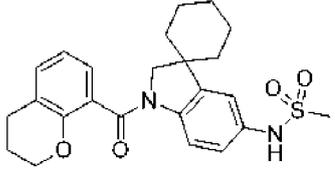
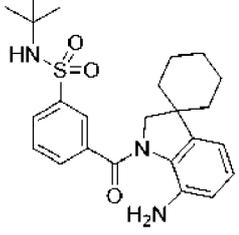
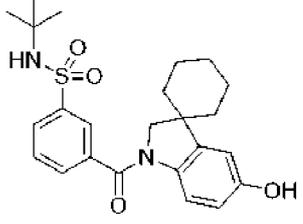
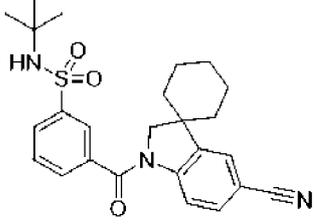
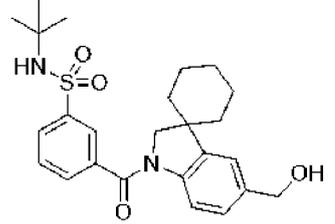
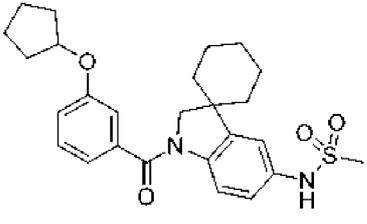
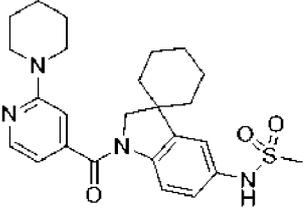
Соединение 6		диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)метанон
Соединение 7		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил)метанон
Соединение 8		диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил(3-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил)метанон
Соединение 9		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 10		N-(трет-бутил)-3-(диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 11		(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон

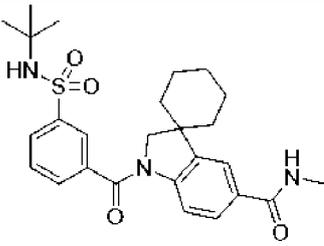
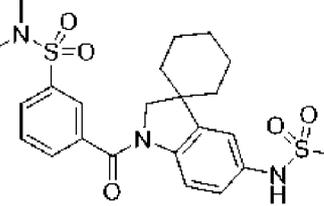
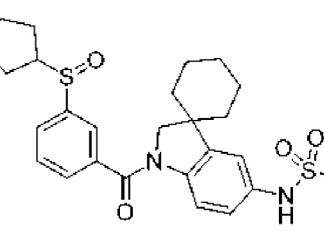
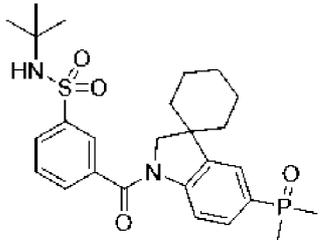
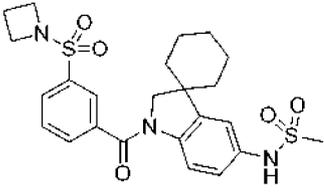
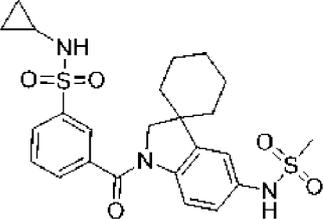
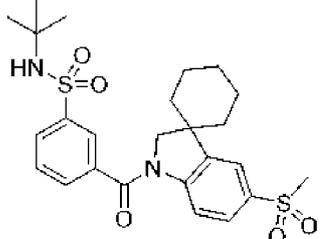
Соединение 12		(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(5''-нитродиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3'-индолин]-1''-ил)метанон
Соединение 13		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3'-индолин]-1''-ил)(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 14		(5'-бром-3-метилспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 15		(5'-бром-4-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 16		(3-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)сульфонил)фенил)(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанон
Соединение 17		3-(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид

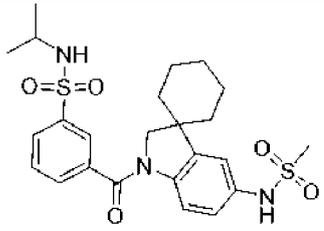
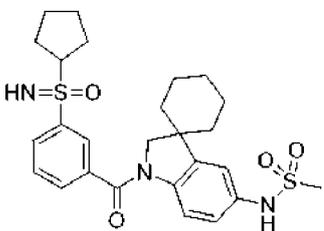
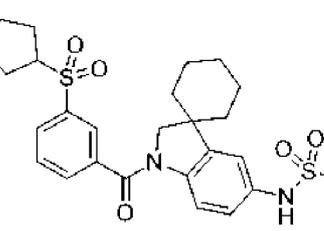
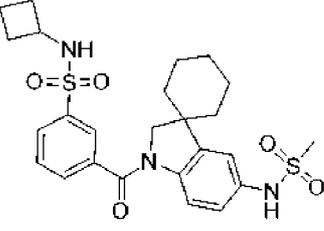
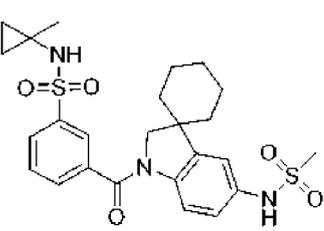
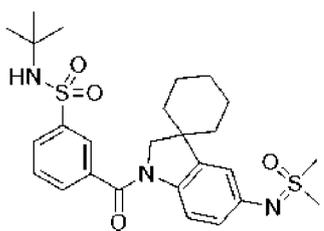
Соединение 18		N-(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 19		N-(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 20		N-(1''-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 21		N-(1''-(3-(пирролидин-1-илсульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 22		N-(трет-бутил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 23		N-(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-3-метилспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид

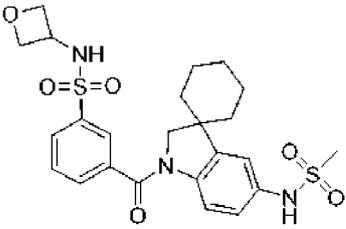
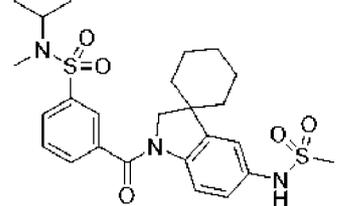
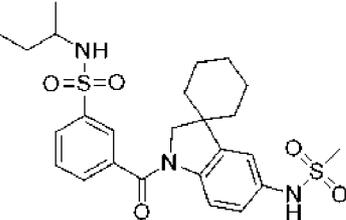
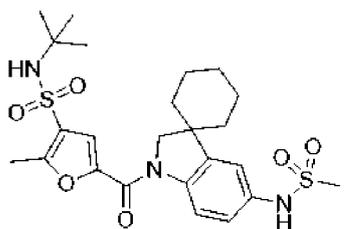
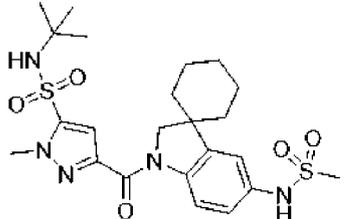
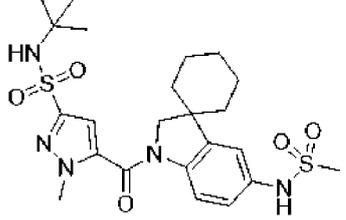
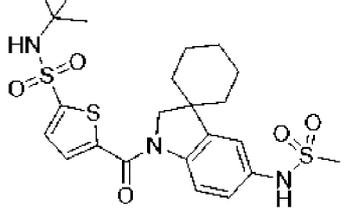
Соединение 24		N-(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-4-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
(1s,4s)-соединение 24		N-((1s,4s)-1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-4-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
(1r,4r)-соединение 24		N-((1r,4r)-1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-4-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 25		N-(1'-(3-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 26		N-(трет-бутил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 27		N-(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид

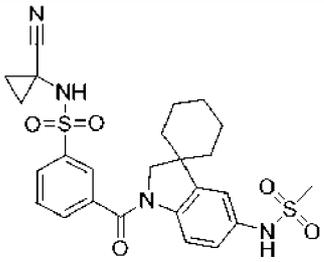
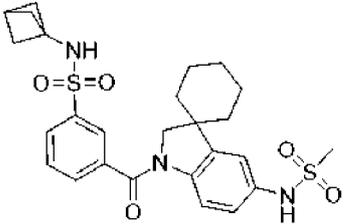
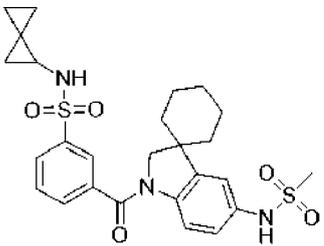
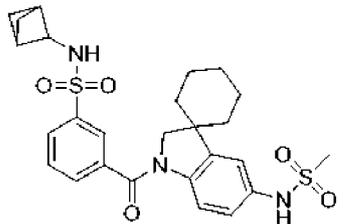
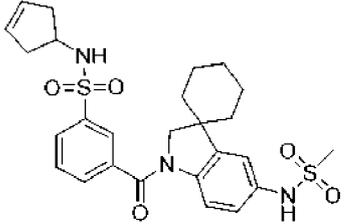
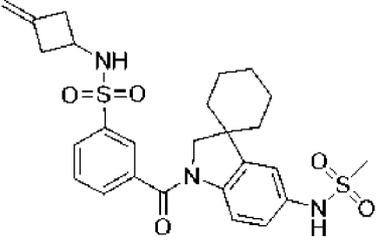
Соединение 28		N-(1''-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 29		N-(1''-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид
Соединение 30		(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(5''-(этиламино)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)метанон
Соединение 31		N-(трет-бутил)-3-(4-этил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-3-ен-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 32		N-(1''-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-N-этилметансульфонамид
Соединение 33		N-(1'-(хинолин-8-карбонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид

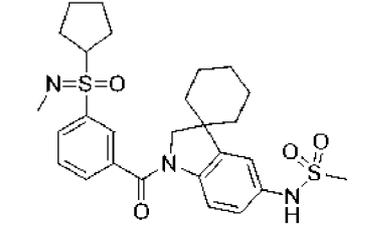
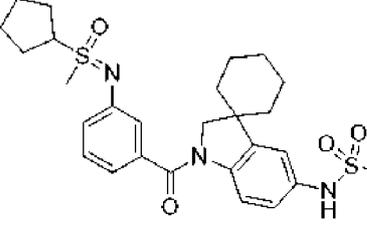
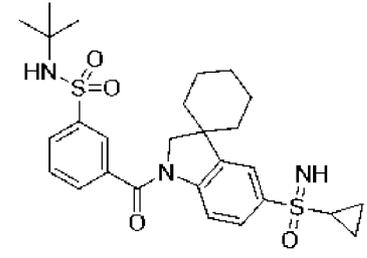
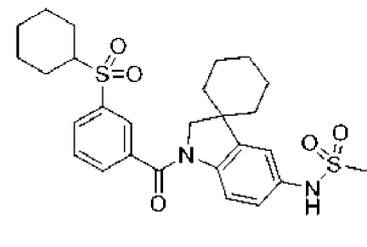
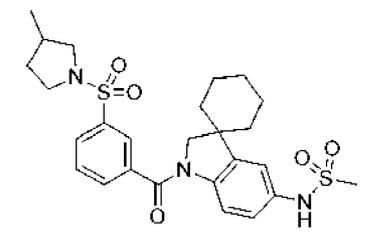
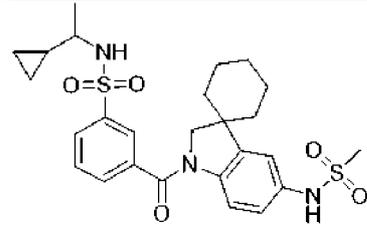
Соединение 34		N-(1'-(8-хроман-8-карбонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 35		3-(7'-аминоспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 36		N-(трет-бутил)-3-(5'-гидроксиспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 37		N-(трет-бутил)-3-(5'-цианоспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 38		N-(трет-бутил)-3-(5'-(гидроксиметил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 39		N-(1'-(3-(циклопентилокси)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 40		N-(1'-(2-(пиперидин-1-ил)изоникотиноил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид

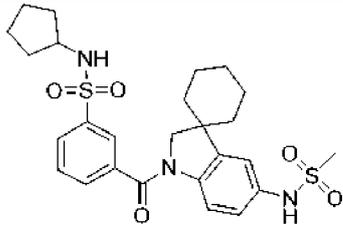
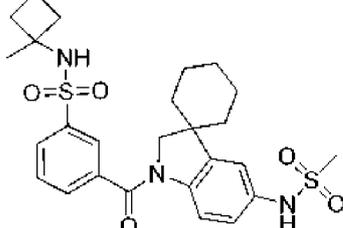
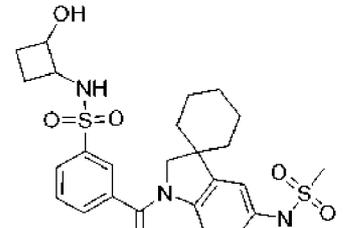
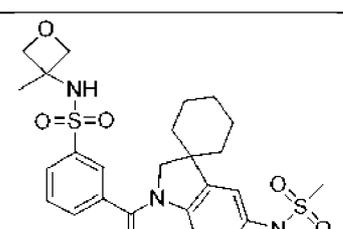
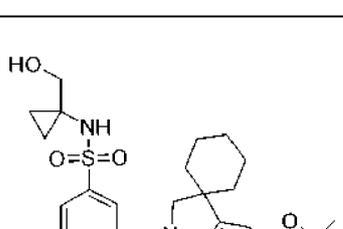
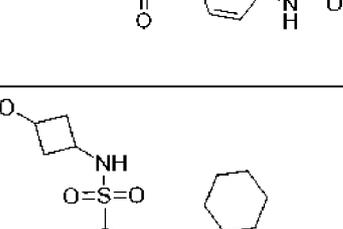
Соединение 41		1'-(3-(N-(трет-бутил)сульфамоил)бензоил)-N-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид
Соединение 42		N, N-диметил-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 43		N-(1'-(3-(циклопентилсульфинил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 44		N-(трет-бутил)-3-(5'-(диметилфосфорил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 45		N-(1'-(3-(азетидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 46		N-циклопропил-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 47		N-(трет-бутил)-3-(5'-(метилсульфонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

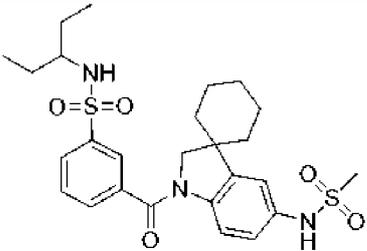
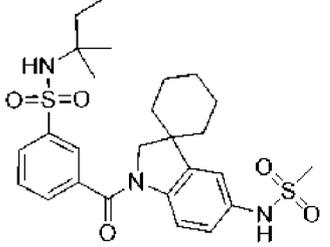
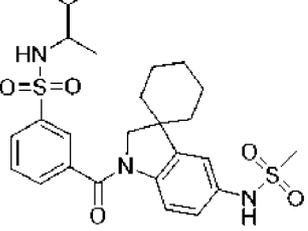
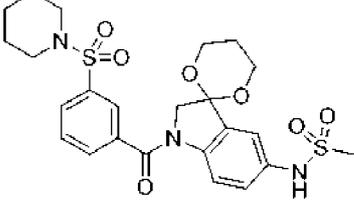
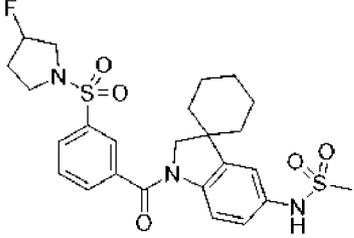
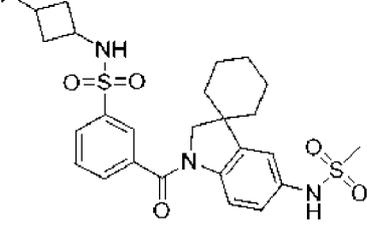
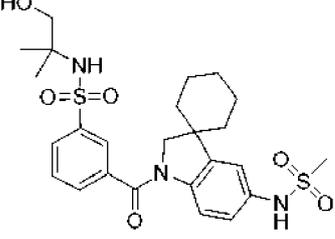
Соединение 48		N-изопропил-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 49		N-(1'-(3-(циклопентансульфонимидоил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 50		N-(1'-(3-(циклопентилсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 51		N-циклобутил-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 52		3-({5'-метансульфонамидо-1,2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)-N-(1-метилциклопропил)бензол-1-сульфонамид
Соединение 53		N-(трет-бутил)-3-(5'-((диметил(оксо)-λ <sup>6</sup> -сульфанилиден)амино)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

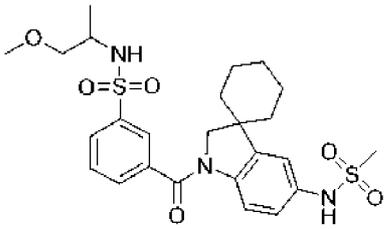
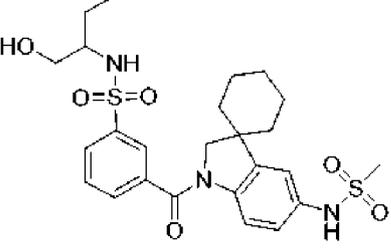
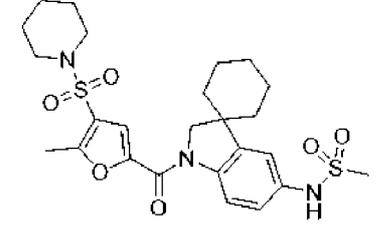
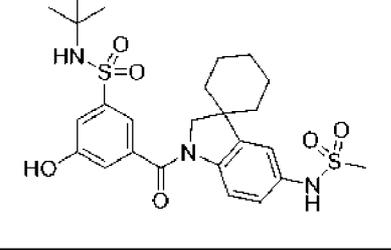
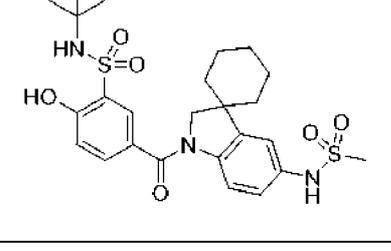
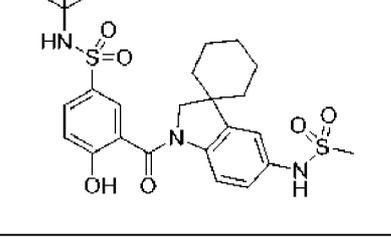
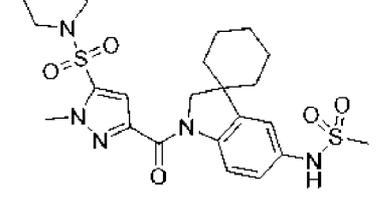
Соединение 54		3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 55		N-изопропил-N-метил-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 56		N-(втор-бутил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 57		N-(трет-бутил)-2-метил-5-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)фуран-3-сульфонамид
Соединение 58		N-(трет-бутил)-1-метил-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-1H-пиразол-5-сульфонамид
Соединение 59		N-(трет-бутил)-1-метил-5-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-1H-пиразол-3-сульфонамид
Соединение 60		N-(трет-бутил)-5-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)тиофен-2-сульфонамид

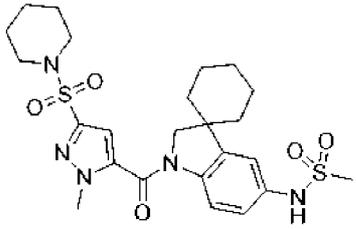
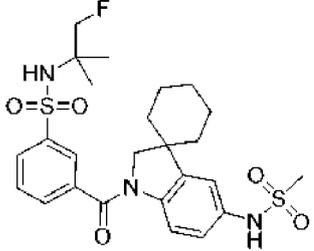
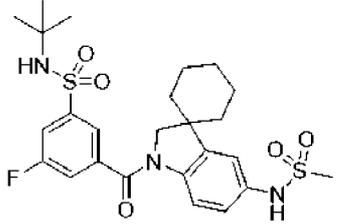
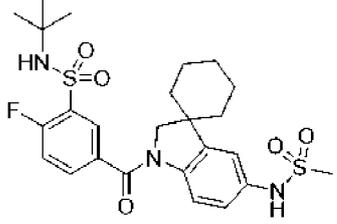
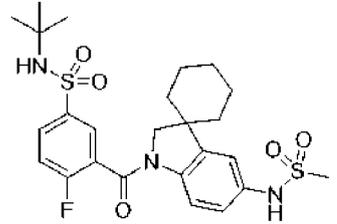
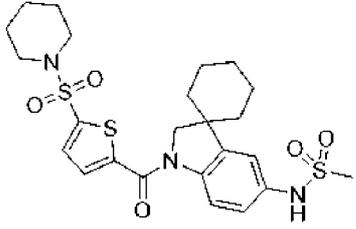
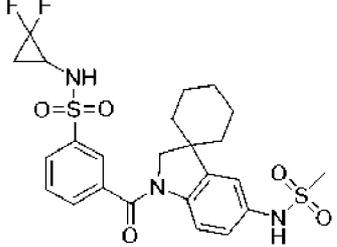
Соединение 61		N-(1-цианоэтиленциклопропил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 62		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 63		3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(спиро[2.2]пентан-1-ил)бензолсульфонамид
Соединение 64		N-(бицикло[1.1.1]пентан-2-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 65		N-(циклопент-3-ен-1-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 66		N-(3-метиленциклобутил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

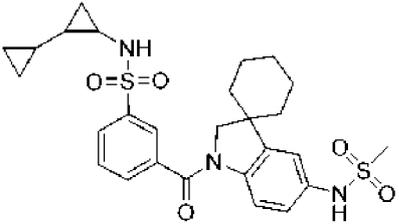
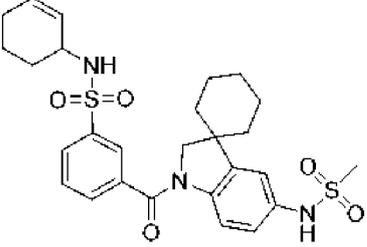
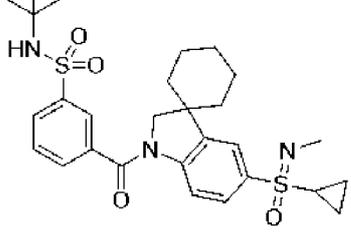
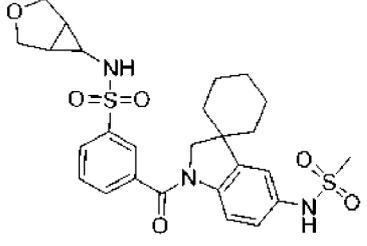
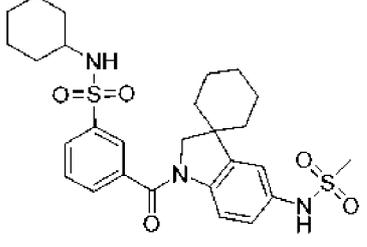
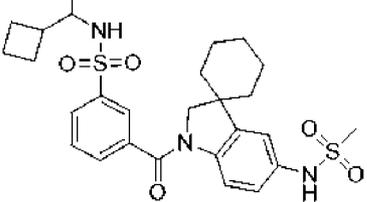
Соединение 67		N-(1'-(3-(N-метилциклопентансульфонимидоил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 68		N-(1'-(3-((циклопентил(метил)(оксо)-λ <sup>6</sup> -сульфанеилиден)амино)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 69		N-(трет-бутил)-3-(5'-(циклопропансульфонимидоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 70		N-(1'-(3-(циклогексилсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 71		N-(1'-(3-((3-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 72		N-(1-циклопропилэтил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

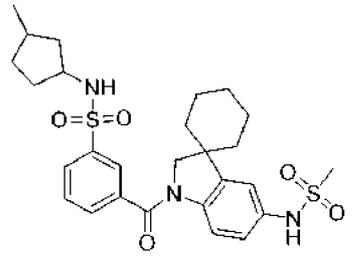
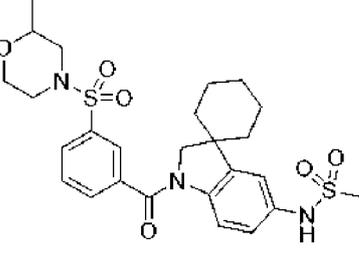
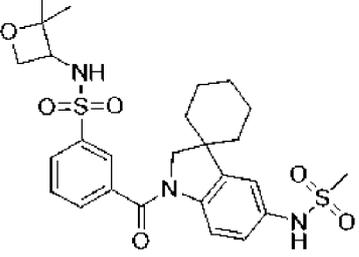
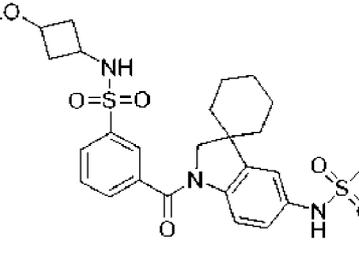
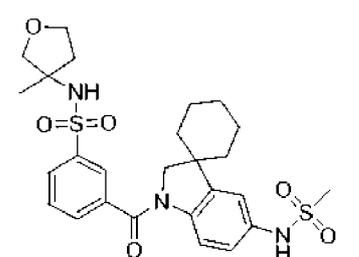
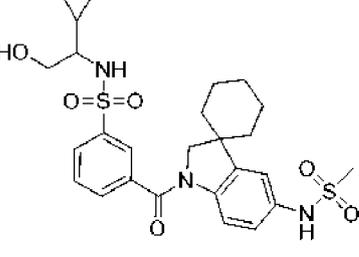
Соединение 73		N-циклопентил-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 74		N-(1-метилциклобутил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 75		N-(2-гидроксициклобутил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 76		N-(3-метилоксетан 3-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 77		N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 78		N-(3-гидроксициклобутил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

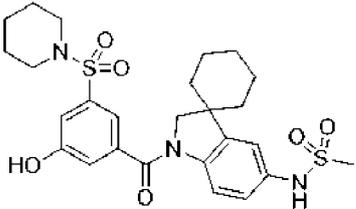
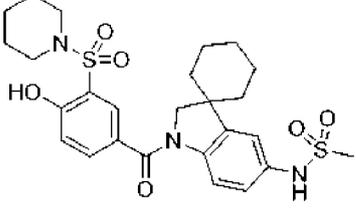
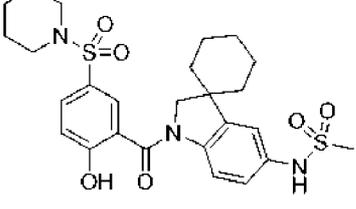
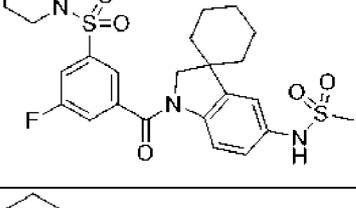
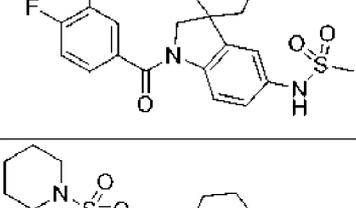
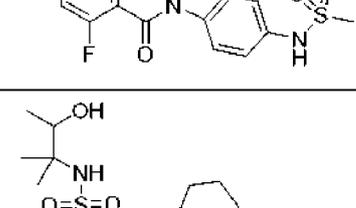
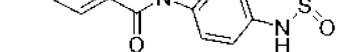
Соединение 79		3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)-N-(пентан-3- ил)бензолсульфонамид
Соединение 80		3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)-N-(трет- пентил)бензолсульфонамид
Соединение 81		N-(3-метилбутан-2-ил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 82		N-(1-(3-(пиперидин-1- илсульфонил)бензоил)спиро[и ндолин-3,2'-[1,3]диоксан]-5- ил)метансульфонамид
Соединение 83		N-(1'-(3-((3-фторпирролидин- 1- ил)сульфонил)бензоил)спиро[ циклогексан-1,3'-индолин]-5'- ил)метансульфонамид
Соединение 84		N-(3-фторциклобутил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 85		N-(1-гидрокси-2-метилпропан- 2-ил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)бензолсульфонамид

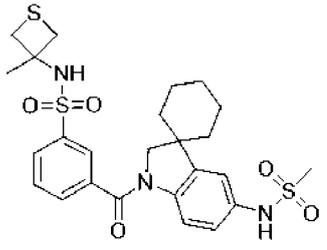
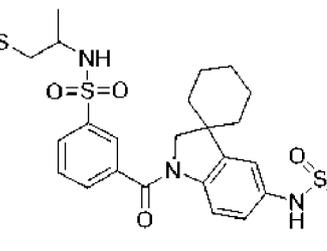
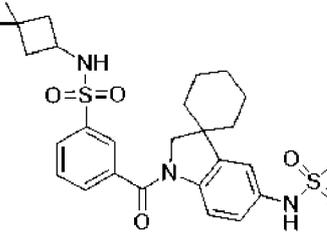
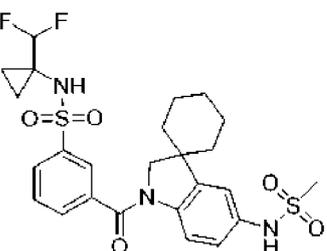
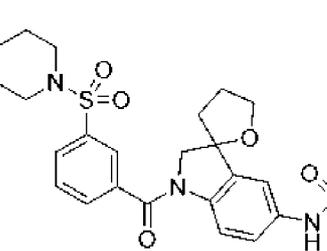
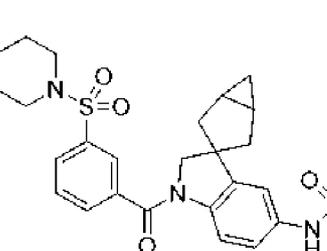
Соединение 86		N-(1-метоксипропан-2-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 87		N-(1-гидроксибутан-2-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 88		N-(1'-(5-метил-4-(пиперидин-1-илсульфонил)фуран-2-карбонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 89		N-(трет-бутил)-3-гидрокси-5-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 90		N-(трет-бутил)-2-гидрокси-5-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 91		N-(трет-бутил)-4-гидрокси-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 92		N-(1'-(1-метил-5-(пиперидин-1-илсульфонил)-1H-пиразол-3-карбонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид

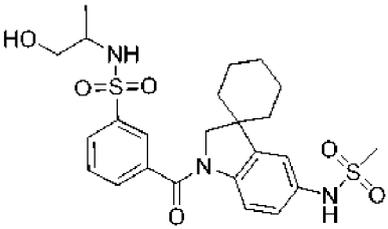
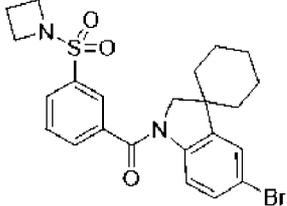
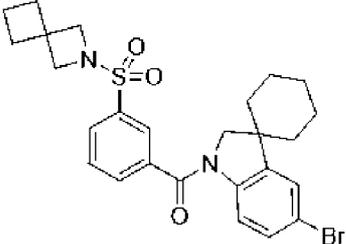
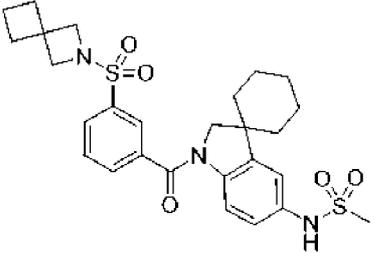
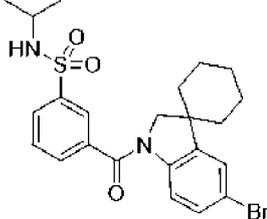
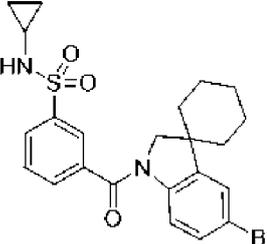
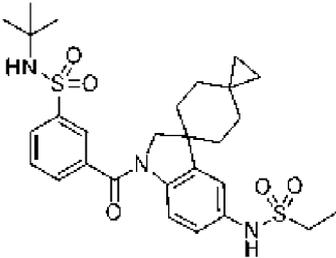
Соединение 93		N-(1'-(1-метил-3-(пиперидин-1-илсульфонил)-1H-пиразол-5-карбонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 94		N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 95		N-(трет-бутил)-3-фтор-5-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 96		N-(трет-бутил)-2-фтор-5-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 97		N-(трет-бутил)-4-фтор-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 98		N-(1'-(5-(пиперидин-1-илсульфонил)тиофен-2-карбонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 99		N-(2,2-дифторциклопропил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

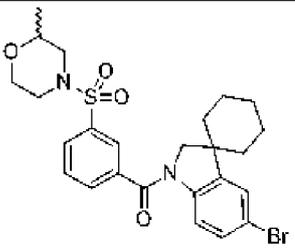
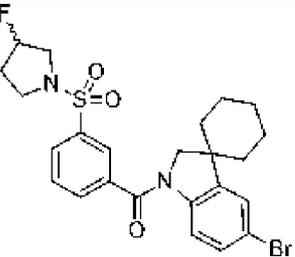
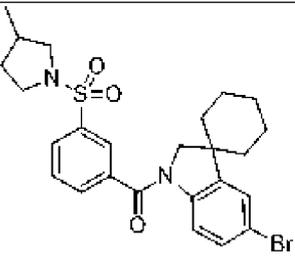
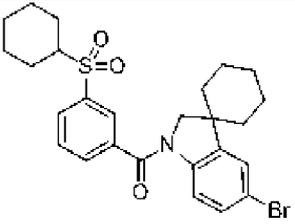
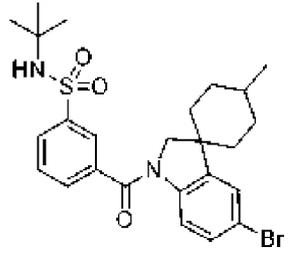
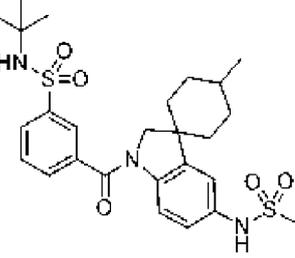
Соединение 100		N-([1,1-би(циклопропан)]-2-ил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 101		N-(циклогекс-2-ен-1-ил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 102		N-(трет-бутил)-3-(5'-(N-метилциклопропансульфонимидоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 103		N-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 104		N-циклогексил-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 105		N-(1-циклобутилэтил)-3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

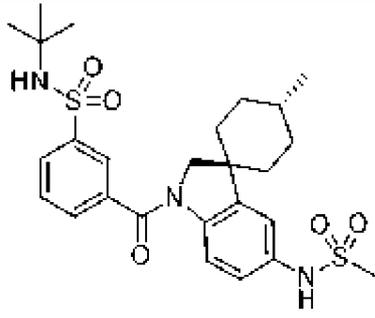
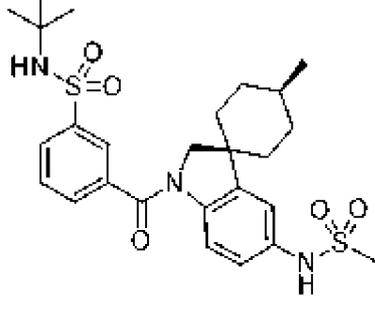
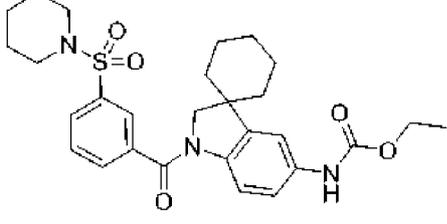
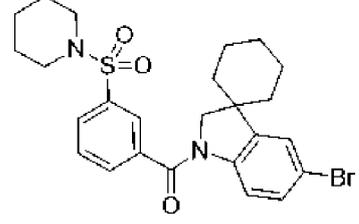
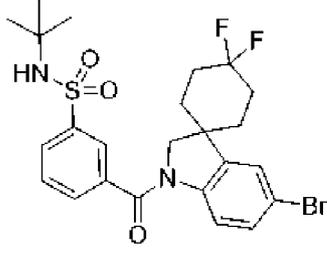
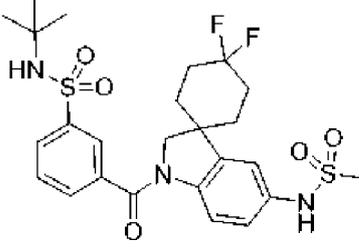
Соединение 106		N-(3-метилциклопентил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 107		N-(1'-(3-((2-метилморфолино)сульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 108		N-(2,2-диметилоксетан-3-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 109		N-(3-метоксициклобутил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 110		3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 111		N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

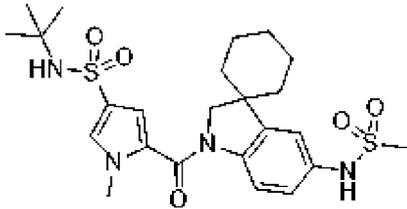
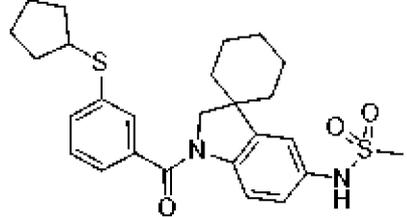
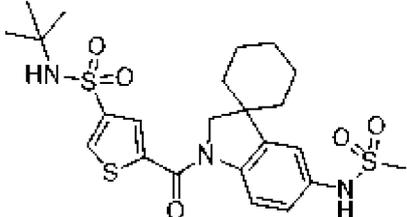
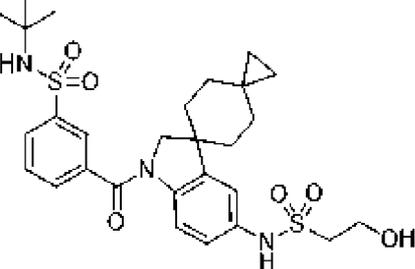
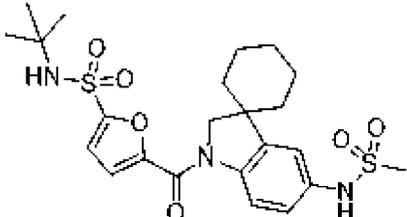
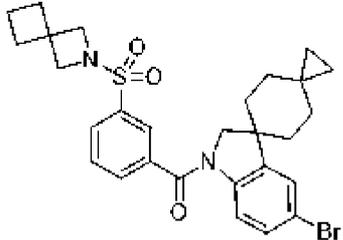
Соединение 112		N-(1'-(3-гидрокси-5-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 113		N-(1'-(4-гидрокси-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 114		N-(1'-(2-гидрокси-5-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 115		N-(1'-(3-фтор-5-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 116		N-(1'-(4-фтор-3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 117		N-(1'-(2-фтор-5-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 118		N-(3-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

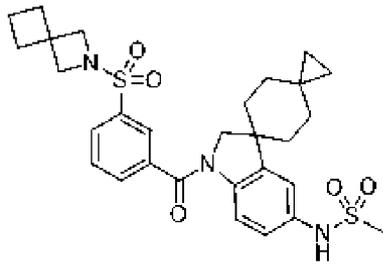
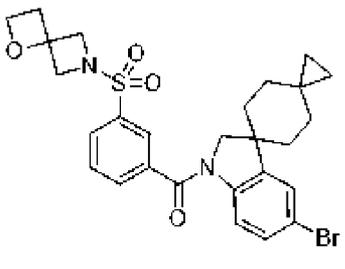
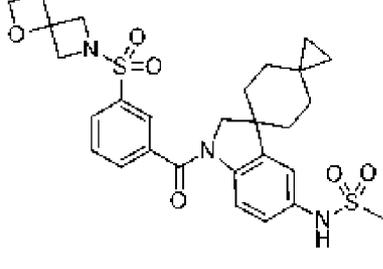
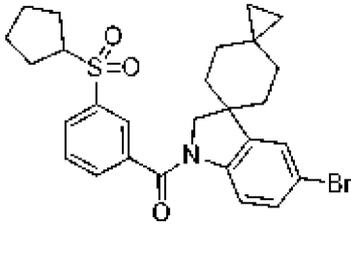
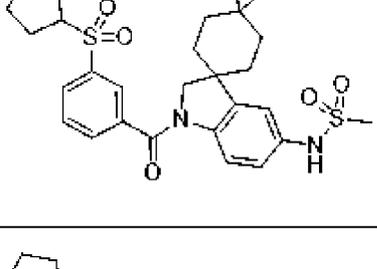
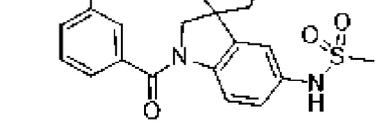
Соединение 119		3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)-N-(3-метилтиетан- 3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 120		3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)-N-(1- (метилтио)пропан-2- ил)бензолсульфонамид
Соединение 121		N-(3,3-дифторциклобутил)-3- (5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 122		N-(1- (дифторметил)циклопропил)- 3-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ц иклогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 123		N-(1'-(3-((4,4- дифторпиперидин-1- ил)сульфонил)бензоил)-4,5- дигидро-3H-спиро[фуран-2,3'- индолин]-5'- ил)метансульфонамид
Соединение 124		N-(1'-(3-((4,4- дифторпиперидин-1- ил)сульфонил)бензоил)спиро[ бицикло[3.1.0]гексан-3,3'- индолин]-5'- ил)метансульфонамид

Соединение 125		N-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 126		(3-(азетидин-1-илсульфонил)фенил)(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанон
Соединение 128		3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)фенил)(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанон
Соединение 129		N-(1'-(3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 130		3-(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-изопропилбензолсульфонамид
Соединение 132		3-(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-циклопропилбензолсульфонамид
Соединение 134		N-(трет-бутил)-3-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

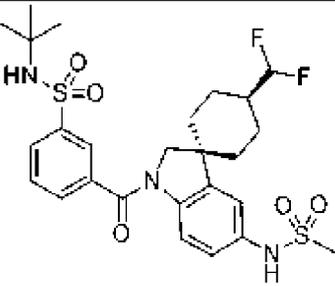
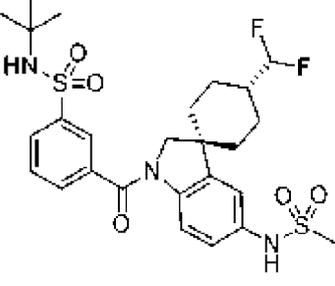
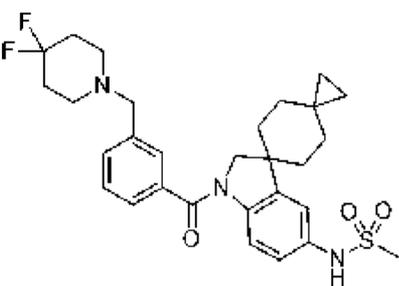
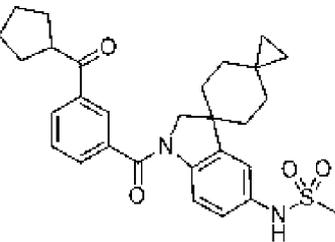
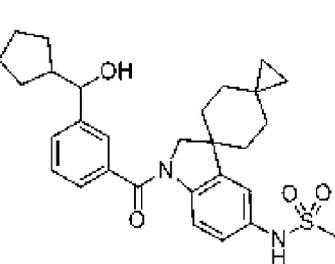
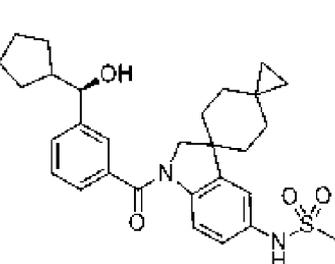
Соединение 135		(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-((2-метилморфолино)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 136		(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 137		(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-((3-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 138		(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-(циклогексилсульфонил)фенил)метанон
Соединение 139		3-(5'-бром-4-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 140		N-(трет-бутил)-3-(4-метил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

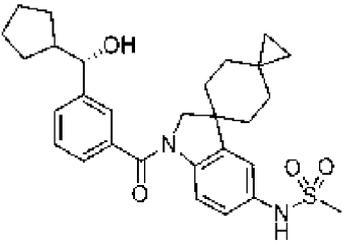
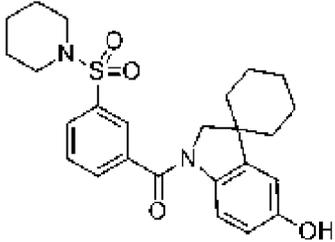
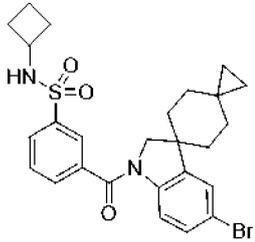
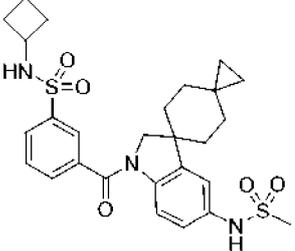
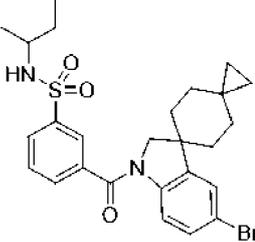
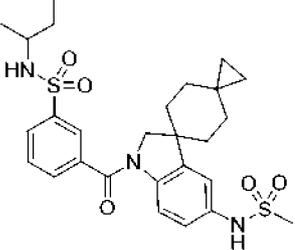
Соединение 140- (1r,4r)		N-(трет-бутил)-3-((1r,4r)-4-метил-5'-метил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 140- (1s,4s)		N-(трет-бутил)-3-((1s,4s)-4-метил-5'-метил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 141		этил (1'-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)карбамат
Соединение 142		(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)метанон
Соединение 143		3-(5'-бром-4,4-дифторспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 144		N-(трет-бутил)-3-(4,4-дифтор-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

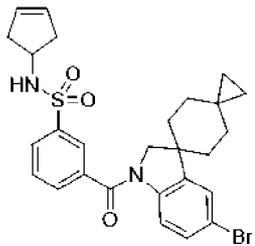
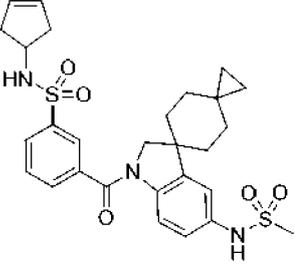
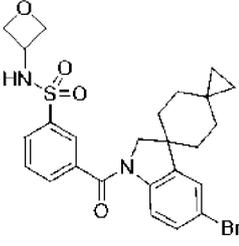
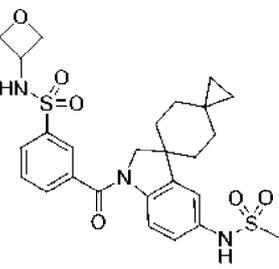
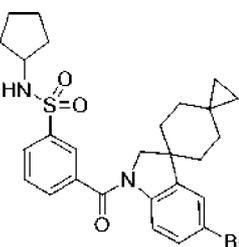
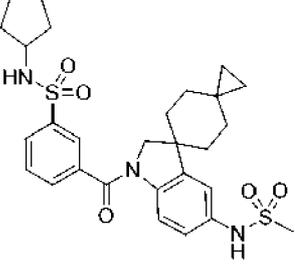
Соединение 145		N-(трет-бутил)-1-метил-5-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-1H-пиррол-3-сульфонамид
Соединение 146		N-(1-(3-(циклопентилтио)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 147		N-(трет-бутил)-5-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)тиофен-3-сульфонамид
Соединение 148		N-(трет-бутил)-3-(5'-(2-гидроксиэтил)сульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 149		N-(трет-бутил)-5-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)фуран-2-сульфонамид
Соединение 150		(3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)фенил)(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)метанон

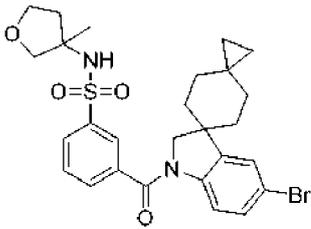
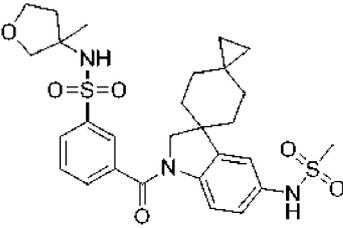
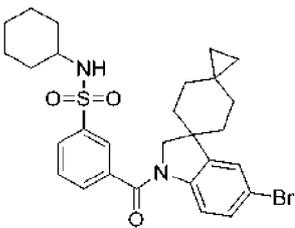
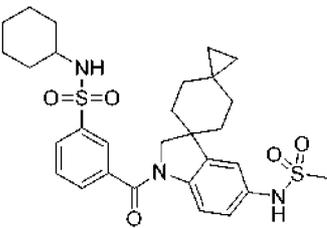
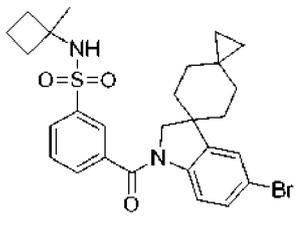
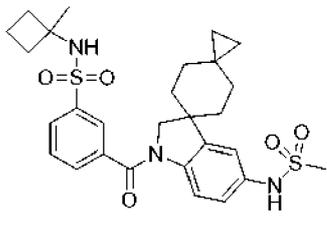
Соединение 151		N-(1''-(3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 152		(3-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфонил)фенил)(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)метанон
Соединение 153		N-(1''-(3-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 154		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-(циклопентилсульфонил)фенил)метанон
Соединение 155		N-(1''-(3-(циклопентилсульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 156		N-(1'-(3-(циклопентанкарбонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид

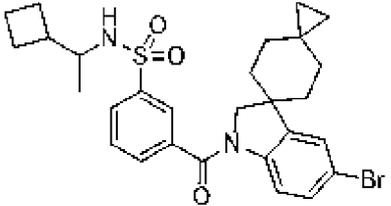
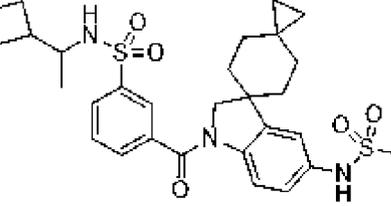
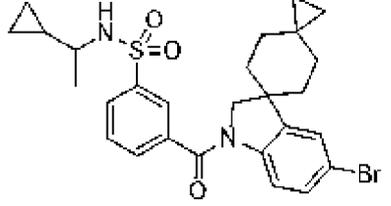
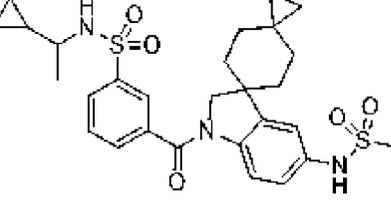
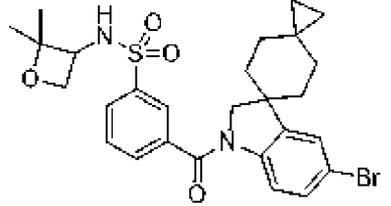
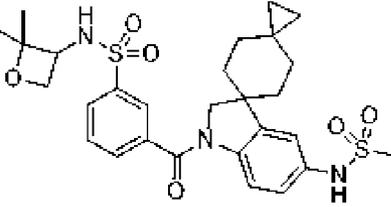
Соединение 157		N-(1-(3-(циклопентил(гидрокси)метил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
Соединение 158		5-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)-2-фторбензолсульфонамид
Соединение 159		N-(трет-бутил)-2-фтор-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 160		N-(трет-бутил)-3-(5''-(циклопропансульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 161		3-(5'-бром-4-(дифторметил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 162		N-(трет-бутил)-3-(4-(дифторметил)-5''-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

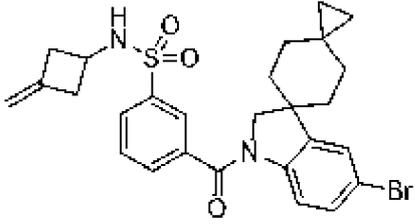
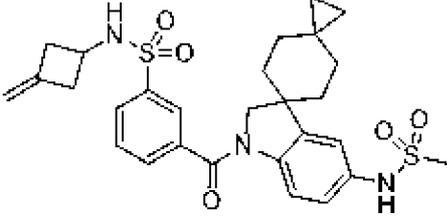
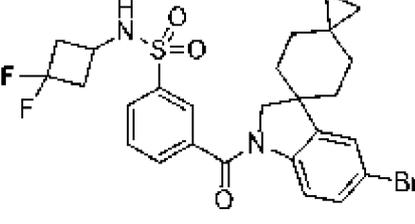
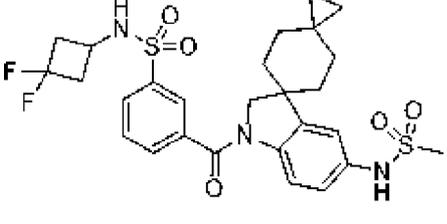
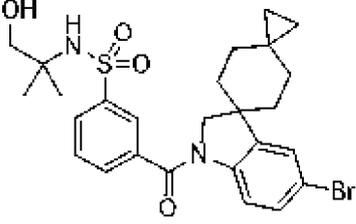
<p><b>(1s,4s)-соединение 162</b></p>		<p>N-(трет-бутил)-3-((1s,4s)-4- (дифторметил)-5'- (метилсульфонамидо)спиро[ци- клогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)бензолсульфонамид</p>
<p><b>(1r,4r)-соединение 162</b></p>		<p>N-(трет-бутил)-3-((1r,4r)-4- (дифторметил)-5'- (метилсульфонамидо)спиро[ци- клогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)бензолсульфонамид</p>
<p><b>Соединение 163</b></p>		<p>N-(1''-(3-((4,4- дифторпиперидин-1- ил)метил)бензоил)диспиро[ци- клопропан-1,1'-циклогексан- 4',3''-индолин]-5''- ил)метансульфонамид</p>
<p><b>Соединение 164</b></p>		<p>N-(1''-(3- (циклопентанкарбонил)бензоил) диспиро[циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-5''- ил)метансульфонамид</p>
<p><b>Соединение 165</b></p>		<p>N-(1''-(3- (циклопентил(гидрокси)метил) )бензоил)диспиро[циклопропа- н-1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-5''- ил)метансульфонамид</p>
<p><b>(R)-Соединение 165</b></p>		<p>(R)-N-(1''-(3- (циклопентил(гидрокси)метил) )бензоил)диспиро[циклопропа- н-1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-5''- ил)метансульфонамид</p>

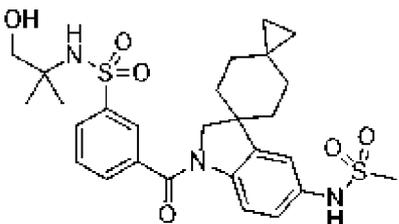
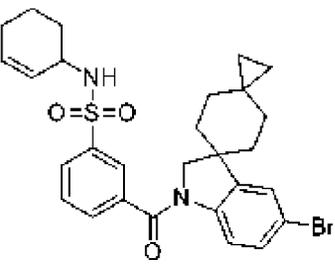
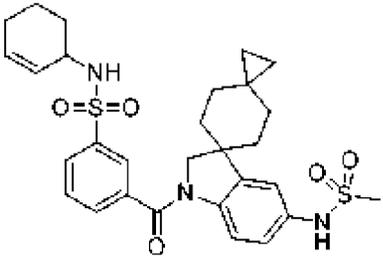
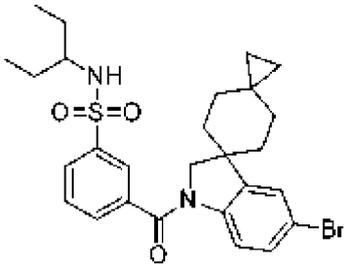
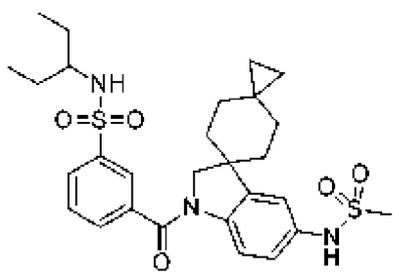
<b>(S)-Соединение 165</b>		(S)-N-(1''-(3-(циклопентил(гидрокси)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин])-5''-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 166</b>		(5'-гидроксиспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)метанон
<b>Соединение 167</b>		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-циклобутилбензолсульфонамид
<b>Соединение 168</b>		N-циклобутил-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
<b>Соединение 169</b>		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(втор-бутил)бензолсульфонамид
<b>Соединение 170</b>		N-(втор-бутил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

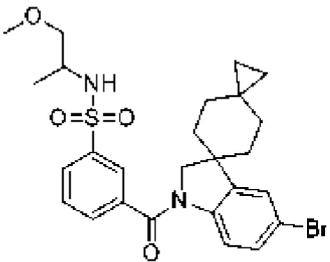
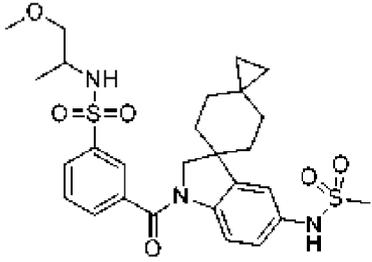
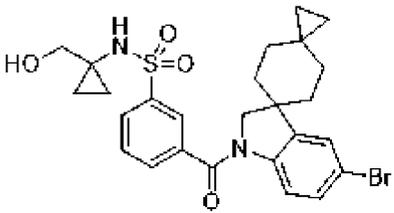
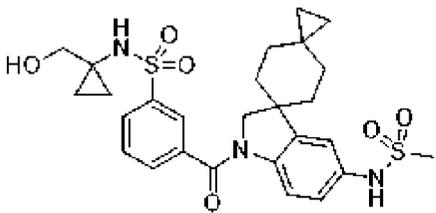
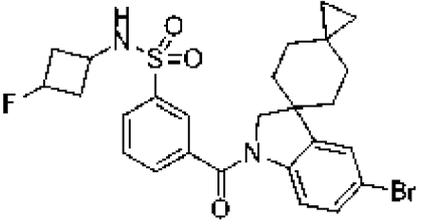
Соединение 171		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(циклопент-3-ен-1-ил)бензолсульфонамид
Соединение 172		N-(циклопент-3-ен-1-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 173		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 174		3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 175		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-циклопентилбензолсульфонамид
Соединение 176		N-циклопентил-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

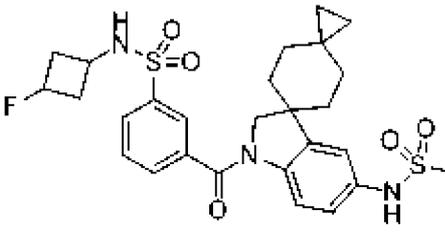
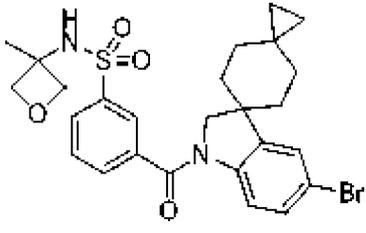
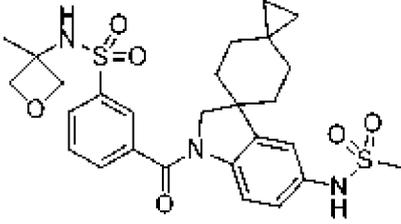
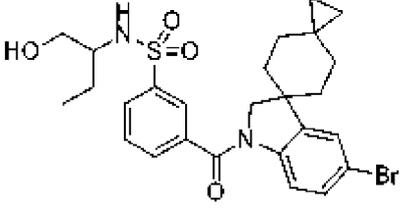
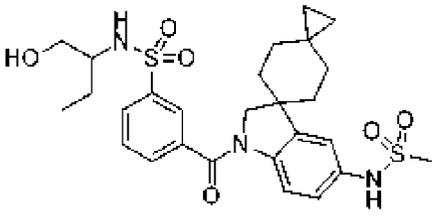
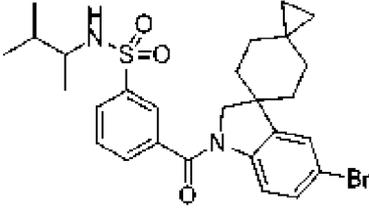
Соединение 177		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 178		3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 179		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-циклогексилбензолсульфонамид
Соединение 180		N-циклогексил-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 181		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-метилциклобутил)бензолсульфонамид
Соединение 182		N-(1-метилциклобутил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

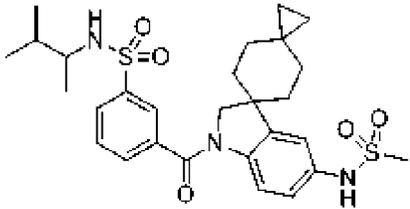
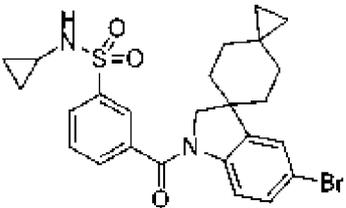
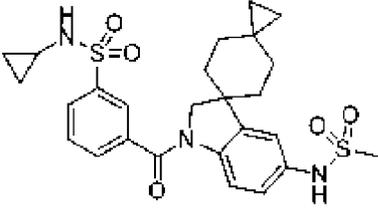
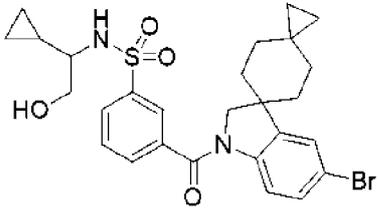
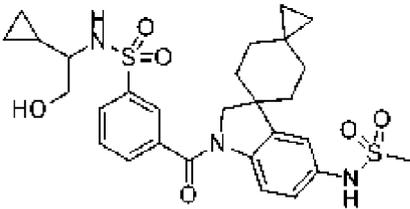
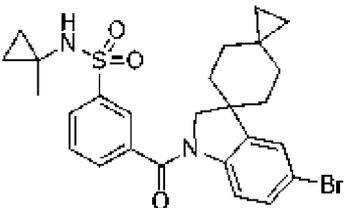
Соединение 183		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-циклобутилэтил)бензолсульфонамид
Соединение 184		N-(1-циклобутилэтил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 185		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-циклопропилэтил)бензолсульфонамид
Соединение 186		N-(1-циклопропилэтил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 187		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(2,2-диметилоксетан-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 188		N-(2,2-диметилоксетан-3-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

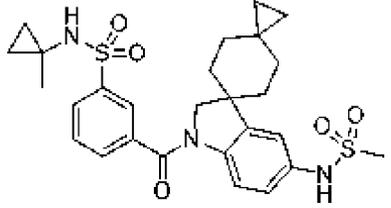
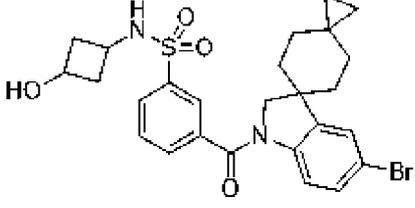
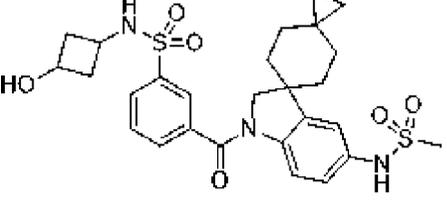
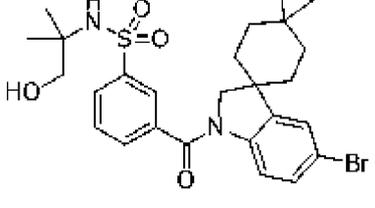
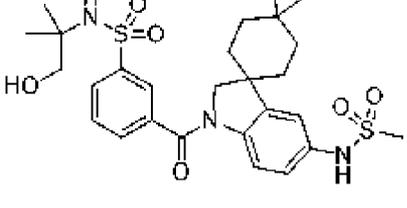
Соединение 189		3-(5''- бромдиспиро[циклопропан- 1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-1''-карбонил)-N-(3- метиленциклобутил)бензолсуль фонамид
Соединение 190		N-(3-метиленциклобутил)-3- (5''- (метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-1''- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 191		3-(5''- бромдиспиро[циклопропан- 1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-1''-карбонил)-N-(3,3- дифторциклобутил)бензолсуль фонамид
Соединение 192		N-(3,3-дифторциклобутил)-3- (5''- (метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-1''- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 193		3-(5''- бромдиспиро[циклопропан- 1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-1''-карбонил)-N-(1- гидрокси-2-метилпропан-2- ил)бензолсульфонамид

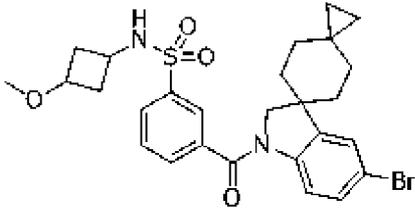
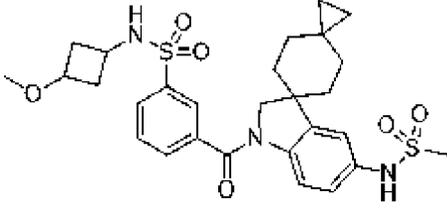
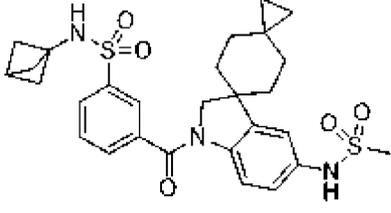
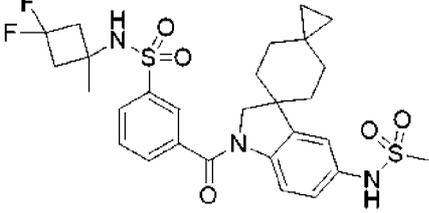
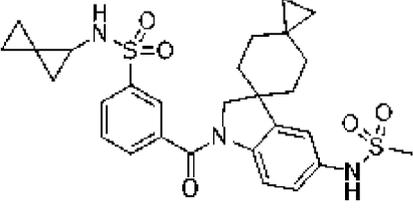
Соединение 194		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 195		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(циклогекс-2-ен-1-ил)бензолсульфонамид
Соединение 196		N-(циклогекс-2-ен-1-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 197		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(пентан-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 198		3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(пентан-3-ил)бензолсульфонамид

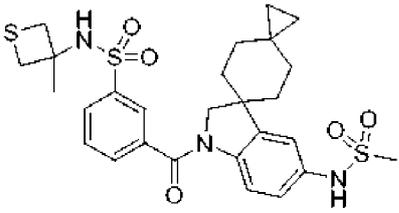
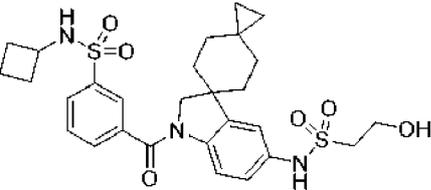
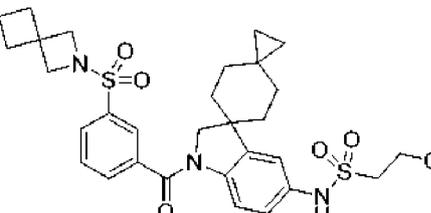
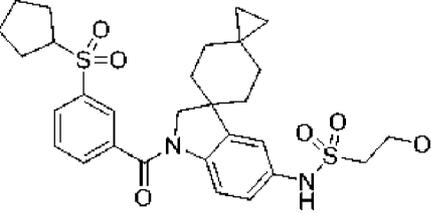
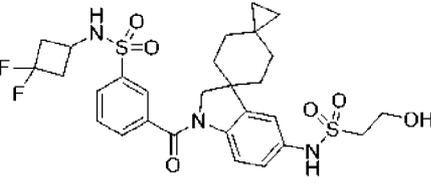
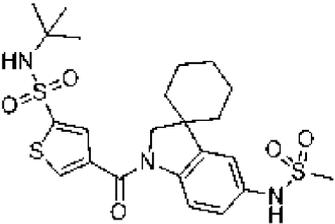
Соединение 199		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонамид
Соединение 200		N-(1-метоксипропан-2-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 201		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)бензолсульфонамид
Соединение 202		N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 203		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(3-фторциклобутил)бензолсульфонамид

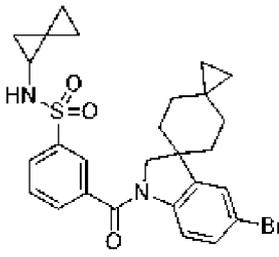
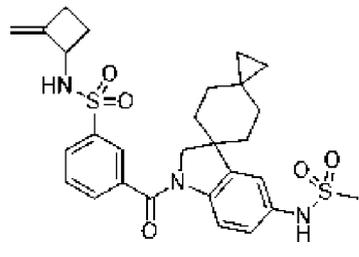
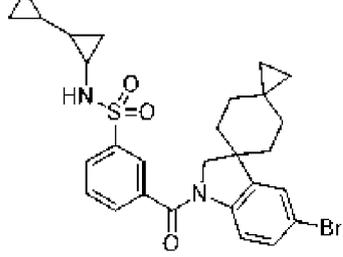
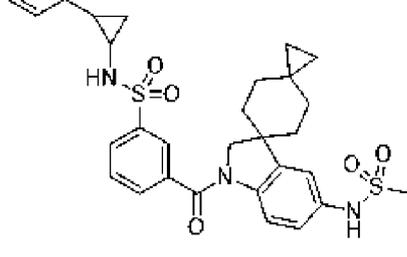
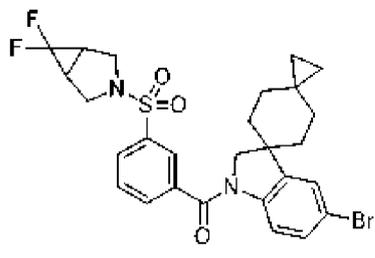
Соединение 204		N-(3-фторциклобутил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 205		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 206		N-(3-метилоксетан-3-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 207		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-гидроксибутан-2-ил)бензолсульфонамид
Соединение 208		N-(1-гидроксибутан-2-ил)-3-(5''-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 209		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(3-метилбутан-2-ил)бензолсульфонамид

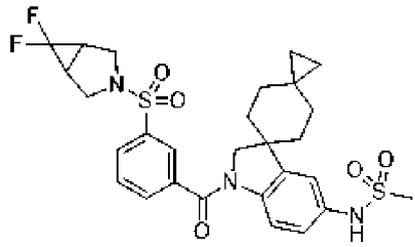
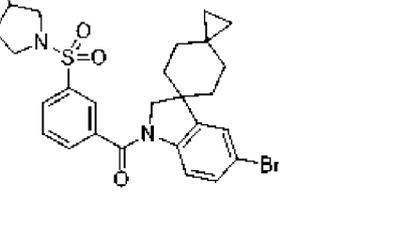
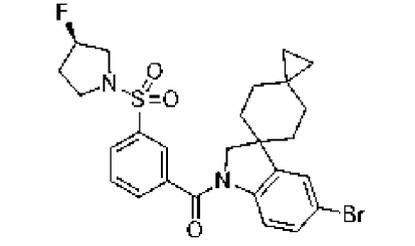
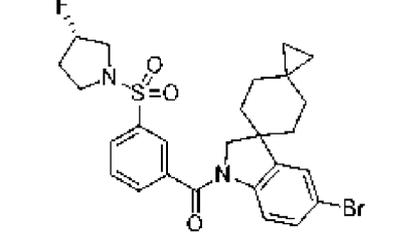
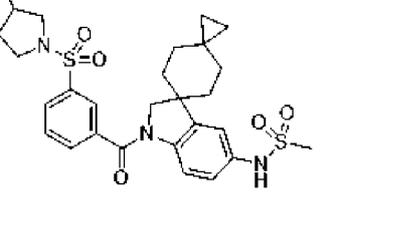
Соединение 210		N-(3-метилбутан-2-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 211		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-циклопропилбензолсульфонамид
Соединение 212		N-циклопропил-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 213		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид
Соединение 214		N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 215		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-метилциклопропил)бензолсульфонамид

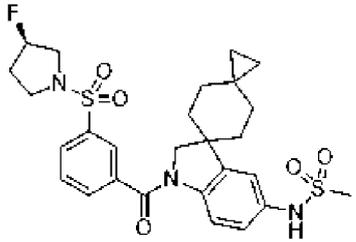
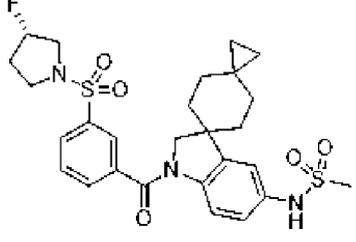
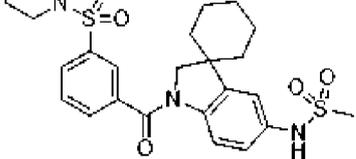
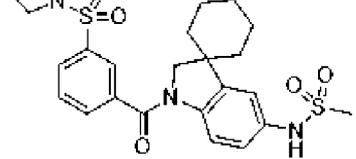
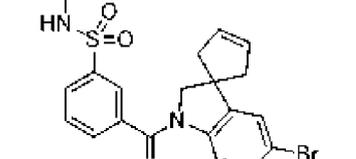
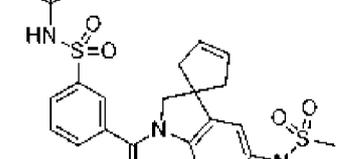
Соединение 216		N-(1-метилциклопропил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 217		3-(5''-бромдиспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид
Соединение 218		N-(3-гидроксициклобутил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 219		3-(5''-бромдиспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензолсульфонамид
Соединение 220		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

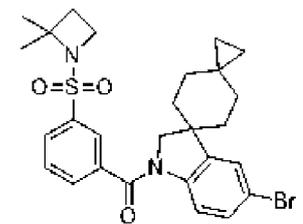
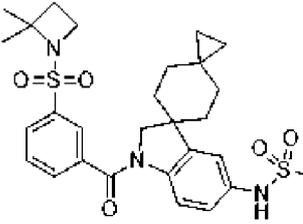
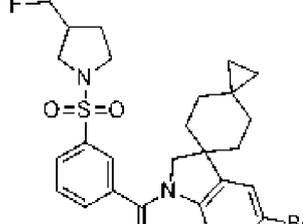
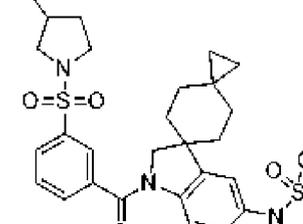
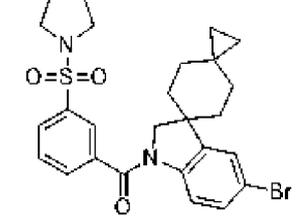
Соединение 221		3-(5''- бромдиспиро[циклопропан- 1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-1''-карбонил)-N-(3- метоксициклобутил)бензолсул ффонамид
Соединение 222		N-(3-метоксициклобутил)-3- (5''- (метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-1''- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 223		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1- ил)-3-(5''- (метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-1''- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 224		N-(3,3-дифтор-1- метилциклобутил)-3-(5''- (метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-1''- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 225		3-(5''- (метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-1''- карбонил)-N- (спиро[2.2]пентан-1- ил)бензолсульфонамид

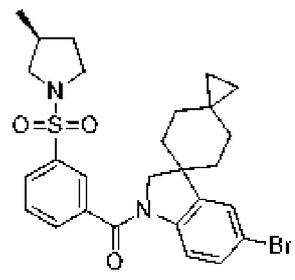
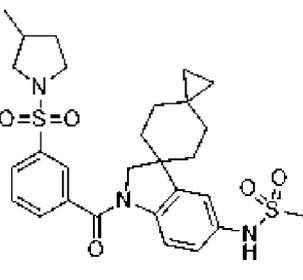
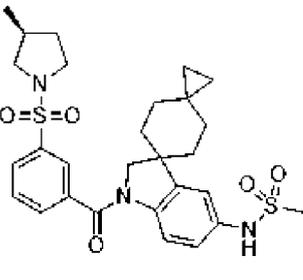
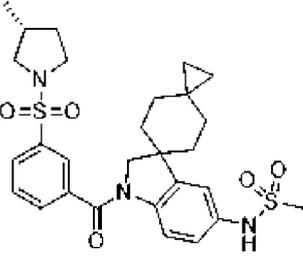
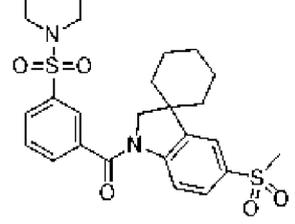
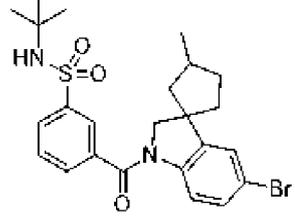
Соединение 226		3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(3-метилтетан-3-ил)бензолсульфонамид
Соединение 227		N-циклобутил-3-(5''-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 228		N-(1''-(3-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)бензоил)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид
Соединение 229		N-(1''-(3-(циклопентилсульфонил)бензоил)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид
Соединение 230		N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(5''-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 231		N-(трет-бутил)-4-(5'-(метилсульфонамидо)спиро [циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)тиофен-2-сульфонамид

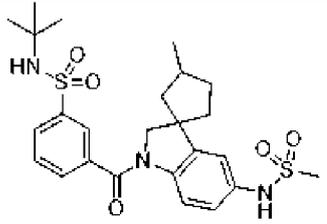
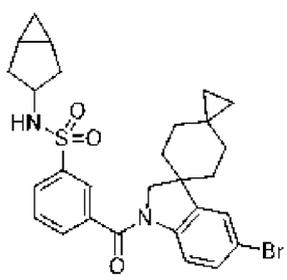
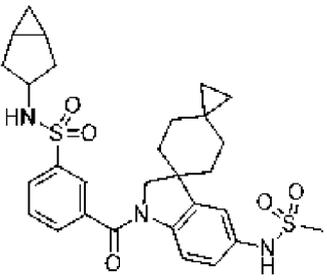
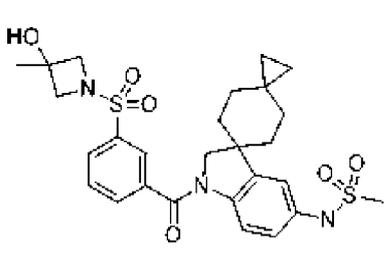
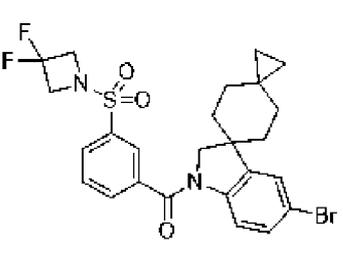
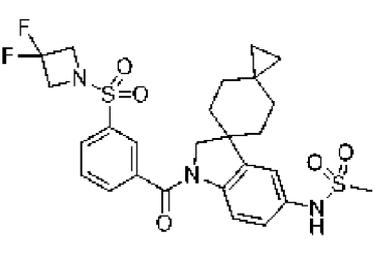
Соединение 232		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(спиро[2.2]пентан-1-ил)бензолсульфонамид
Соединение 233		N-(2-метиленциклобутил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 234		N-([1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 235		N-(2-аллилциклопропил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 236		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)сульфонил)фенил)метанон

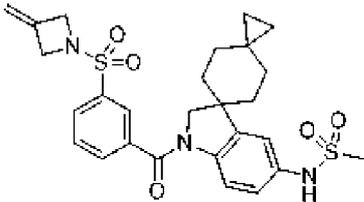
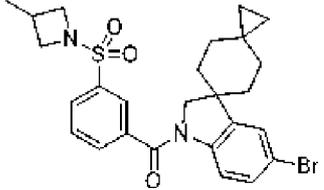
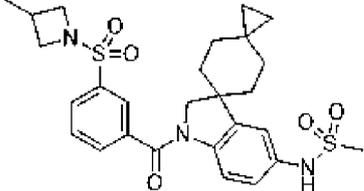
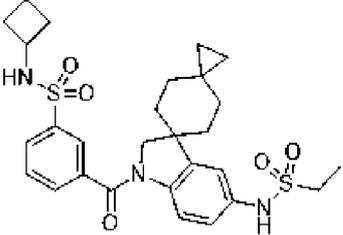
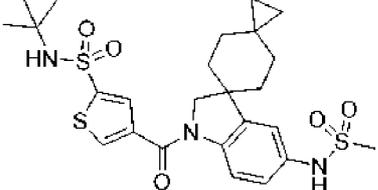
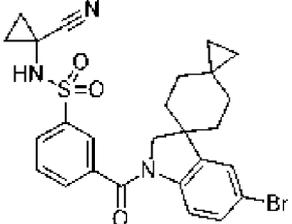
Соединение 237		N-(1''-(3-((6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 238		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
(R)-Соединение 238		(R)-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
(S)-Соединение 238		(S)-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 239		N-(1''-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

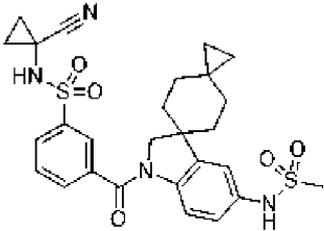
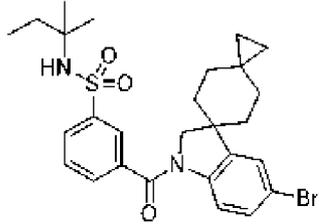
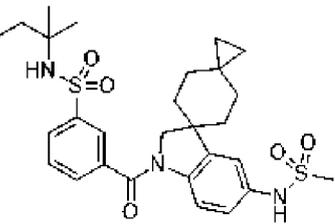
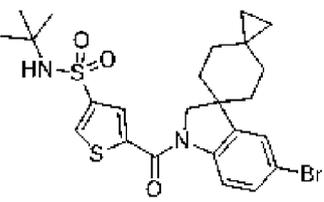
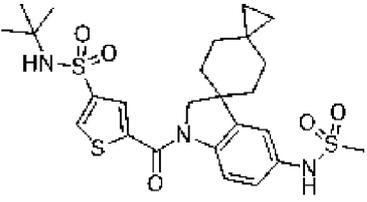
<b>(R)-Соединение 239</b>		(R)-N-(1''-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>(S)-Соединение 239</b>		(S)-N-(1''-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 240</b>		N-(1'-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 241</b>		N-(1'-(3-(пирролидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 242</b>		3-(5'-бромспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-3-ен-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
<b>Соединение 243</b>		N-(трет-бутил)-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-3-ен-1'-карбонил)бензолсульфонамид

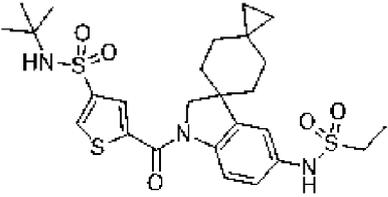
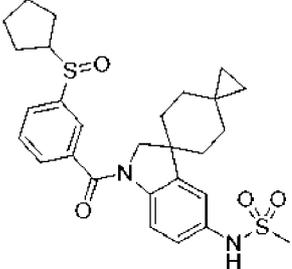
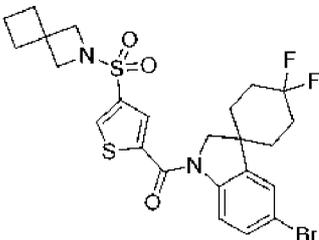
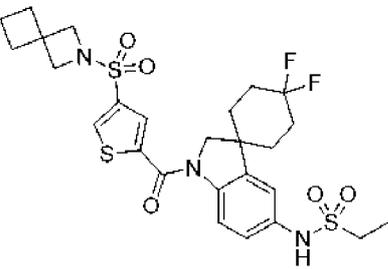
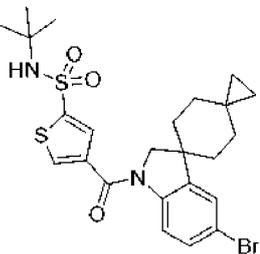
Соединение 244		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((2,2-диметилазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 245		N-(1''-(3-((2,2-диметилазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 246		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 247		N-(1''-(3-((3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 248		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((3-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон

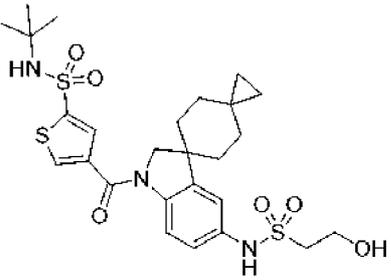
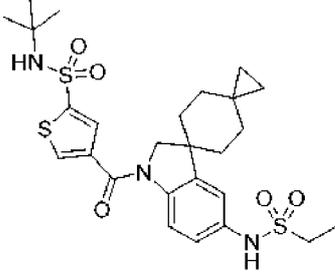
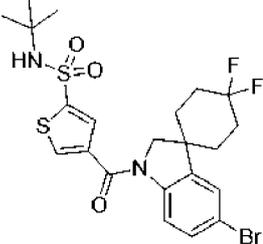
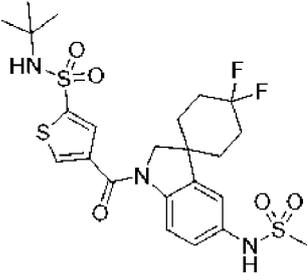
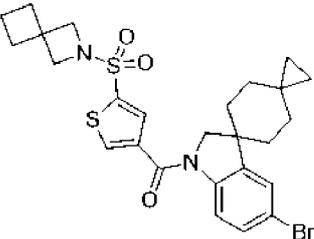
<b>(S)-Соединение 248</b>		<b>(S)</b> -(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((3-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
<b>Соединение 249</b>		<b>N</b> -(1''-(3-((3-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>(S)-Соединение 249</b>		<b>(S)</b> - <b>N</b> -(1''-(3-((3-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>(R)-Соединение 249</b>		<b>(R)</b> - <b>N</b> -(1''-(3-((3-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 250</b>		<b>(5'</b> -((метилсульфонил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)метанон
<b>Соединение 251</b>		<b>3</b> -(5'-бром-3-метилспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)- <b>N</b> -(трет-бутил)бензолсульфонамид

Соединение 252		N-(трет-бутил)-3-(3-метил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 253		N-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 254		N-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 255		N-(1''-(3-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 256		(5''-(3-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)-(3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 257		N-(1''-(3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

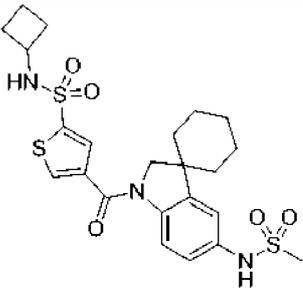
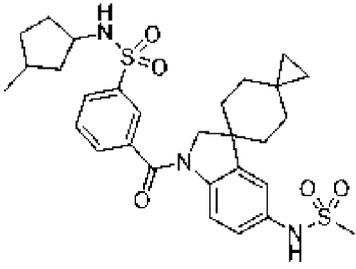
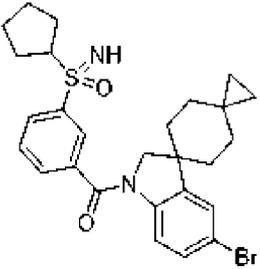
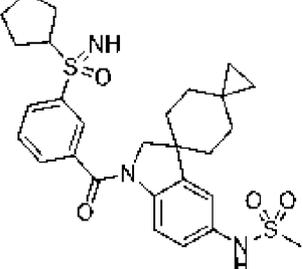
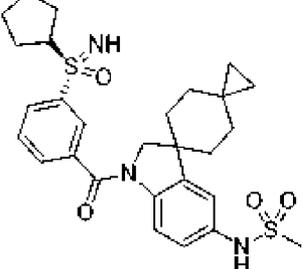
Соединение 258		N-(1''-(3-((3-метиленазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 259		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-((3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанон
Соединение 260		N-(1''-(3-((3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 261		N-циклобутил-3-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 262		N-(трет-бутил)-4-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)тиофен-2-сульфонамид
Соединение 263		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(1-цианоциклопропил)бензолсульфонамид

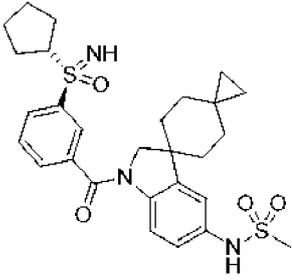
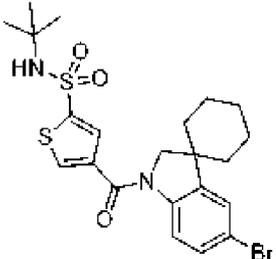
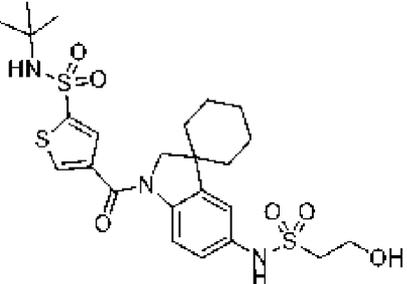
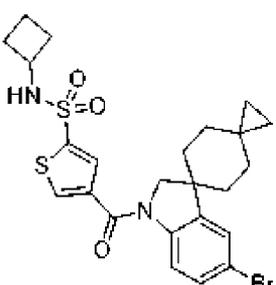
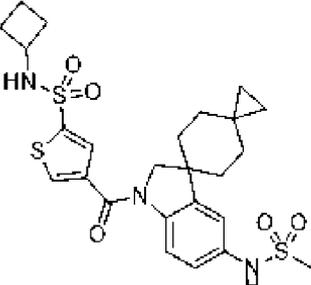
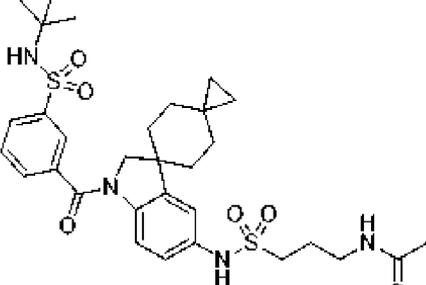
Соединение 264		N-(1-цианоэтилден)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 265		3-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-пентил)бензолсульфонамид
Соединение 266		3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-пентил)бензолсульфонамид
Соединение 267		5-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)тиофен-3-сульфонамид
Соединение 268		N-(трет-бутил)-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)тиофен-3-сульфонамид

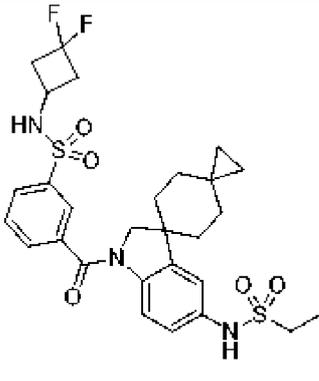
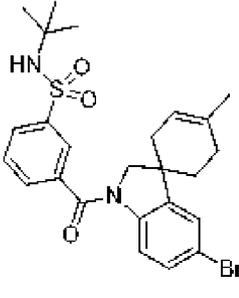
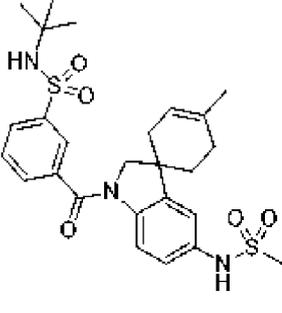
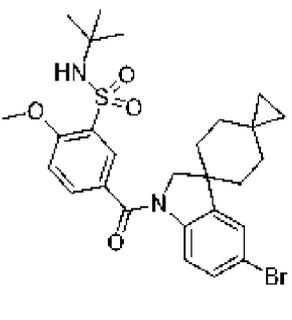
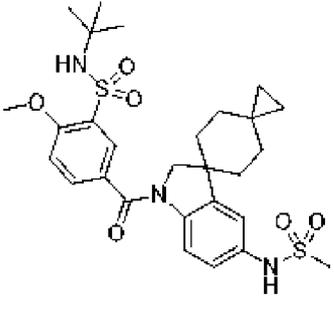
Соединение 269		N-(трет-бутил)-5-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)тиофен-3-сульфонамид
Соединение 270		N-(1''-(3-(циклопентилсульфинил)бензил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 271		(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)тиофен-2-ил)(5'-бром-4,4-дифторспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанон
Соединение 272		N-(1'-(4-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)тиофен-2-карбонил)-4,4-дифторспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)этансульфонамид
Соединение 273		4-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)тиофен-2-сульфонамид

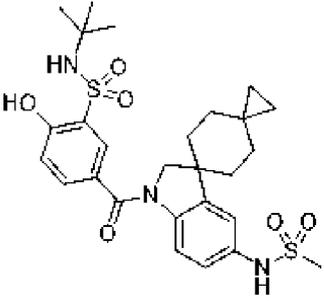
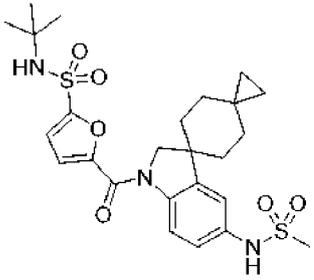
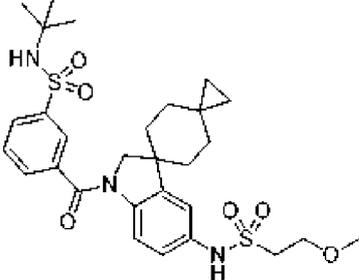
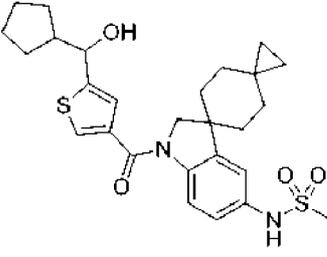
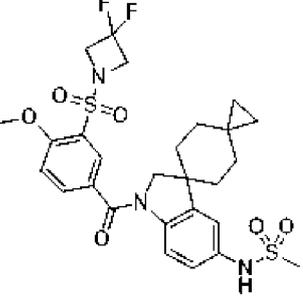
Соединение 274		N-(трет-бутил)-4-(5''-(2-гидроксиэтил)сульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)тиофен-2-сульфонамид
Соединение 275		N-(трет-бутил)-4-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)тиофен-2-сульфонамид
Соединение 276		4-(5'-бром-4,4-дифторспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)тиофен-2-сульфонамид
Соединение 277		N-(трет-бутил)-4-(4,4-дифтор-5''-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1''-карбонил)тиофен-2-сульфонамид
Соединение 278		(5''-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)тиофен-3-ил)(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)метанон

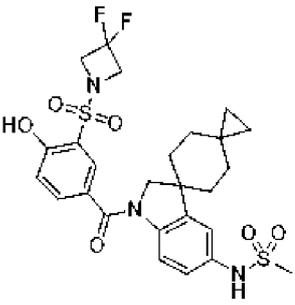
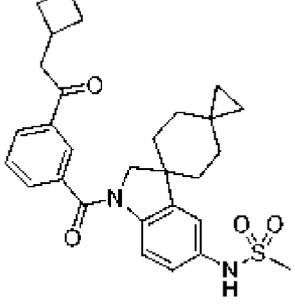
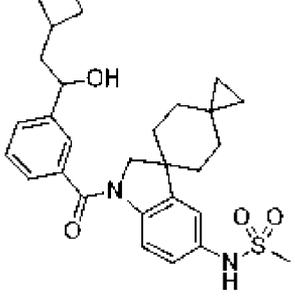
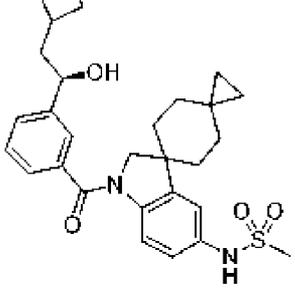
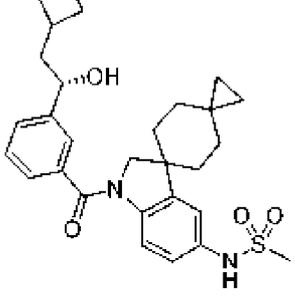
Соединение 279		N-(1''-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)тиофен-3-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 280		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)тиофен-3-ил)метанон
Соединение 281		N-(1''-(5-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)тиофен-3-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 282		(5-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфонил)тиофен-3-ил)(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)метанон
Соединение 283		N-(1''-(5-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфонил)тиофен-3-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

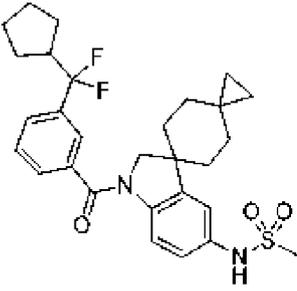
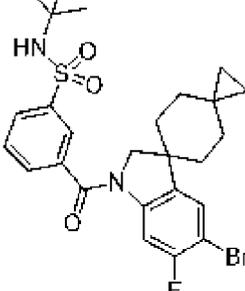
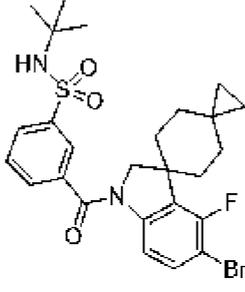
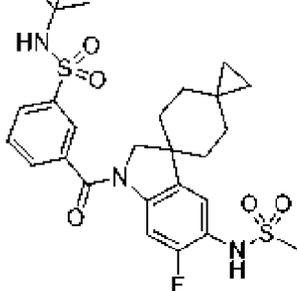
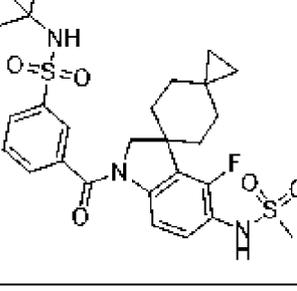
Соединение 284		N-циклобутил-4-(5'- (метилсульфонамидо)спиро[ци- клогексан-1,3'-индолин]-1'- карбонил)тиофен-2- сульфонамид
Соединение 285		N-(3-метилциклопентил)-3- (5''- (метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-1''- карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 286		(3-(5''- бромдиспиро[циклопропан- 1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-1''- карбонил)фенил)(циклопентил ) (имино)-16-сульфанон
Соединение 287		N-(1''-(3- (циклопентансульфонимидаил )бензоил)диспиро[циклопропа н-1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-5''- ил)метансульфонамид
<b>(R)</b> -Соединение 287		<b>(R)</b> -N-(1''-(3- (циклопентансульфонимидаил )бензоил)диспиро[циклопропа н-1,1'-циклогексан-4',3''- индолин]-5''- ил)метансульфонамид

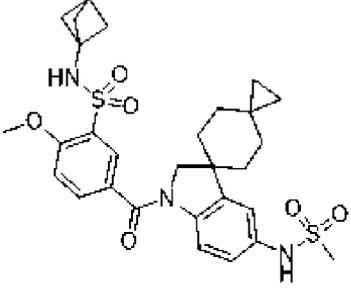
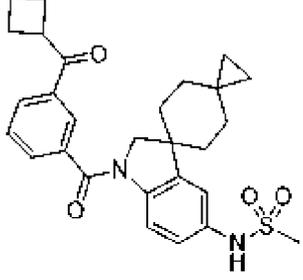
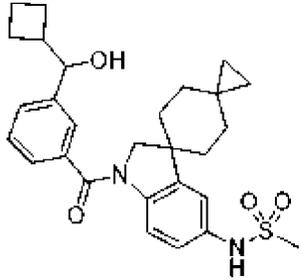
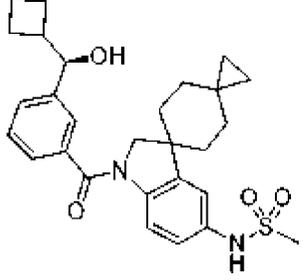
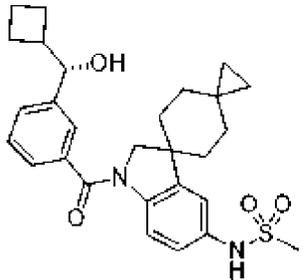
<b>(S)-Соединение 287</b>		(S)-N-(1''-(3-(циклопентансульфонимидоил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 288</b>		4-(5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)тиофен-2-сульфонамид
<b>Соединение 289</b>		N-(трет-бутил)-4-(5'-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)тиофен-2-сульфонамид
<b>Соединение 290</b>		4-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-циклобутилтиофен-2-сульфонамид
<b>Соединение 291</b>		N-циклобутил-4-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)тиофен-2-сульфонамид
<b>Соединение 292</b>		N-(3-(N-(1''-(3-(N-(трет-бутил)сульфамоил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)сульфамоил)пропил)ацетамид

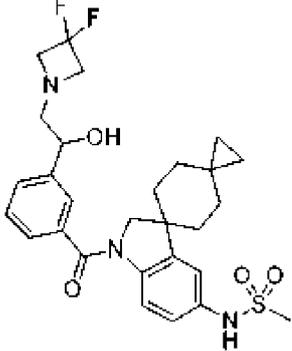
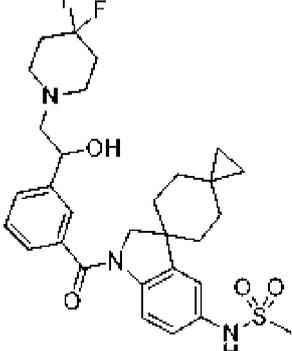
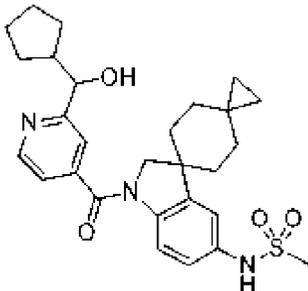
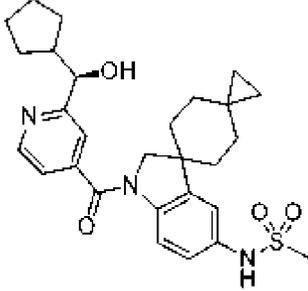
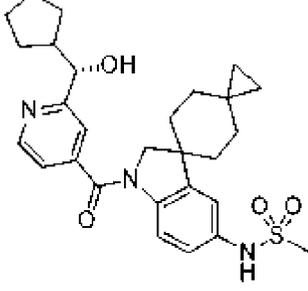
Соединение 293		N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 294		3-(5'-бром-4-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-3-ен-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 295		N-(трет-бутил)-3-(4-метил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-3-ен-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 296		5-(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)-2-метоксибензолсульфонамид
Соединение 297		N-(трет-бутил)-2-метокси-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

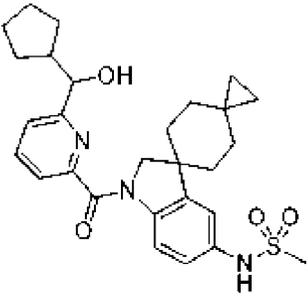
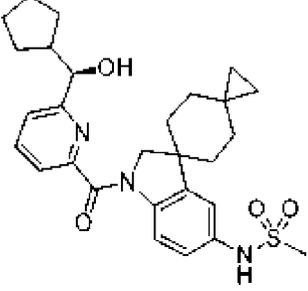
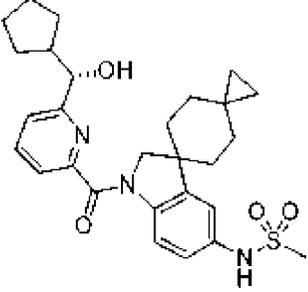
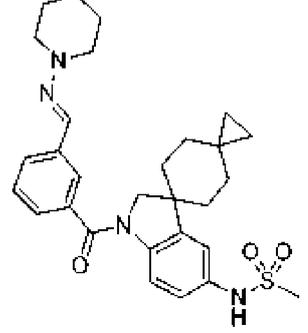
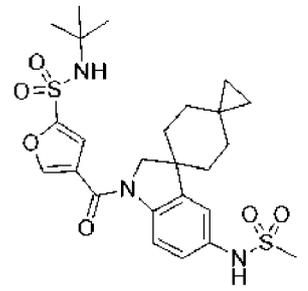
Соединение 298		N-(трет-бутил)-2-гидрокси-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 299		N-(трет-бутил)-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)фуран-2-сульфонамид
Соединение 300		<i>N</i> -(трет-бутил)-3-(5''-(2-метоксиэтил)сульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонилбензолсульфонамид)
Соединение 301		N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)тиофен-3-карбонил)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 302		N-(1''-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)-4-метоксибензоил)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

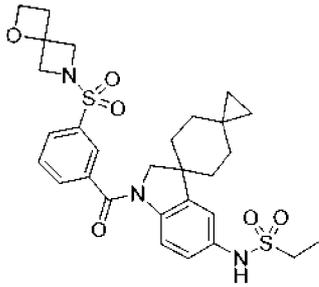
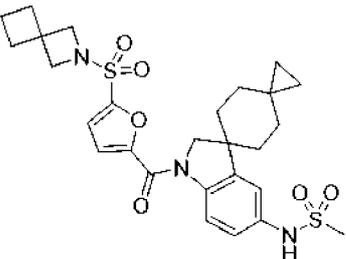
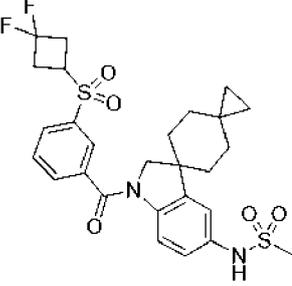
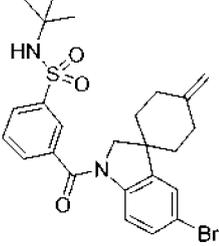
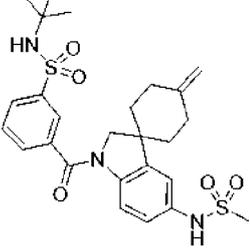
Соединение 303		N-(1''-(3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)-4-гидроксибензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 304		N-(1''-(3-(2-циклобутилацетил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 305		N-(1''-(3-(2-циклобутил-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(R)-Соединение 305		(R)-N-(1''-(3-(2-циклобутил-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(S)-Соединение 305		(S)-N-(1''-(3-(2-циклобутил-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

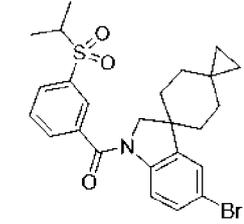
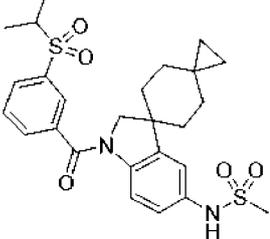
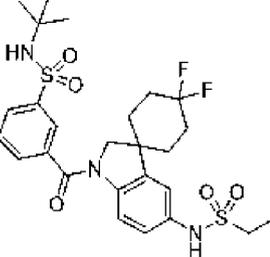
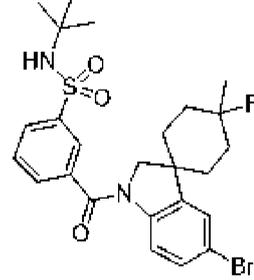
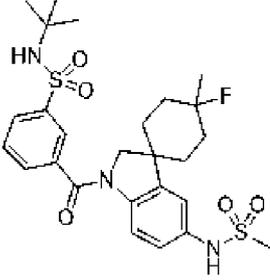
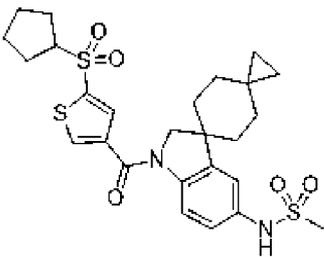
Соединение 306		N-(1''-(3-(циклопентилдифторметил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 307		3-(5''-бром-6''-фтордиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 308		3-(5''-бром-4''-фтордиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 309		N-(трет-бутил)-3-(6''-фтор-5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 310		N-(трет-бутил)-3-(4''-фтор-5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

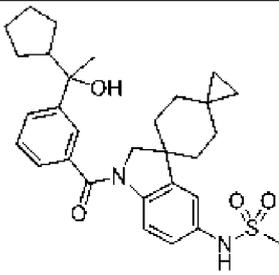
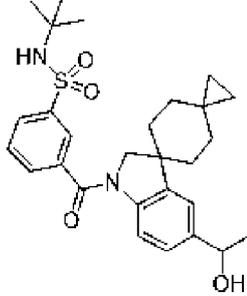
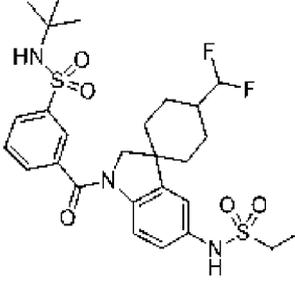
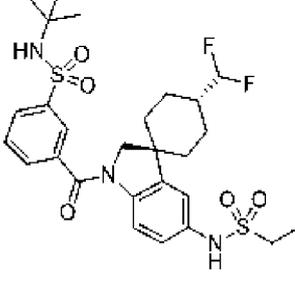
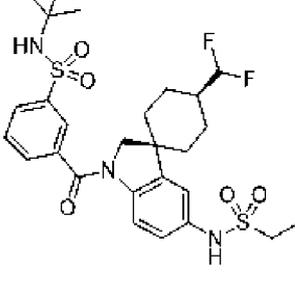
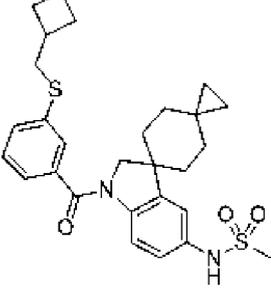
Соединение 311		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-метокси-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 312		N-(1''-(3-(циклобутанкарбонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 313		N-(1''-(3-(циклобутил(гидрокси)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(R)-Соединение 313		(R)-N-(1''-(3-(циклобутил(гидрокси)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(S)-Соединение 313		(S)-N-(1''-(3-(циклобутил(гидрокси)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

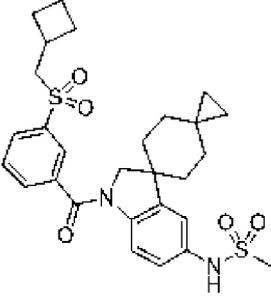
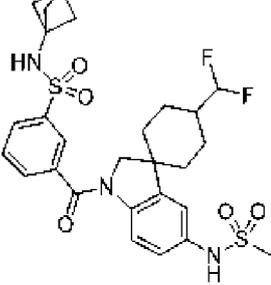
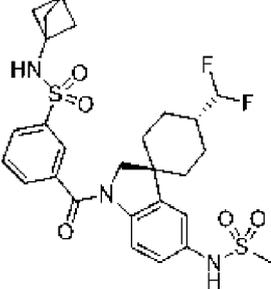
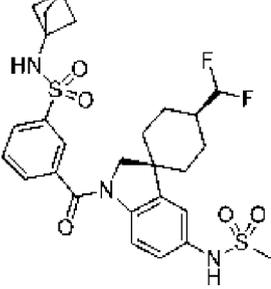
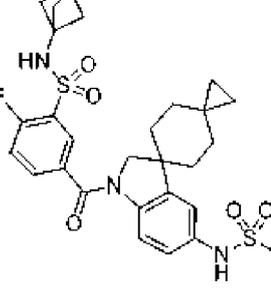
Соединение 314		N-(1''-(3-(2-(3,3- дифторазетидин-1-ил)-1- гидроксиэтил)бензоил)диспир о[циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-5''- ил)метансульфонамид
Соединение 315		N-(1''-(3-(2-(4,4- дифторпиперидин-1-ил)-1- гидроксиэтил)бензоил)диспир о[циклопропан-1,1'- циклогексан-4',3''-индолин]-5''- ил)метансульфонамид
Соединение 316		N-(1''-(2- (циклопентил(гидрокси)метил )изоникотиноил)диспиро[цикл опропан-1,1'-циклогексан- 4',3''-индолин]-5''- ил)метансульфонамид
(R)-Соединение 316		(R)-N-(1''-(2- (циклопентил(гидрокси)метил )изоникотиноил)диспиро[цикл опропан-1,1'-циклогексан- 4',3''-индолин]-5''- ил)метансульфонамид
(S)-Соединение 316		(S)-N-(1''-(2- (циклопентил(гидрокси)метил )изоникотиноил)диспиро[цикл опропан-1,1'-циклогексан- 4',3''-индолин]-5''- ил)метансульфонамид

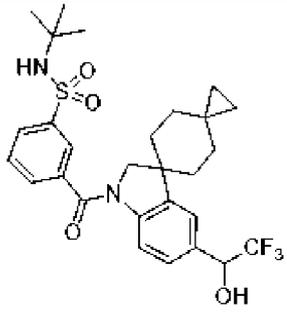
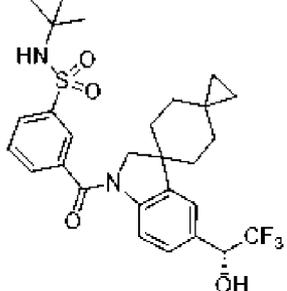
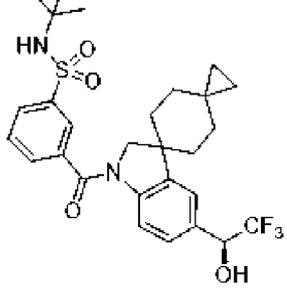
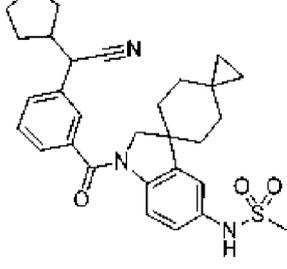
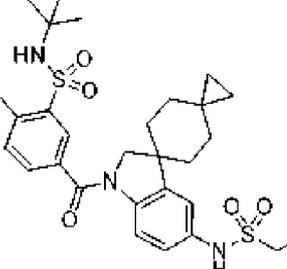
<b>Соединение 317</b>		N-(1''-(6-(циклопентил(гидрокси)метил)пиколиноил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>(R)-Соединение 317</b>		(R)-N-(1''-(6-(циклопентил(гидрокси)метил)пиколиноил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>(S)-Соединение 317</b>		(S)-N-(1''-(6-(циклопентил(гидрокси)метил)пиколиноил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 318</b>		N-(1''-(3-((пиперидин-1-илимино)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>Соединение 319</b>		N-(трет-бутил)-4-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)фуран-2-сульфонамид

Соединение 320		N-(1''-(3-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этансульфонамид
Соединение 321		N-(1''-(5-((2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)сульфонил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 322		N-(1''-(3-((3,3-дифторциклобутил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 323		3-(5'-бром-4-метиленспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 324		N-(трет-бутил)-3-(4-метилен-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид

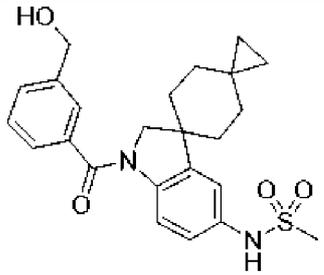
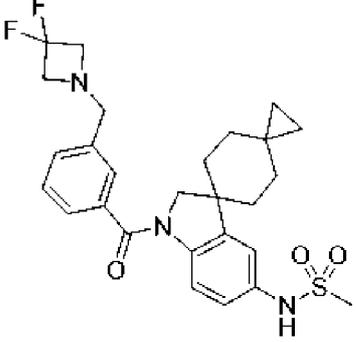
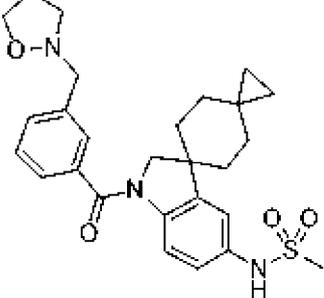
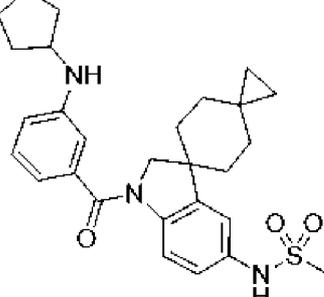
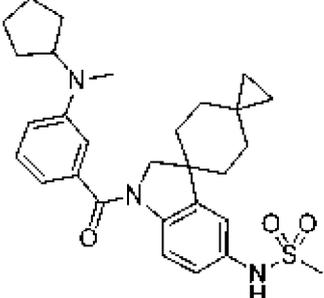
Соединение 325		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(3-(изопропилсульфонил)фенил)метанон
Соединение 326		N-(1''-(3-(изопропилсульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 327		N-(трет-бутил)-3-(5'-(этилсульфонамидо)-4,4-дифторспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 328		3-(5'-бром-4-фтор-4-метилспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид
Соединение 329		N-(трет-бутил)-3-(4-фтор-4-метил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 330		N-(1''-(5-(циклопентилсульфонил)тиофен-3-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

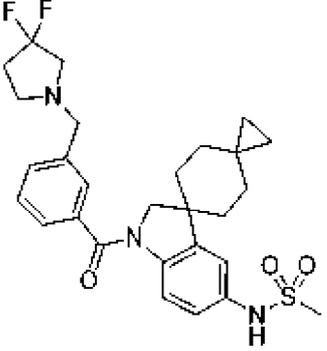
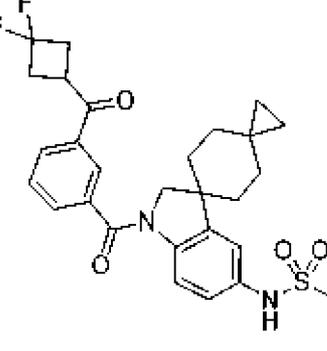
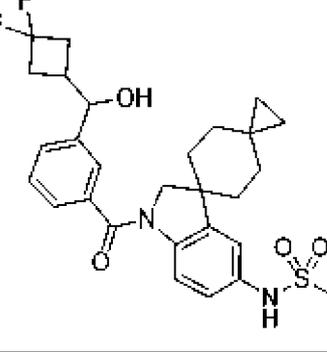
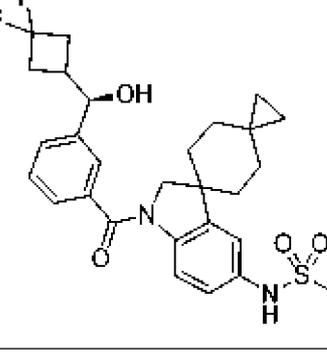
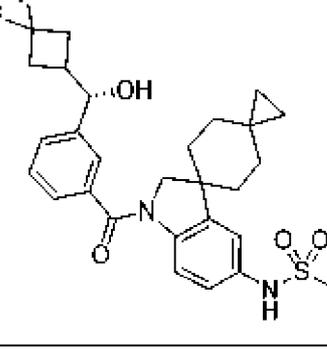
Соединение 331		N-(1''-(3-(1-циклопентил-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 332		N-(трет-бутил)-3-(5''-(1-гидроксиэтил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 333		N-(трет-бутил)-3-(4-(дифторметил)-5''-(этилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
(1r,4r)-соединение 333		N-(трет-бутил)-3-((1r,4r)-4-(дифторметил)-5''-(этилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
(1r,4s)-соединение 333		N-(трет-бутил)-3-((1s,4s)-4-(дифторметил)-5''-(этилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 334		N-(1''-(3-((циклобутилметил)тио)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

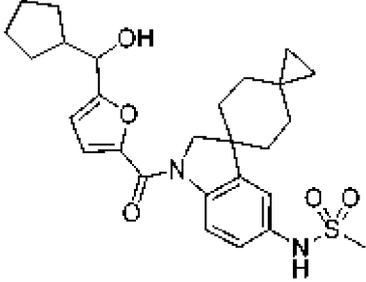
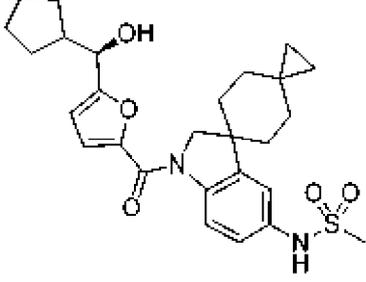
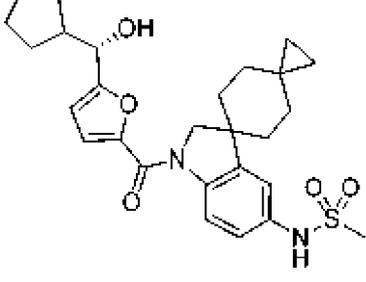
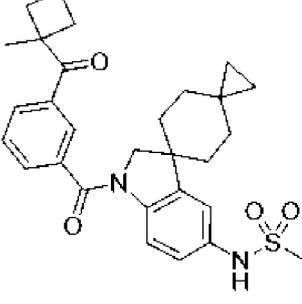
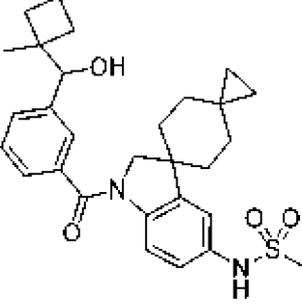
Соединение 335		N-(1''-(3-((циклобутилметил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 336		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(4-(дифторметил)-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
(1r,4r)-соединение 336		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-((1r,4r)-4-(дифторметил)-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
(1s,4s)-соединение 336		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-((1s,4s)-4-(дифторметил)-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 337		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-фтор-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

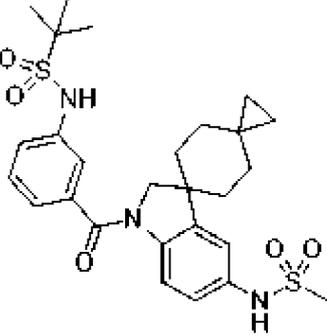
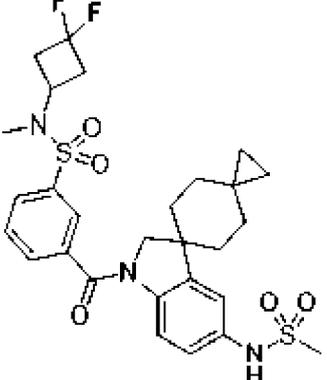
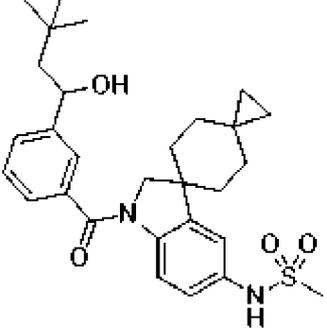
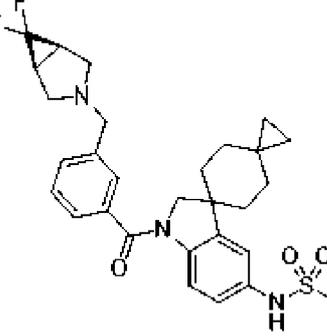
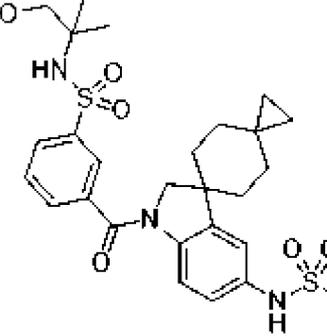
Соединение 338		N-(трет-бутил)-3-(5''-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
(R)-Соединение 338		(R)-N-(трет-бутил)-3-(5''-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
(S)-Соединение 338		(S)-N-(трет-бутил)-3-(5''-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 339		N-(1''-(3-(циано(циклопентил)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 340		N-(трет-бутил)-5-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-2-фторбензолсульфонамид

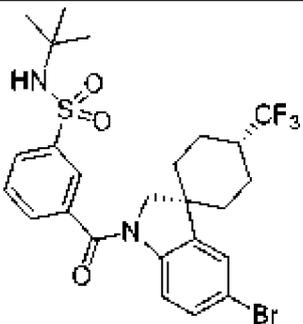
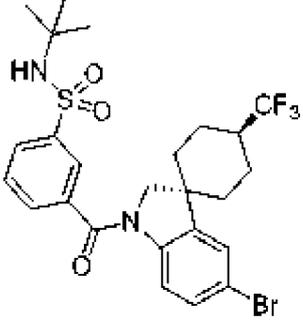
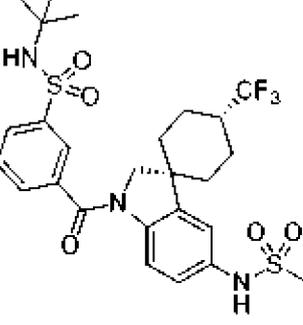
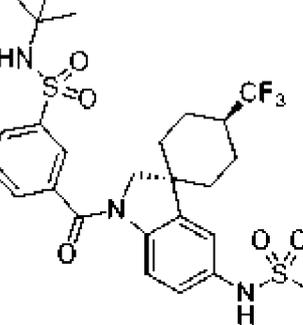
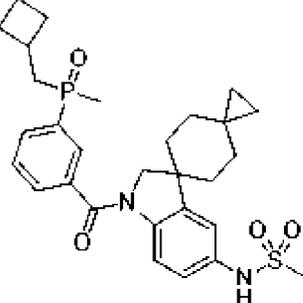
Соединение 341		N-(1''-(3-(1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(R)-Соединение 341		(R)-N-(1''-(3-(1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(S)-Соединение 341		(S)-N-(1''-(3-(1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 342		N-(1''-(6-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пиколиноил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 343		N-(1''-(2-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-6-метилпиримидин-4-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

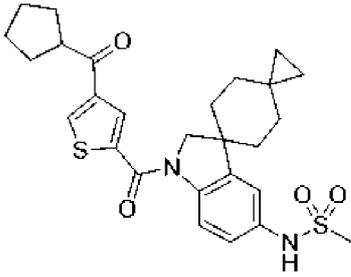
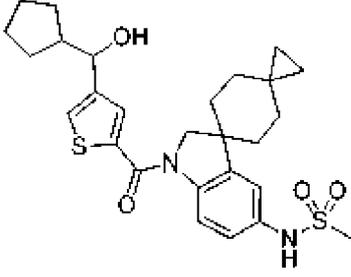
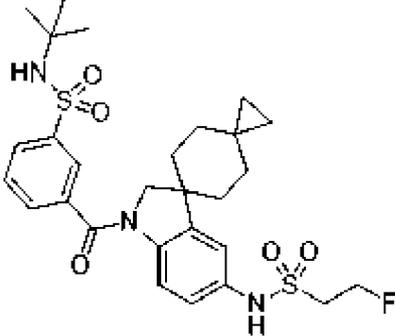
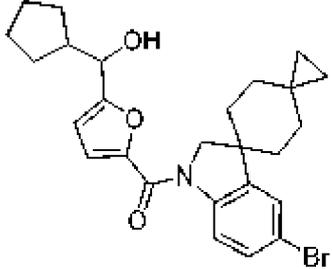
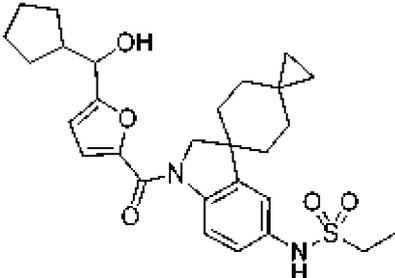
Соединение 344		N-(1''-(3-(гидроксиметил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 345		N-(1''-(3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 346		N-(1''-(3-(изоксазолидин-2-илметил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 347		N-(1''-(3-(циклопентиламино)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 348		N-(1''-(3-(циклопентил(метил)амино)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

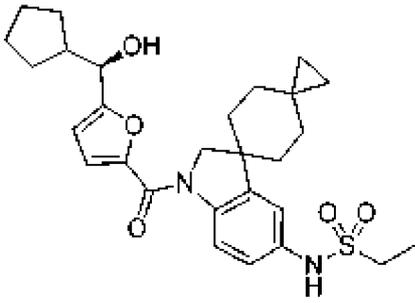
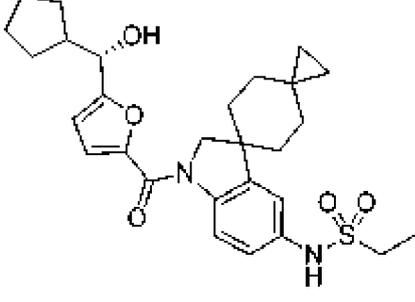
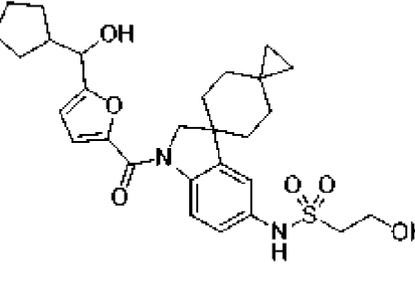
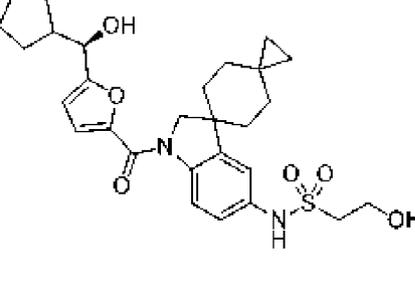
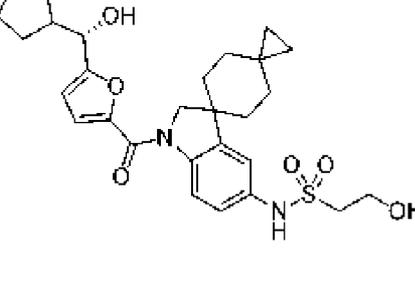
Соединение 349		N-(1''-(3-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 350		N-(1''-(3-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 351		N-(1''-(3-((3,3-дифторциклобутил)(гидроксиметил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(R)-Соединение 351		(R)-N-(1''-(3-((3,3-дифторциклобутил)(гидроксиметил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(S)-Соединение 351		(S)-N-(1''-(3-((3,3-дифторциклобутил)(гидроксиметил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

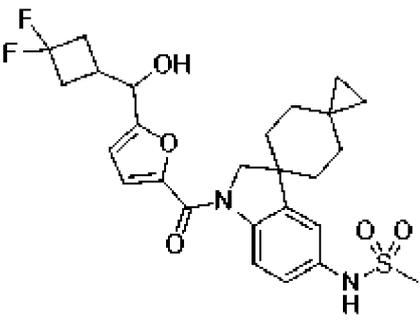
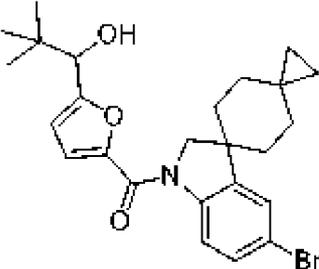
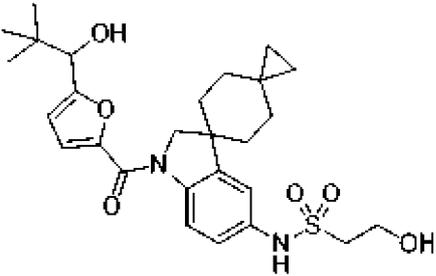
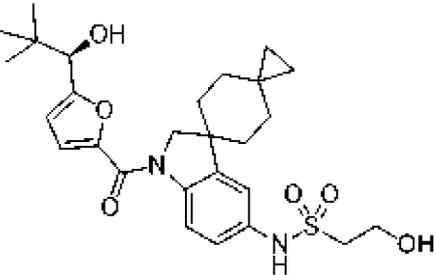
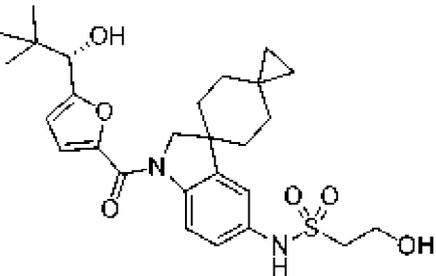
Соединение 352		N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(R)-Соединение 352		(R)-N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
(S)-Соединение 352		(S)-N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 353		N-(1''-(3-(1-метилциклобутан-1-карбонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 354		N-(1''-(3-(гидрокси(1-метилциклобутил)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

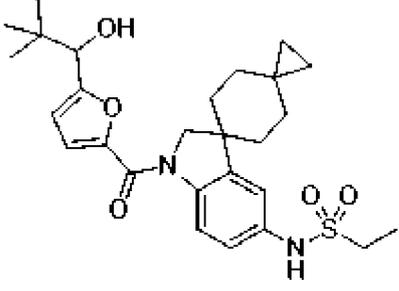
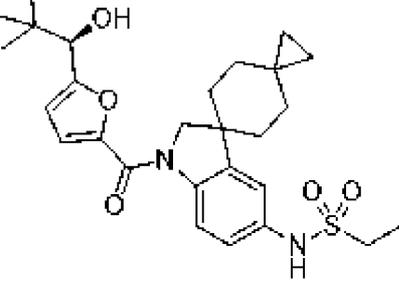
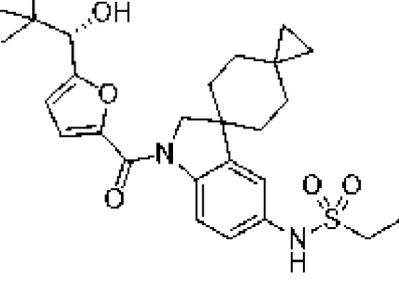
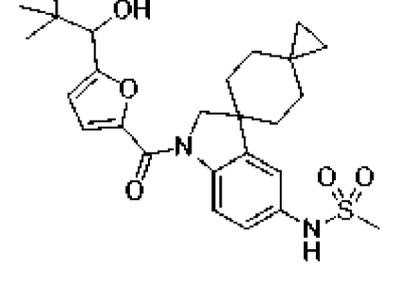
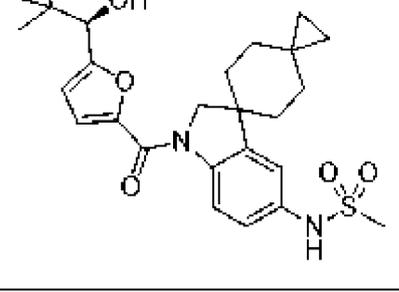
Соединение 355		2-метил-N-(3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)фенил)пропан-2-сульфонамид
Соединение 356		N-(3,3-дифторциклобутил)-N-метил-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 357		N-(1''-(3-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензоил)диспиро о[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 358		N-(1''-(3-((6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)бензоил)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 359		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро [циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид

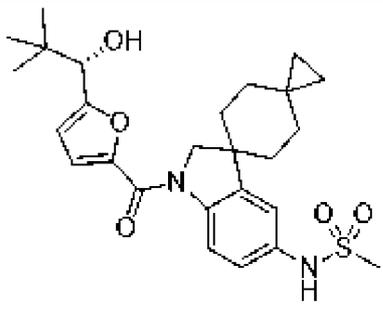
<p><b>(1s,4s)-соединение 360</b></p>		<p>3-((1s,4s)-5'-бром-4-(трифторметил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид</p>
<p><b>(1r,4r)-соединение 360</b></p>		<p>3-((1r,4r)-5'-бром-4-(трифторметил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамид</p>
<p><b>(1s,4s)-соединение 361</b></p>		<p>N-(трет-бутил)-3-((1s,4s)-5'-(метилсульфонамидо)-4-(трифторметил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид</p>
<p><b>(1r,4r)-соединение 361</b></p>		<p>N-(трет-бутил)-3-((1r,4r)-5'-(метилсульфонамидо)-4-(трифторметил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид</p>
<p><b>Соединение 362</b></p>		<p>N-(1''-(3-((циклобутилметил)(метил)фосфорил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид</p>

Соединение 363		N-(1''-(4-(циклопентанкарбонил)тиофен-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 364		N-(1''-(4-(циклопентил(гидрокси)метил)тиофен-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 365		N-(трет-бутил)-3-(5''-((2-фторэтил)сульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид
Соединение 366		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-ил)метанон
Соединение 367		N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этансульфонамид

<b>(R)-Соединение 367</b>		(R)-N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этансульфонамид
<b>(S)-Соединение 367</b>		(S)-N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этансульфонамид
<b>Соединение 368</b>		N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид
<b>(R)-Соединение 368</b>		(R)-N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид
<b>(S)-Соединение 368</b>		(S)-N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид

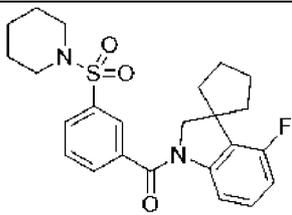
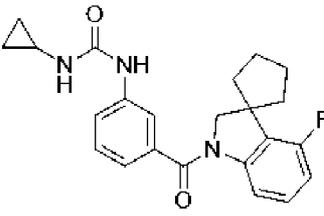
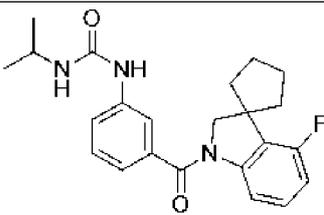
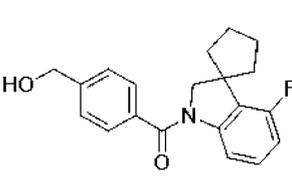
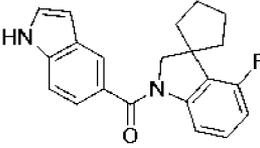
Соединение 369		N-(1''-(5-((3,3-дифторциклобутил)(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
Соединение 370		(5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-ил)метанон
Соединение 371		2-гидрокси-N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этан-1-сульфонамид
(R)-Соединение 371		(R)-2-гидрокси-N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этан-1-сульфонамид
(S)-Соединение 371		(S)-2-гидрокси-N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этан-1-сульфонамид

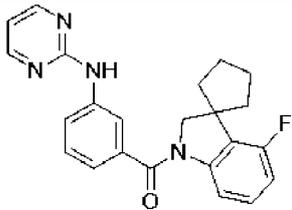
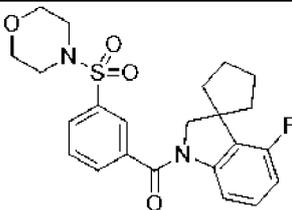
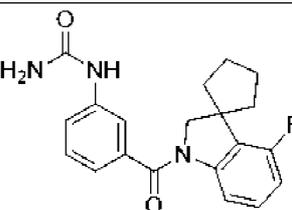
<b>Соединение 372</b>		N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этансульфонамид
<b>(R)-Соединение 372</b>		(R)-N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этансульфонамид
<b>(S)-Соединение 372</b>		(S)-N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)этансульфонамид
<b>Соединение 373</b>		N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
<b>(R)-Соединение 373</b>		(R)-N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид

<b>(S)-Соединение 373</b>		(S)-N-(1''-(5-(1-гидрокси-2,2-диметилпропил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамид
---------------------------	---	---

[101] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения и их соли, описанные в **таблице 2**. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, не представляют собой соединения из **таблицы 2**.

Таблица 2.

Соединение №	Структура	Название
Соединение 1'		(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-илсульфонил)фенил)метанон
Соединение 2'		1-циклопропил-3-(3-(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)фенил)мочевина
Соединение 3'		1-(3-(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)фенил)-3-изопропилмочевина
Соединение 4'		(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)(4-(гидроксиметил)фенил)метанон
Соединение 5'		(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)(1H-индол-5-ил)метанон

Соединение 6'		(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-иламино)фенил)метанон
Соединение 7'		(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)(3-(морфолиносulфонил)фенил)метанон
Соединение 8'		1-(3-(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)фенил)мочевина

[102] В некоторых вариантах любое из описанных в настоящем документе соединений, такое как соединение формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или любая его вариация, или соединение из **таблицы 1** или **2**, может быть дейтерировано (например, атом водорода заменен атомом дейтерия). В некоторых из этих вариантов соединение дейтерируется в одном месте. В других вариантах соединение дейтерируется в нескольких местах. Дейтерированные соединения могут быть получены из дейтерированных исходных веществ способом, аналогичным получению соответствующих недейтерированных соединений. Атомы водорода также могут быть заменены атомами дейтерия с использованием другого метода, известного в данной области техники.

[103] Любая приведенная в настоящем документе формула, такая как формула (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), предназначена для представления соединений, имеющих структуры, изображенные структурной формулой, а также определенные вариации или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в настоящем документе, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в пределах объема данной формулы. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для представления рацемата, одной или большего количества энантиомерных форм, одной или большего количества диастереомерных форм, одной или большего количества атропоизомерных форм и их смесей в любом соотношении. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т. е., *цис* и *транс* изомеров), в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена также для ссылки на любое одно из гидратов, сольватов и аморфных и

полиморфных форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы явно не указаны. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

[104] Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в настоящем документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах в настоящем документе. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может применяться в способах, подробно описанных в настоящем документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивидууму.

[105] Соединения, изображенные в настоящем документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, предложенные в настоящем документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных в настоящем документе, а также несольевую и несольватную форму соединения, как понятно специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления соли соединений, предложенных в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

[106] В одном варианте соединения настоящего документа представляют собой соединения, полученные для введения индивидууму. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений пригодны для любого соединения или его формы, подробно описанных в настоящем документе.

[107] Любой вариант или вариант осуществления кольца А, кольца В, кольца С, R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup>, R<sup>a7</sup>, R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup>, R<sup>a12</sup>, R<sup>a13</sup>, R<sup>a14</sup>, R<sup>a15</sup>, R<sup>a16</sup>, R<sup>a17</sup>, R<sup>a18</sup>, R<sup>a19</sup>, R<sup>a20</sup>, R<sup>a21</sup>, R<sup>a22</sup>, R<sup>a23</sup>, R<sup>a24</sup>, R<sup>a25</sup>, R<sup>a26</sup>, R<sup>a27</sup>, R<sup>a28</sup>, R<sup>a29</sup>, R<sup>a30</sup>, R<sup>a31</sup>, R<sup>a32</sup>, R<sup>a33</sup>, R<sup>a34</sup>, R<sup>a35</sup>, R<sup>a36</sup>, R<sup>a37</sup>, R<sup>a38</sup>, R<sup>a39</sup>, R<sup>a40</sup>, R<sup>1a1</sup>, R<sup>1a2</sup>, R<sup>1a3</sup>, R<sup>1a4</sup>, R<sup>B</sup>, m, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>C3</sup>, R<sup>C4</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>c3</sup>, R<sup>c4</sup>, R<sup>c5</sup>, R<sup>c6</sup>, R<sup>c7</sup>, R<sup>c8</sup>, R<sup>c9</sup>, R<sup>c10</sup>, R<sup>c11</sup>, R<sup>c12</sup>, R<sup>c13</sup>, R<sup>c14</sup>, R<sup>c15</sup>, R<sup>c16</sup>, R<sup>c17</sup>, R<sup>c18</sup>, R<sup>c19</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup> или R<sup>F</sup>, предложенных в настоящем документе, может быть объединен с любым другим вариантом или вариантом осуществления кольца А, кольца В, кольца С, R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>a6</sup>, R<sup>a7</sup>, R<sup>a8</sup>, R<sup>a9</sup>, R<sup>a10</sup>, R<sup>a11</sup>, R<sup>a12</sup>, R<sup>a13</sup>, R<sup>a14</sup>, R<sup>a15</sup>, R<sup>a16</sup>, R<sup>a17</sup>, R<sup>a18</sup>, R<sup>a19</sup>, R<sup>a20</sup>, R<sup>a21</sup>, R<sup>a22</sup>, R<sup>a23</sup>, R<sup>a24</sup>, R<sup>a25</sup>, R<sup>a26</sup>, R<sup>a27</sup>, R<sup>a28</sup>, R<sup>a29</sup>, R<sup>a30</sup>, R<sup>a31</sup>, R<sup>a32</sup>, R<sup>a33</sup>, R<sup>a34</sup>, R<sup>a35</sup>, R<sup>a36</sup>, R<sup>a37</sup>, R<sup>a38</sup>, R<sup>a39</sup>, R<sup>a40</sup>, R<sup>1a1</sup>, R<sup>1a2</sup>, R<sup>1a3</sup>, R<sup>1a4</sup>, R<sup>B</sup>, m, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>C3</sup>, R<sup>C4</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>c3</sup>, R<sup>c4</sup>, R<sup>c5</sup>, R<sup>c6</sup>, R<sup>c7</sup>, R<sup>c8</sup>, R<sup>c9</sup>, R<sup>c10</sup>, R<sup>c11</sup>, R<sup>c12</sup>, R<sup>c13</sup>, R<sup>c14</sup>, R<sup>c15</sup>, R<sup>c16</sup>, R<sup>c17</sup>, R<sup>c18</sup>, R<sup>c19</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup> или R<sup>F</sup>, точно так же, как если бы каждая комбинация была описана индивидуально и специально.

[108] В контексте настоящего документа, когда любая переменная встречается в химической формуле более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае.

[109] Названия соединений, предложенные в настоящем документе, включая в **таблице 1** и **таблице 2**, предложены Marvin Structure to Name 20 или ChemDraw Professional 20 компании Chemaxon. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения могут быть названы или идентифицированы с использованием различных общепризнанных номенклатурных систем и символов. В качестве примера, соединения могут быть названы или идентифицированы общими именами, систематическими или несистематическими названиями. Номенклатурные системы и символы, которые широко известны в области химии, включают в себя, например, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra и Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC).

### **Композиции**

[110] Также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые включают в себя соединение, раскрытое и/или описанное в настоящем документе, и один или большее количество дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов, носителей, вспомогательных веществ и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают в себя те, которые описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или адъювант и по меньшей мере одно химическое вещество, как описано в настоящем документе. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают в себя, помимо прочего, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, глюкозу, желатин, сахарозу и карбонат магния. В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые содержат одно или большее количество соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

[111] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединение из **таблицы 1** или **2** или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых аспектах композиция может содержать синтетическое промежуточное соединение, которое может быть использовано при получении соединения, описанного в настоящем документе. Композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать любые другие подходящие активные или неактивные агенты.

[112] Любая из композиций, описанных в настоящем документе, может быть стерильной или содержать компоненты, которые являются стерильными. Стерилизация может быть достигнута способами, известными в данной области техники. Любая из описанных в настоящем документе композиций может содержать одно или большее количество соединений, которые являются по существу чистыми.

[113] Также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, как описано в настоящем документе, и инструкции по

применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием или патологическим состоянием, описанным в настоящем документе.

### Способы применения

[114] Как описано в настоящем документе, соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы KIF18A. В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции из настоящего документа могут использоваться для ингибирования KIF18A. В другом аспекте соединения и фармацевтические композиции из настоящего документа можно использовать для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния у индивидуума.

[115] Ингибирующую активность соединений, описанных в настоящем документе, в отношении KIF18A можно определить и измерить с помощью способов, известных в данной области техники, включая, помимо прочего, ингибирование гидролиза АТФ в присутствии микротрубочек (Hackney D.D., Jiang W. (2001) Assays for Kinesin Microtubule-Stimulated ATPase Activity. In: Vernos I. (eds) Kinesin Protocols. Methods in Molecular Biology™, vol 164. Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-069-1:65>).

[116] В одном аспекте предложен способ ингибирования KIF18A, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы ингибирования KIF18A, включающие приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы ингибирования KIF18A, включающие приведение в контакт клетки с эффективным количеством фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2** или его фармацевтически приемлемой соли. В одних вариациях приведенных выше вариантов осуществления клетку приводят в контакт *in vitro*. В других вариациях приведенных выше вариантов осуществления клетку приводят в контакт *in vivo*.

[117] В другом аспекте соединения и фармацевтические композиции из настоящего документа можно использовать для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния у индивидуума, включая введение эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. При применении в профилактических целях соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, могут предотвращать развитие заболевания или расстройства у индивидуума, подверженного риску развития заболевания или расстройства, или уменьшать степень заболевания или расстройства, которое может развиваться.

[118] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния у индивидуума, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества

соединения или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния у индивидуума, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2**, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния у индивидуума, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2**, или его фармацевтически приемлемой соли.

[119] В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние опосредовано KIF18A. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой нарушение клеточной пролиферации, включая неконтролируемый рост клеток, aberrantную регуляцию клеточного цикла, аномалии центросом (структурные и/или числовые, фрагментация), солидную опухоль, рак кроветворной системы и гиперпролиферативное нарушение, такое как гиперплазия щитовидной железы (особенно болезнь Грейвса) и киста (например, гиперваскуляризация стромы яичников, характерная для синдрома поликистозных яичников (синдрома Штейна-Левенталя)). Солидные и гематологические опухоли, такие как карциномы, могут включать в себя, помимо прочего рак анального отверстия, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, тонкой кишки, аппендикса, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретелия, печени, легкого (включая плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого), плевры, пищевода, головы и шеи, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, полости рта, гортани, желчевыводящих путей, желчного пузыря, яичника, яичка, половых клеток, матки, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, слюнной железы и кожи (включая плоскоклеточную карциному), гемопоэтические опухоли лимфоидной линии (включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркетта), гемопоэтические опухоли миелоидного происхождения (включая острые и хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз), гемопоэтические опухоли любого происхождения, миелому, опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому, а также другие саркомы, например, мягких тканей и кости), опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы), опухоли нейроэндокринного происхождения, опухоли эндокринного происхождения, мелкоклеточные опухоли, опухоли неизвестного происхождения, другие опухоли (включая ретинобластому, меланому, семиному,

тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы, саркому Юинга, саркому Капоши) и другие связанные с раком расстройства, которые являются следствием наличия или прогрессирования ракового заболевания, например, вызванный опухолью плевральный или перикардальный выпот, а также злокачественный асцит.

[120] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения ракового заболевания у индивидуума, включающие введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2**, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или предотвращения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2**, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве медицинского препарата для лечения заболевания у субъекта.

[121] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения ракового заболевания, включающие введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2**, или его фармацевтически приемлемой соли. Также в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или соединения из **таблицы 1** или **2**, или фармацевтически приемлемой соли любого в производстве медицинского препарата для лечения ракового заболевания.

[122] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного KIF18A, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

[123] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из карцином, рака анального отверстия, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, тонкой кишки, аппендикса, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретелия, печени, легкого, плевры, пищевода, головы и шеи, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, полости рта, гортани, желчевыводящих путей, желчного пузыря, яичника, яичка, половых клеток, матки, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной

железы, слюнной железы или кожи, гемопоэтических опухолей лимфоидного происхождения, гемопоэтических опухолей миелоидного происхождения, гемопоэтических опухолей любого происхождения, миеломы, опухолей мезенхимального происхождения, включая саркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей нейроэндокринного происхождения, опухолей эндокринного происхождения, мелкоклеточных опухолей, опухолей неизвестного происхождения, других опухолей, включая ретинобластому, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, и других связанных с раком расстройств, которые являются следствием наличия или прогрессирования ракового заболевания.

### **Дозы**

[124] Соединения и композиции, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, вводят в терапевтически эффективной дозе, например, в дозе, достаточной для лечения заболевания. Хотя уровни доз для человека еще предстоит оптимизировать для химических веществ, описанных в настоящем документе, обычно дневная доза составляет от около 0,01 до 100 мг/кг массы тела; в некоторых вариантах осуществления от около 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела, а в некоторых вариантах осуществления от около 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения человеку весом 70 кг в некоторых вариантах осуществления диапазон доз может составлять от около 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления от около 3,5 до 700,0 мг в день, а в некоторых вариантах осуществления от около 7 до 100,0 мг в день. Количество вводимого химического вещества будет зависеть, например, от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, тяжести заболевания, способа и графика введения и решения назначающего врача. Например, иллюстративный диапазон доз для перорального введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, а иллюстративный диапазон доз для внутривенного введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, при этом каждый диапазон зависит от фармакокинетики соединения.

[125] Введение соединений и композиций, раскрытых и/или описанных в настоящем документе, может осуществляться любым приемлемым способом введения терапевтических агентов, включая, помимо прочего, пероральное, подъязычное, подкожное, парентеральное, внутривенное, интраназальное, местное, трансдермальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию вводят перорально или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[126] Фармацевтически приемлемые композиции включают в себя твердые, полутвердые, жидкие и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошок, жидкость, суспензия, суппозиторий и аэрозольные формы. Соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, также можно вводить в дозированных формах с замедленным или контролируемым высвобождением (например,

таблетки с контролируемым/замедленным высвобождением, инъекция вещества замедленного всасывания, осмотический насос или трансдермальные (включая электротранспортные) пластыри) в течение длительного времени и/или путем импульсного введения с заданной скоростью. В некоторых вариантах осуществления композиции предложены в единичных дозированных формах, пригодных для однократного введения точной дозы.

[127] Соединения, раскрытые и/или описанные в настоящем документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или большим количеством обычных фармацевтических носителей или вспомогательных веществ (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахаринатом натрия, тальком, целлюлозой, кроскармеллозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, карбонатом магния). При желании фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солубилизирующие агенты, pH-буферные агенты и тому подобное (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитанмонолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина). Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,005% до 95% или от около 0,5% до 50% по массе соединения, раскрытого и/или описанного в настоящем документе. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области техники; например, см. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

[128] В некоторых вариантах осуществления композиции будут принимать форму пилюли или таблетки, и, таким образом, композиция может содержать наряду с раскрытыми и/или описанными в настоящем документе соединениями один или большее количество из разбавителя (например, лактозы, сахарозы, дикальцийфосфата), смазывающего вещества (например, стеарата магния) и/или связующего вещества (например, крахмала, камеди акации, поливинилпирролидина, желатина, целлюлозы, производных целлюлозы). Другие твердые лекарственные формы включают в себя порошок, *tablets*, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах), заключенные в желатиновую капсулу.

[129] Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования или суспендирования и т. д. соединения, раскрытого и/или описанного в настоящем документе, и необязательных фармацевтических добавок в носителе (например, воде, физиологическом растворе, водной декстрозе, глицерине, гликолях, этаноле и т. п.), чтобы образовать раствор или суспензию. Инъекционные препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, в виде эмульсий, либо в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание соединения, содержащегося в таких парентеральных

композициях, зависит, например, от физической природы соединения, активности соединения и потребностей субъекта. Однако процентное содержание активного ингредиента от 0,01% до 10% в растворе применимо и может быть выше, если композиция представляет собой твердое вещество, которое впоследствии будет разбавлено до другой концентрации. В некоторых вариантах осуществления композиция будет содержать от около 0,2 до 2% соединения, раскрытого и/или описанного в настоящем документе, в растворе.

[130] Фармацевтические композиции соединений, раскрытых и/или описанных в настоящем документе, также можно вводить в дыхательные пути в виде аэрозоля или раствора для распылителя или в виде порошка мелкого помола для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы фармацевтической композиции могут иметь диаметры менее 50 микрон или в некоторых вариантах осуществления менее 10 микрон.

[131] Кроме того, фармацевтические композиции могут включать в себя соединение, раскрытое и/или описанное в настоящем документе, и один или большее количество дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают в себя те, которые описаны в настоящем документе.

### **Наборы**

[132] Также предложены изделия и наборы, содержащие любое из предложенных в настоящем документе соединений или фармацевтических композиций. Изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в настоящем документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция применяется для предотвращения, лечения или подавления патологического состояния, описанного в настоящем документе, и может также указывать направления для *in vivo* или *in vitro* применения.

[133] В одном аспекте в настоящем документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в настоящем документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении любого описанного в настоящем документе заболевания или патологического состояния у индивидуума, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут применяться при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или внутривенные пакеты. Набор также может содержать стерильную упаковку.

### **Комбинации**

[134] Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в настоящем документе, можно вводить отдельно или в комбинации с другими видами терапии и/или

терапевтическими агентами, пригодными для лечения вышеупомянутых расстройств.

[135] Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в настоящем документе, могут быть скомбинированы с одним или большим количеством других видов терапии для лечения заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой нарушение клеточной пролиферации, включая неконтролируемый рост клеток, aberrantную регуляцию клеточного цикла, аномалии центросом (структурные и/или числовые, фрагментация), солидную опухоль, рак кроветворной системы и гиперпролиферативное нарушение, такое как гиперплазия щитовидной железы (особенно болезнь Грейвса) и киста (например, гиперваскуляризация стромы яичников, характерная для синдрома поликистозных яичников (синдрома Штейна-Левентала)). Солидные и гематологические опухоли, такие как карциномы, могут включать в себя, помимо прочего рак анального отверстия, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, тонкой кишки, аппендикса, почки, почечной лоханки, мочеточника, уротелия, печени, легкого (включая плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого), плевры, пищевода, головы и шеи, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, полости рта, гортани, желчевыводящих путей, желчного пузыря, яичника, яичка, половых клеток, матки, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, слюнной железы и кожи (включая плоскоклеточную карциному), гемопоэтические опухоли лимфоидной линии (включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркетта), гемопоэтические опухоли миелоидного происхождения (включая острые и хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз), гемопоэтические опухоли любого происхождения, миелому, опухоли мезенхимального происхождения (включая фибросаркому и рабдомиосаркому, а также другие саркомы, например, мягких тканей и кости), опухоли центральной и периферической нервной системы (включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы), опухоли нейроэндокринного происхождения, опухоли эндокринного происхождения, мелкоклеточные опухоли, опухоли неизвестного происхождения, другие опухоли (включая ретинобластому, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы, саркому Юинга, саркому Капоши) и другие связанные с раком расстройства, которые являются следствием наличия или прогрессирования ракового заболевания, например, вызванный опухолью плевральный или перикардальный выпот, а также злокачественный асцит.

#### **Общие способы синтеза**

[136] Соединения формул (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II) теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для изображения их общего

метода получения ниже и конкретных примеров, которые следуют. Специалистам будет очевидно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть подобраны таким образом, что в конечном итоге желаемые заместители будут проходить по схеме реакции с защитой или без защиты, в зависимости от ситуации, с получением требуемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо требуемого в конечном итоге заместителя подходящую группу, которую можно провести по схеме реакции и заменить в случае необходимости требуемым заместителем. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что защитные группы могут быть использованы для защиты определенных функциональных групп (амино, карбокси или групп боковой цепи) от условий реакции, и что такие группы удаляются в стандартных условиях при необходимости. Если не указано иное, переменные определены выше в отношении формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II).

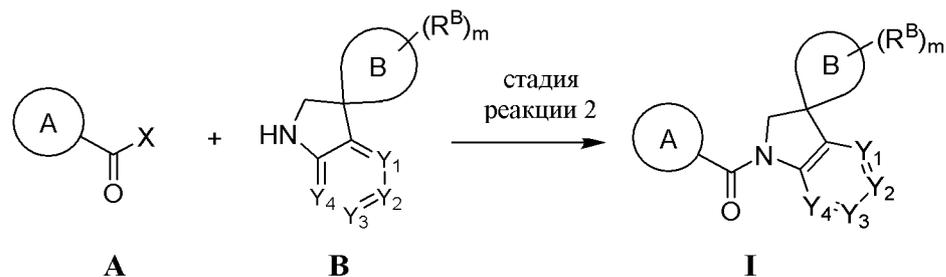
[137] Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены в результате реакции смеси энантиомеров, например, рацемата и соответствующего хирального соединения. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например, кристаллизацией, и желаемый энантиомер может быть извлечен. В другом способе разделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

[138] Хроматография, перекристаллизация и другие стандартные процедуры разделения также могут быть использованы с промежуточными соединениями или конечными продуктами, если необходимо получить конкретный изомер соединения или очистить продукт реакции иным образом.

[139] Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, изображены ниже в качестве примеров способов. Переменные группы в представленных в настоящем документе схемах определяются как для формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (Ia1), (Ia2) или (II), или любых их вариаций. Другие соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены аналогичными способами.

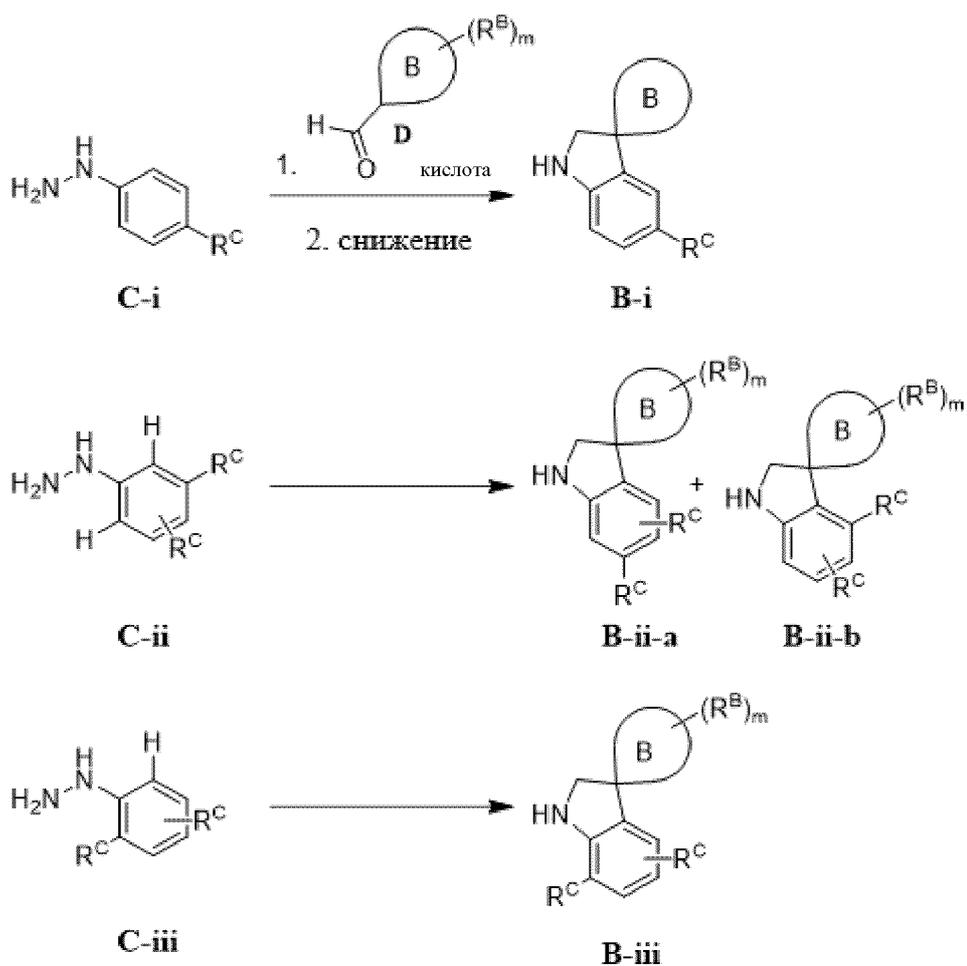
[140] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1, схемой 2, схемой 3 и/или схемой 4. Кольцо A, кольцо B,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ , m,  $R^B$  и  $R^C$ , как показано в схемах 1-4, имеют такие же значения, как определено для соединения формулы I.

Схема 1



[141] В **схеме 1** приведен иллюстративный путь синтеза соединения общей формулы I. Соединения формулы I получают путем реакции карбоновой кислоты формулы A (*например*, X=OH) и индолина формулы B в присутствии реагента сочетания, такого как HATU, с основанием, таким как  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , или EDCI с HOBT или DMAP. Альтернативно, галогенид кислоты формулы A (*например*, X=Cl или F) непосредственно подвергают реакции с соединением формулы B с поглотителем кислоты, таким как  $\text{Et}_3\text{N}$ .

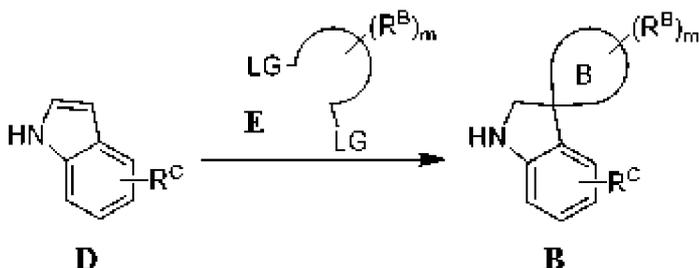
Схема 2



[142] Промежуточные соединения индолина формулы B могут быть получены путем синтеза индолов по Фишеру, как описано в **схеме 2**. Арилгидразины формулы C (*например*, формулы C-i, формулы C-ii, формулы C-iii) подвергают реакции с

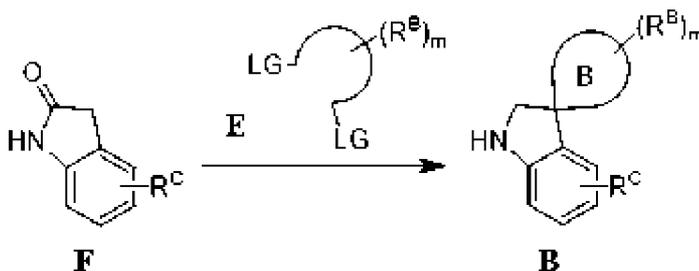
замещенным кольцом В карбальдегидом формулы **D** в присутствии кислоты с последующей реакцией с восстанавливающим агентом, таким как  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Pd/C}$  и газ  $\text{H}_2$  или  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . Арилгидразины формулы **C-i**, которые являются пара-монозамещенными, дают индолины формулы **B-i**, тогда как гидразины формулы **C-ii**, которые содержат по меньшей мере один мета-заместитель и не замещены в орто-положениях, дают смесь индолинов формул **B-ii-a** и **B-ii-b**. Арилгидразины формулы **C-iii**, которые замещены в одном орто-положении, дают индолины формулы **B-iii**.

Схема 3.



[143] Индолины формулы **B** также могут быть получены посредством метода 3,3-диалкилирования, описанного в **схеме 3**. Индолин формулы **D** подвергают реакции с необязательно замещенной 3-6-атомной алифатической и гетероалифатической линейной цепью с двумя концевыми уходящими группами «LG» (формула **E**). LG может представлять собой Cl, Br, I, или сложный эфир сульфоновой кислоты, или другую подходящую группу, смещаемую нуклеофилом. Трансформация может быть опосредована триалкилбором, таким как  $\text{Et}_3\text{B}$ , и основанием, таким как трет-бутоксид калия. За реакцией спироаннелирования следует реакция с восстанавливающим агентом, таким как  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Pd/C}$  и газ  $\text{H}_2$  или  $\text{Et}_3\text{SiH}$ .

Схема 4.



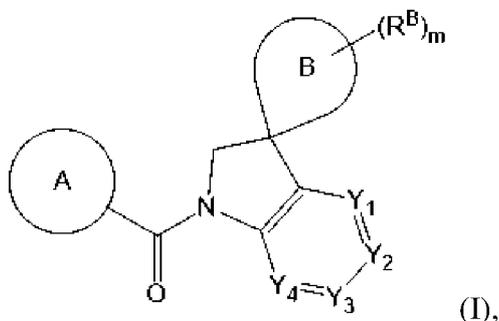
[144] Индолины формулы **B** также могут быть получены посредством енолятного алкилирования индолин-2-она формулы **F**. Индолин-2-он формулы **F** депротонируется сильным основанием, таким как бутиллитий, гексаметилсилазид натрия или трет-бутоксид калия, и подвергается реакции с необязательно замещенной 3-6-атомной алифатической и гетероалифатической линейной цепью с двумя концевыми уходящими группами «LG» (формула **E**). LG может представлять собой Cl, Br, I, или сложный эфир сульфоновой кислоты, или другую подходящую группу, смещаемую нуклеофилом. Эта реакция может быть опосредована добавкой, такой как тетраметилдиаминоэтан или гексаметилфосфорный триамид. За реакцией спироаннелирования следует реакция с

восстанавливающим агентом, таким как  $\text{LiAlH}_4$  или боран.

### ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[145] Следующие пронумерованные варианты осуществления являются репрезентативными для некоторых аспектов настоящего изобретения.

#### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой  $\text{C}_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила,  $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{a}3}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a}6}\text{R}^{\text{a}7}$ ,  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}8}\text{R}^{\text{a}9}$ ,  $-\text{OR}^{\text{a}10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}11}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{a}12})\text{R}^{\text{a}13}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}14}\text{R}^{\text{a}15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}16}$  и  $-(\text{CR}^{\text{a}17}\text{R}^{\text{a}18})_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}19}\text{R}^{\text{a}20}$ ;

$\text{R}^{\text{a}1}-\text{R}^{\text{a}20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $\text{C}_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила),  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-6}$  алкила),  $=\text{CR}^{\text{1a}1}\text{R}^{\text{1a}2}$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$  и  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила), где  $\text{R}^{\text{1a}1}$  и  $\text{R}^{\text{1a}2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $\text{C}_{5-7}$  циклоалкил,  $\text{C}_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $\text{R}^{\text{B}}$  независимо представляет собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$  алкил или  $\text{C}_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $\text{R}^{\text{B}}$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $\text{R}^{\text{B}}$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$\text{Y}^1$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{C}1}$ ;

$\text{Y}^2$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{C}2}$ ;

$\text{Y}^3$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{C}3}$ ;

$\text{Y}^4$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{C}4}$ ;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{c1}$ - $R^{c4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН;

$R^{c1}$ - $R^{c13}$  каждый независимо представляет собой водород, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

2. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение не представляет собой 4'-фтор-1'-[3-(пиперидин-1-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]; 3-циклопропил-1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]мочевину; 1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]-3-(пропан-2-ил)мочевину; [4-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]метанол; 4'-фтор-1'-(1H-индол-5-карбонил)-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]; N-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]пиримидин-2-амин; 4'-фтор-1'-[3-(морфолин-4-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]; [3-({4'-фтор-1',2'-дигидроspиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]мочевину или соль любого из вышеперечисленного.

3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный C<sub>6-14</sub> арил.

4. Соединение по варианту осуществления 3 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил.

5. Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

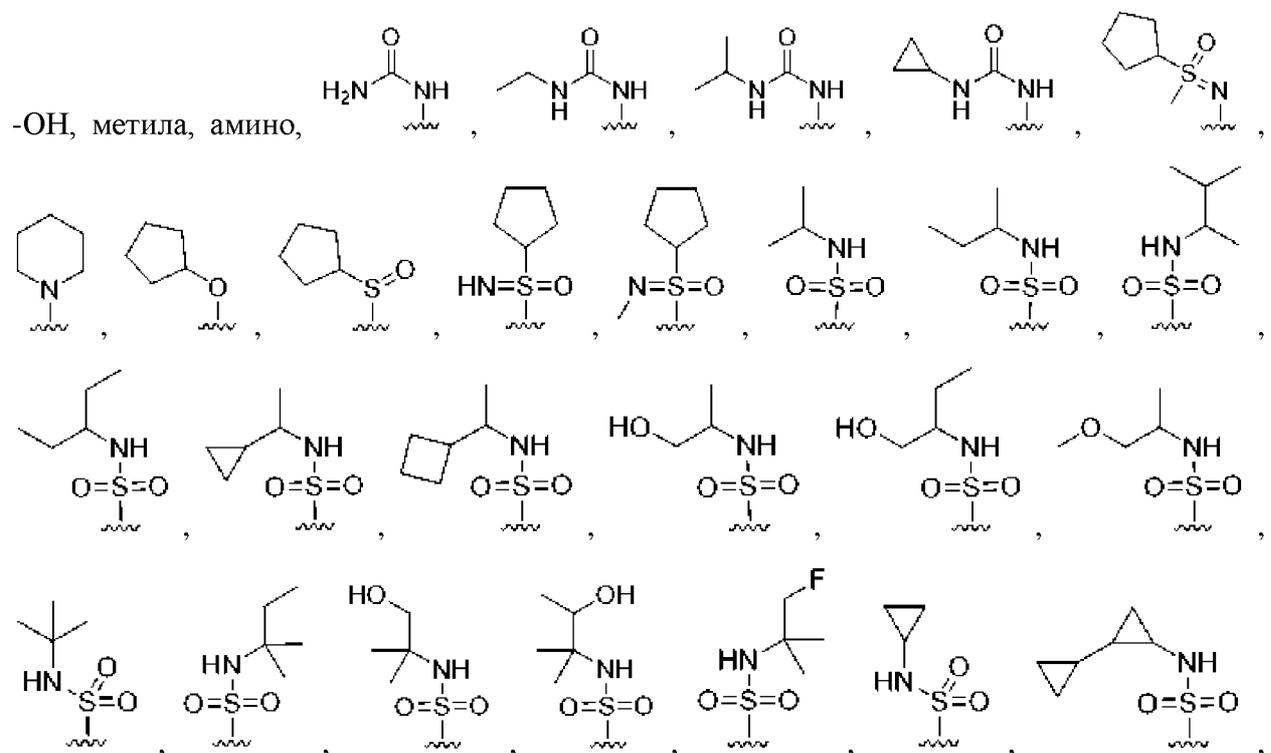
6. Соединение по варианту осуществления 5 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой индолил, индазолил, пиридинил, тиофенил, фуранил, пирозолил, пирролил, оксазолил, хроманил или хинолинил, каждый необязательно является замещенным.

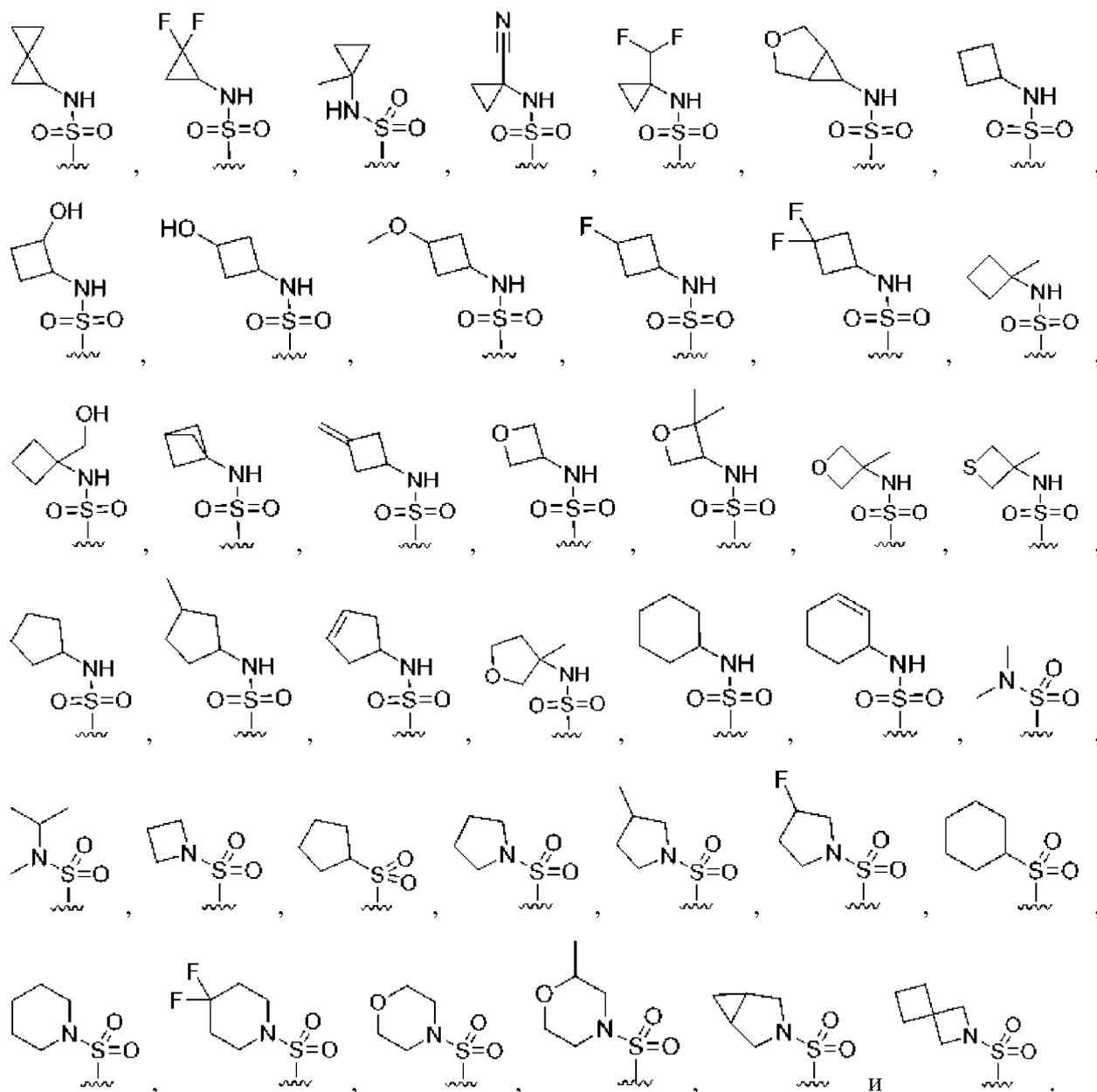
7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R<sup>a1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; R<sup>a2</sup> и R<sup>a3</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-10</sub> циклоалкил; R<sup>a4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; R<sup>a5</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; R<sup>a6</sup> и R<sup>a7</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкилом; R<sup>a8</sup> и R<sup>a9</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-10</sub> циклоалкил; R<sup>a10</sup> представляет собой C<sub>3-10</sub> циклоалкил; R<sup>a11</sup> представляет собой C<sub>3-10</sub> циклоалкил; R<sup>a12</sup>

представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a13}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a16}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила или галогена;  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; а  $R^{a19}$  и  $R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил.

8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{a14}$  и  $R^{a15}$  каждый независимо представляет собой водород;  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $-S(C_{1-6}$  алкила) и галогена;  $C_{2-6}$  алкенил;  $C_{3-10}$  циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и галогена, где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{3-10}$  циклоалкенил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $C_{1-6}$  алкилов.

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А замещено одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора,



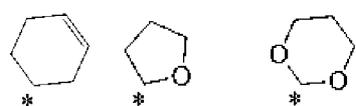


10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил.

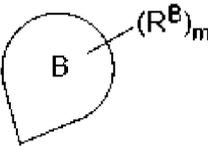
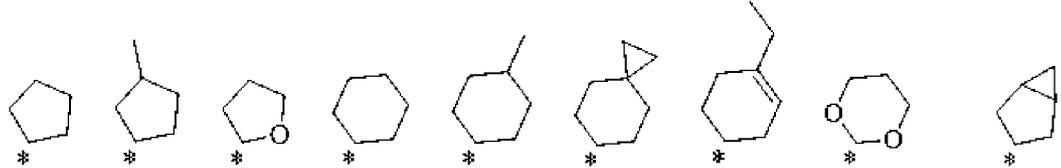
12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 или его

фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой  ,  ,



, или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I).

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 или его

фармацевтически приемлемая соль, причем  формулы (I) представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I).

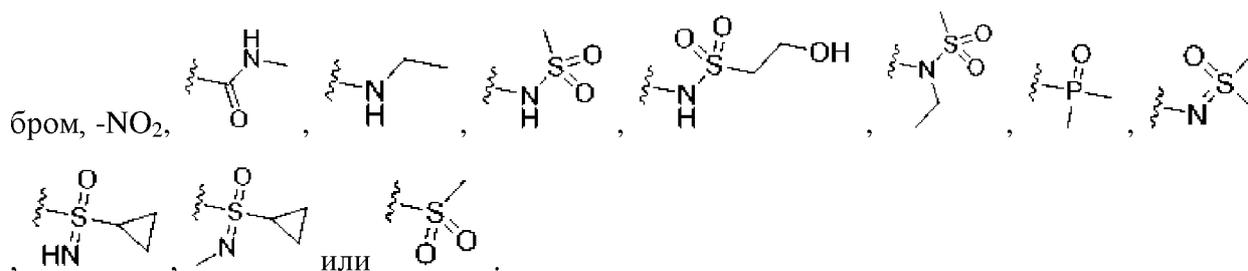
14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой N;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген или  $-NH_2$ .

18. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C2}$  представляет собой циано,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,



19. Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений из **таблицы 1**.

20. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений из **таблицы 2**.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

22. Способ ингибирования KIF18A, включающий приведение в контакт клетки с

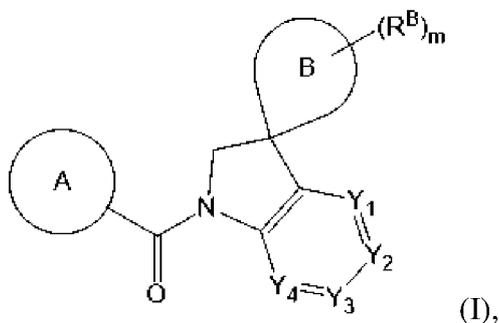
эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 21.

23. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного KIF18A, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 21.

24. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 21.

25. Способ по варианту осуществления 24, причем рак выбран из группы, состоящей из карцином, рака анального отверстия, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, тонкой кишки, аппендикса, почки, почечной лоханки, мочеточника, уротелия, печени, легкого, плевры, пищевода, головы и шеи, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, полости рта, гортани, желчевыводящих путей, желчного пузыря, яичника, яичка, половых клеток, матки, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, слюнной железы или кожи, гемопозитических опухолей лимфоидного происхождения, гемопозитических опухолей миелоидного происхождения, гемопозитических опухолей любого происхождения, миеломы, опухолей мезенхимального происхождения, включая саркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей нейроэндокринного происхождения, опухолей эндокринного происхождения, мелкоклеточных опухолей, опухолей неизвестного происхождения, других опухолей, включая ретинобластому, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, и других связанных с раком расстройств, которые являются следствием наличия или прогрессирования ракового заболевания.

26. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного

гетероциклоалкила,  $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{a6}}\text{R}^{\text{a7}}$ ,  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a8}}\text{R}^{\text{a9}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{a10}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a11}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{a12}})\text{R}^{\text{a13}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a14}}\text{R}^{\text{a15}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a16}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{a17}}\text{R}^{\text{a18}})_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a19}}\text{R}^{\text{a20}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{a21}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a22}}$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-\text{OH}$ , циано,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

$\text{R}^{\text{a1}}-\text{R}^{\text{a22}}$  каждый независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $\text{C}_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила),  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила,  $-\text{S}(\text{C}_{1-6}$  алкила),  $=\text{CR}^{\text{1a1}}\text{R}^{\text{1a2}}$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OH}$  и  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$  алкила), где  $\text{R}^{\text{1a1}}$  и  $\text{R}^{\text{1a2}}$  каждый независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $\text{C}_{5-7}$  циклоалкил,  $\text{C}_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $\text{R}^{\text{B}}$  независимо представляет собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $\text{C}_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $\text{R}^{\text{B}}$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $\text{R}^{\text{B}}$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$\text{Y}^1$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{c1}}$ ;

$\text{Y}^2$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{c2}}$ ;

$\text{Y}^3$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{c3}}$ ;

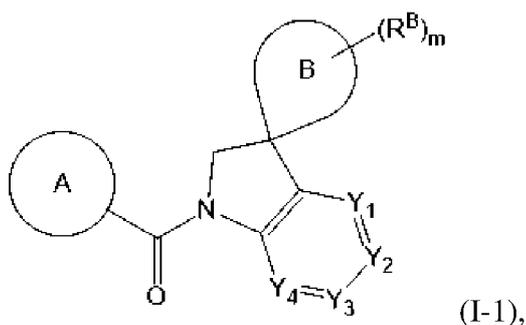
$\text{Y}^4$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{c4}}$ ;

где не более чем три из  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^2$ ,  $\text{Y}^3$  и  $\text{Y}^4$  представляют собой N;

$\text{R}^{\text{c1}}-\text{R}^{\text{c4}}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{c2}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{c4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c7}}\text{R}^{\text{c8}}$ ,  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{c10}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{c11}})\text{R}^{\text{c12}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c13}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{c14}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c15}}$  или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-\text{OH}$ ;

$\text{R}^{\text{c1}}-\text{R}^{\text{c15}}$  каждый независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил или  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-\text{OH}$ .

27. Соединение формулы (I-1)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup> и -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>;

R<sup>a1</sup>-R<sup>a20</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкил, C<sub>5-7</sub> циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>2-6</sub> алкенил; или две вицинальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования C<sub>3-10</sub> циклоалкила; или две геминальные группы R<sup>B</sup> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования C<sub>3-10</sub> циклоалкила;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Y<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>C1</sup>;

Y<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>C2</sup>;

Y<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>C3</sup>;

Y<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>C4</sup>;

где не более чем три из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> и Y<sup>4</sup> представляют собой N;

R<sup>C1</sup>-R<sup>C4</sup> каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН;

$R^{c1}$ - $R^{c13}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

28. Соединение по варианту осуществления 26 или 27 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение не представляет собой 4'-фтор-1'-[3-(пиперидин-1-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; 3-циклопропил-1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]мочевину; 1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]-3-(пропан-2-ил)мочевину; [4-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]метанол; 4'-фтор-1'-(1Н-индол-5-карбонил)-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; N-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]пиримидин-2-амин; 4'-фтор-1'-[3-(морфолин-4-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; [3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]мочевину или соль любого из вышеперечисленного.

29. Соединение по варианту осуществления 26 или 28 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-14}$  арил.

30. Соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил.

31. Соединение по варианту осуществления 26 или 28 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

32. Соединение по варианту осуществления 31 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой индолил, индазолил, пиридинил, тиофенил, фуранил, пирозолил, пирролил, оксазолил, хроманил или хинолинил, каждый необязательно является замещенным.

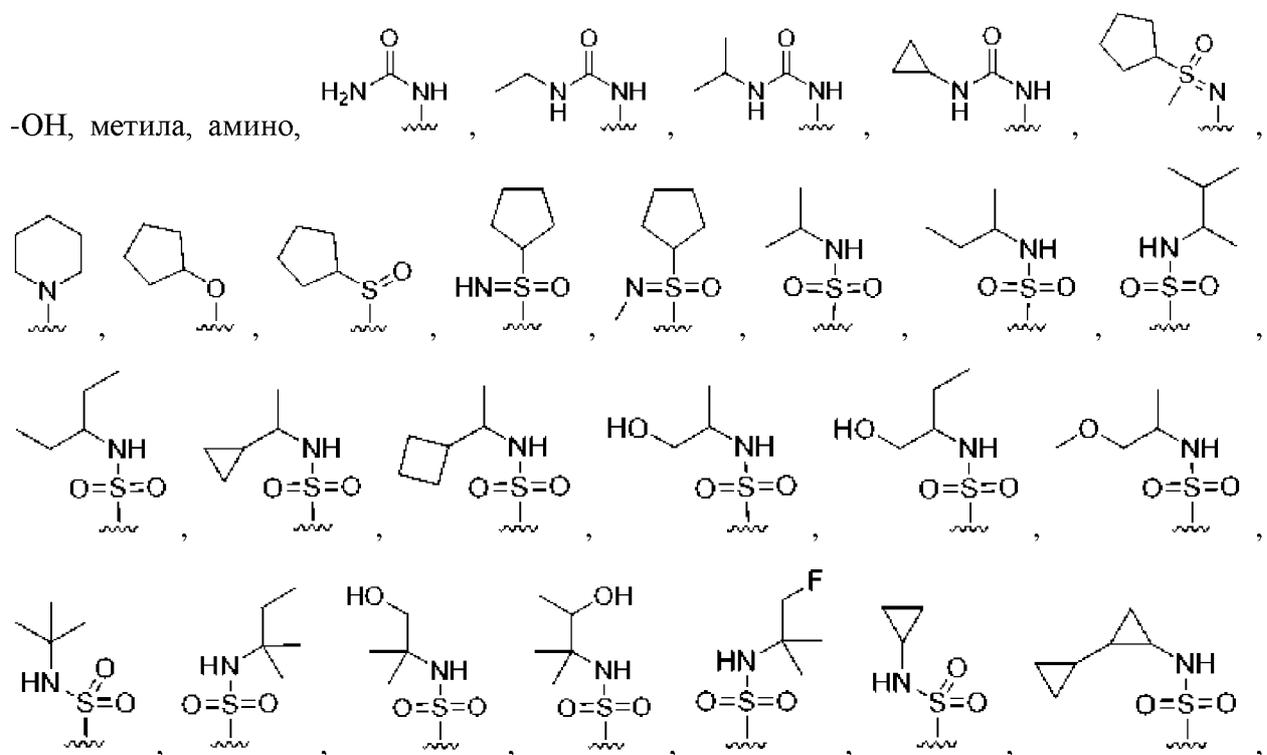
33. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-32 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{a1}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a4}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a5}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a6}$  и  $R^{a7}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилом;  $R^{a8}$  и  $R^{a9}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a10}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a11}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a12}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a13}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a16}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила или галогена;  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a19}$  и  $R^{a20}$  каждый независимо представляет

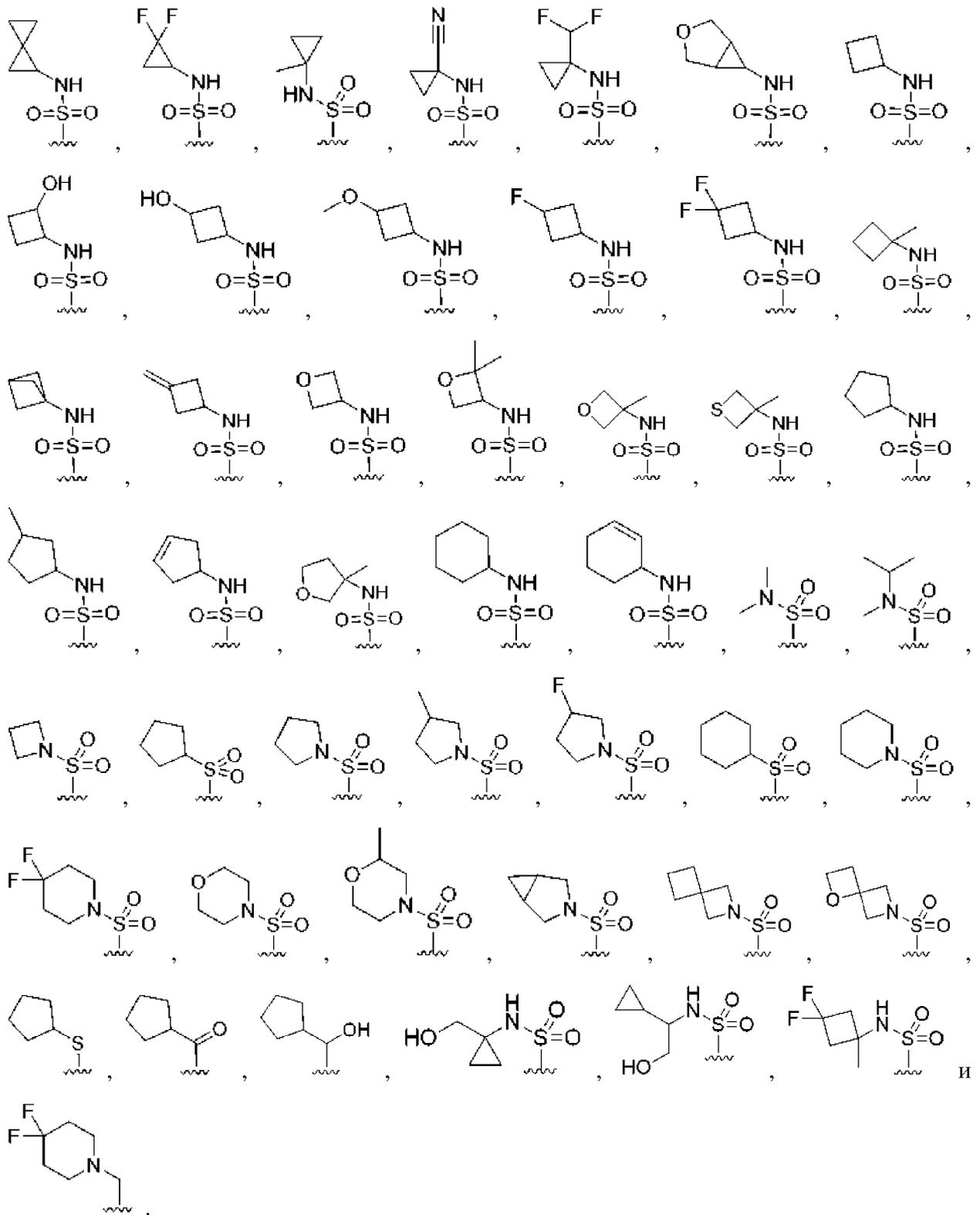
собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a21}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил; и  $R^{a22}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил.

34. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-33 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{a14}$  и  $R^{a15}$  каждый независимо представляет собой водород;  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $-S(C_{1-6}$  алкила) и галогена;  $C_{2-6}$  алкенил;  $C_{3-10}$  циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила) и галогена, где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{3-10}$  циклоалкенил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $C_{1-6}$  алкилов.

35. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-34 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{a14}$  представляет собой водород, а  $R^{a15}$  представляет собой *трет*-бутил.

36. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-35 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А замещено одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора,

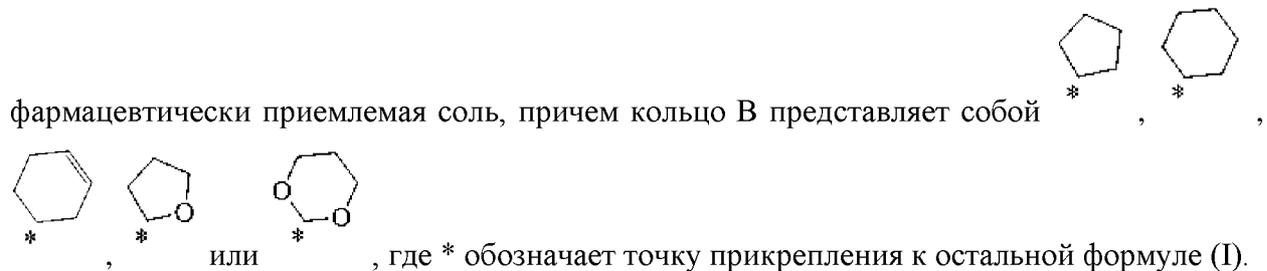




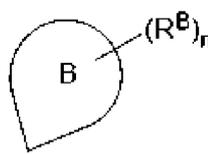
38. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-37 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил.

39. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-37 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил.

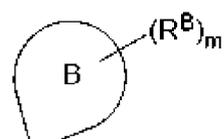
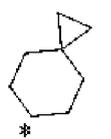
40. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-37 или его

фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I).

41. Соединение по любому из вариантов осуществления 26 и 28-37 или его

фармацевтически приемлемая соль, причем  формулы (I) представляет собой , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I).

42. Соединение по варианту осуществления 41 или его фармацевтически

приемлемая соль, причем  формулы (I) представляет собой .

43. Соединение по любому из вариантов осуществления 25 и 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

44. Соединение по варианту осуществления 43 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген или  $-NH_2$ .

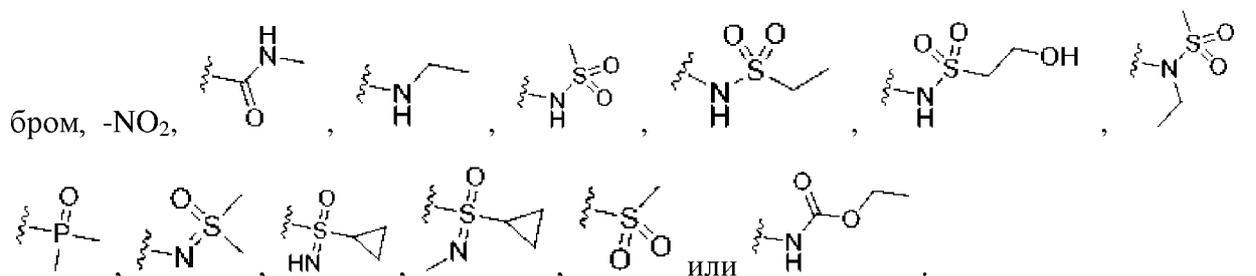
45. Соединение по варианту осуществления 43 или 44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый представляет собой водород.

46. Соединение по любому из вариантов осуществления 25 и 28-41 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой N;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

47. Соединение по любому из вариантов осуществления 25 и 28-41 или его

фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

48. Соединение по любому из вариантов осуществления 25 и 28-47 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C2}$  представляет собой циано, -OH, -CH<sub>2</sub>OH,



49. Соединение по варианту осуществления 48 или его фармацевтически



50. Соединение по варианту осуществления 26 или 28 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений из **таблицы 1**.

51. Соединение по варианту осуществления 26 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений из **таблицы 2**.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 26-51 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

53. Способ ингибирования KIF18A, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления 26-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 52.

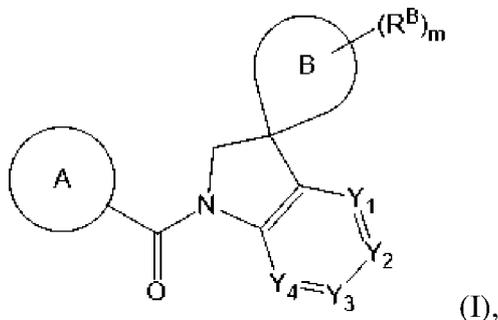
54. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного KIF18A, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 26-51 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 52.

55. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 26-51 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 52.

56. Способ по варианту осуществления 55, причем рак выбран из группы, состоящей из карцином, рака анального отверстия, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, тонкой кишки, аппендикса, почки, почечной лоханки, мочеточника,

уротелия, печени, легкого, плевры, пищевода, головы и шеи, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, полости рта, гортани, желчевыводящих путей, желчного пузыря, яичника, яичка, половых клеток, матки, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, слюнной железы или кожи, гемопозитических опухолей лимфоидного происхождения, гемопозитических опухолей миелоидного происхождения, гемопозитических опухолей любого происхождения, миеломы, опухолей мезенхимального происхождения, включая саркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей нейроэндокринного происхождения, опухолей эндокринного происхождения, мелкоклеточных опухолей, опухолей неизвестного происхождения, других опухолей, включая ретинобластому, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, и других связанных с раком расстройств, которые являются следствием наличия или прогрессирования ракового заболевания.

57. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила,  $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$ ,  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ,  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$  и  $C_{1-6}$  алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

$R^{a1}-R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

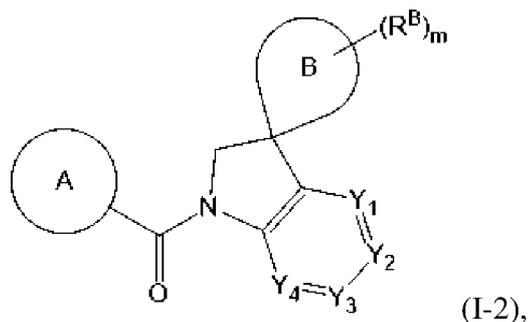
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -NR<sup>c16</sup>S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>c17</sup>C(O)R<sup>c18</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH;

$R^{C1}-R^{C18}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH.

58. Соединение формулы (I-2)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH,  $C_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup> и  $C_{1-6}$  алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -OH, циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим

количеством галогенов;

$R^{a1}-R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O( $C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, -S( $C_{1-6}$  алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O( $C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или CR<sup>c1</sup>;

$Y^2$  представляет собой N или CR<sup>c2</sup>;

$Y^3$  представляет собой N или CR<sup>c3</sup>;

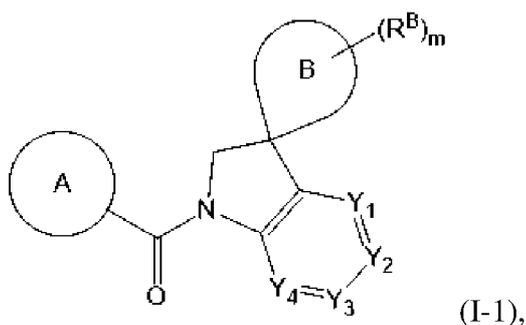
$Y^4$  представляет собой N или CR<sup>c4</sup>;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{c1}-R^{c4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН;

$R^{c1}-R^{c15}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

59. Соединение формулы (I-1)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила,  $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$  и  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ;

$R^{a1}-R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ ;

$R^{c1}$ - $R^{c13}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

60. Соединение по варианту осуществления 57 или 58 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение не представляет собой 4'-фтор-1'-[3-(пиперидин-1-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; 3-циклопропил-1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]мочевину; 1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]-3-(пропан-2-ил)мочевину; [4-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]метанол; 4'-фтор-1'-(1Н-индол-5-карбонил)-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; N-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]пиримидин-2-амин; 4'-фтор-1'-[3-(морфолин-4-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; [3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил}карбонил)фенил]мочевину или соль любого из вышеперечисленного.

61. Соединение по варианту осуществления 57 или 60 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-14}$  арил.

62. Соединение по варианту осуществления 61 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил.

63. Соединение по варианту осуществления 57 или 60 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

64. Соединение по варианту осуществления 63 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой индолил, индазолил, пиридинил, тиофенил, фуранил, пирозолил, пирролил, оксазолил, хроманил или хинолинил, каждый необязательно является замещенным.

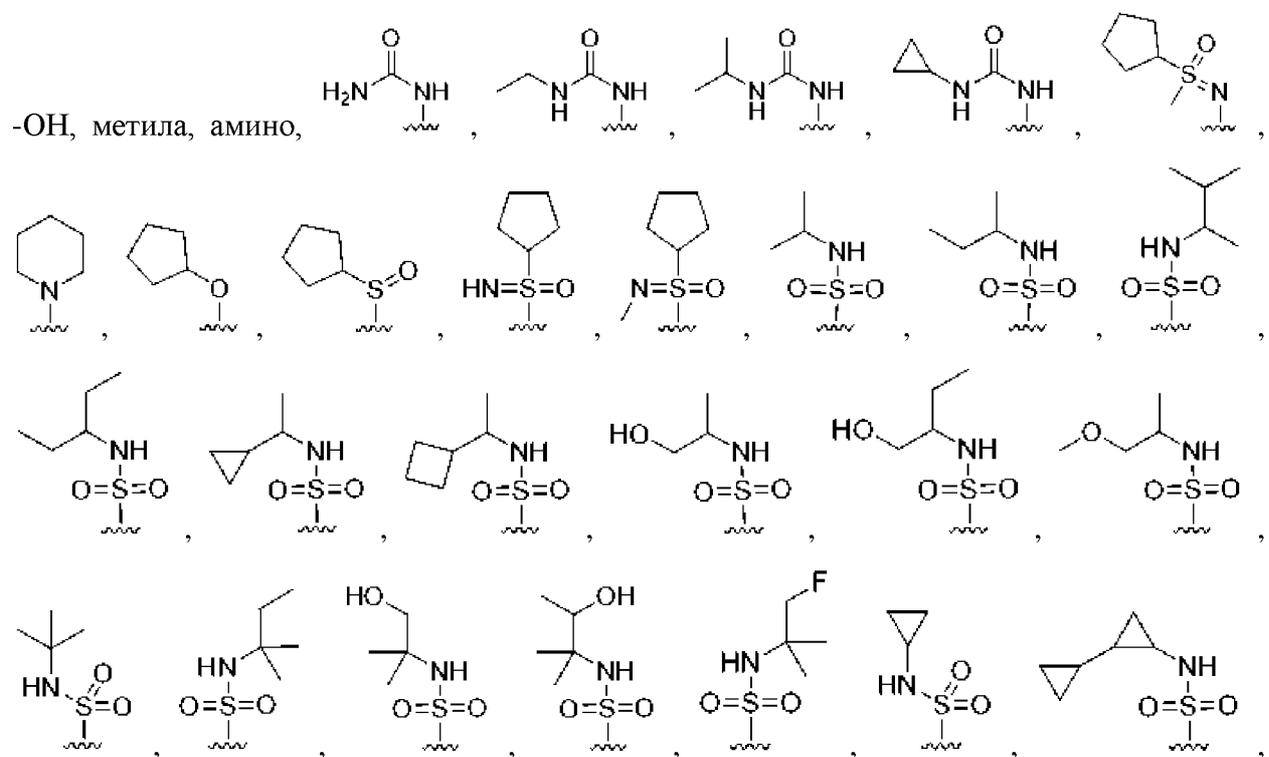
65. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-64 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{a1}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a4}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a5}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a6}$  и  $R^{a7}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилом;  $R^{a8}$  и  $R^{a9}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a10}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a11}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a12}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a13}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a16}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила или галогена;  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a19}$  и  $R^{a20}$  каждый независимо представляет

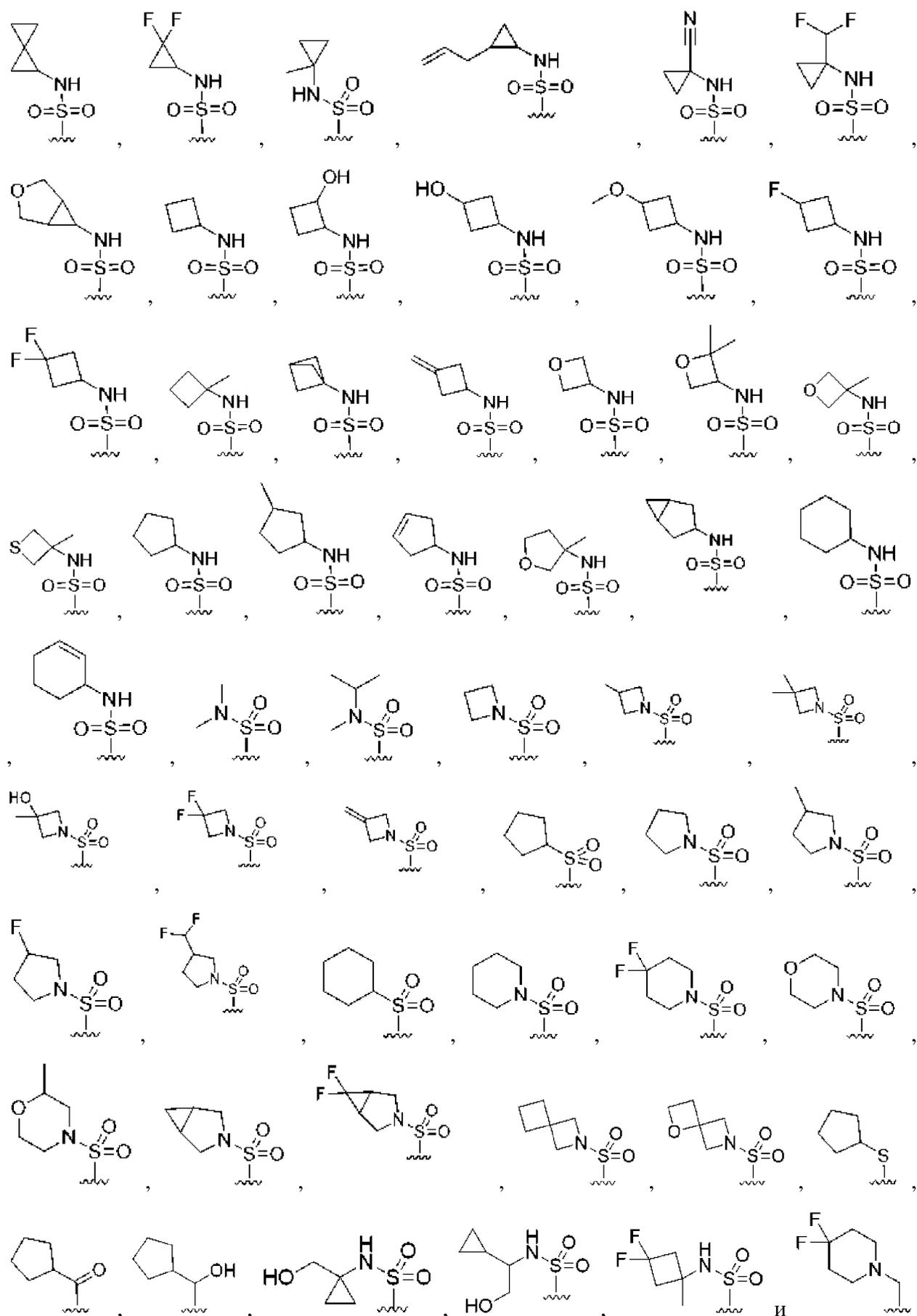
собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-10</sub> циклоалкил; R<sup>a21</sup> представляет собой C<sub>3-10</sub> циклоалкил; и R<sup>a22</sup> представляет собой C<sub>3-10</sub> циклоалкил.

66. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-65 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R<sup>a14</sup> и R<sup>a15</sup> каждый независимо представляет собой водород; C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), -S(C<sub>1-6</sub> алкила) и галогена; C<sub>2-6</sub> алкенил; C<sub>3-10</sub> циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила) и галогена, где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>3-10</sub> циклоалкенил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством C<sub>1-6</sub> алкилов.

67. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-66 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R<sup>a14</sup> представляет собой водород, а R<sup>a15</sup> представляет собой *трет*-бутил.

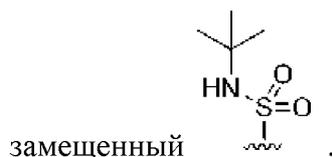
68. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-67 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А замещено одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора,





69. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-68 или его

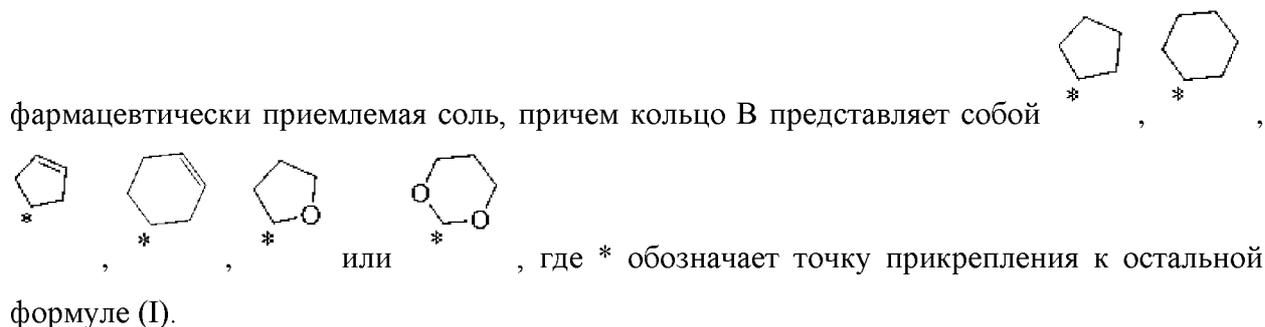
фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо А представляет собой фенил,



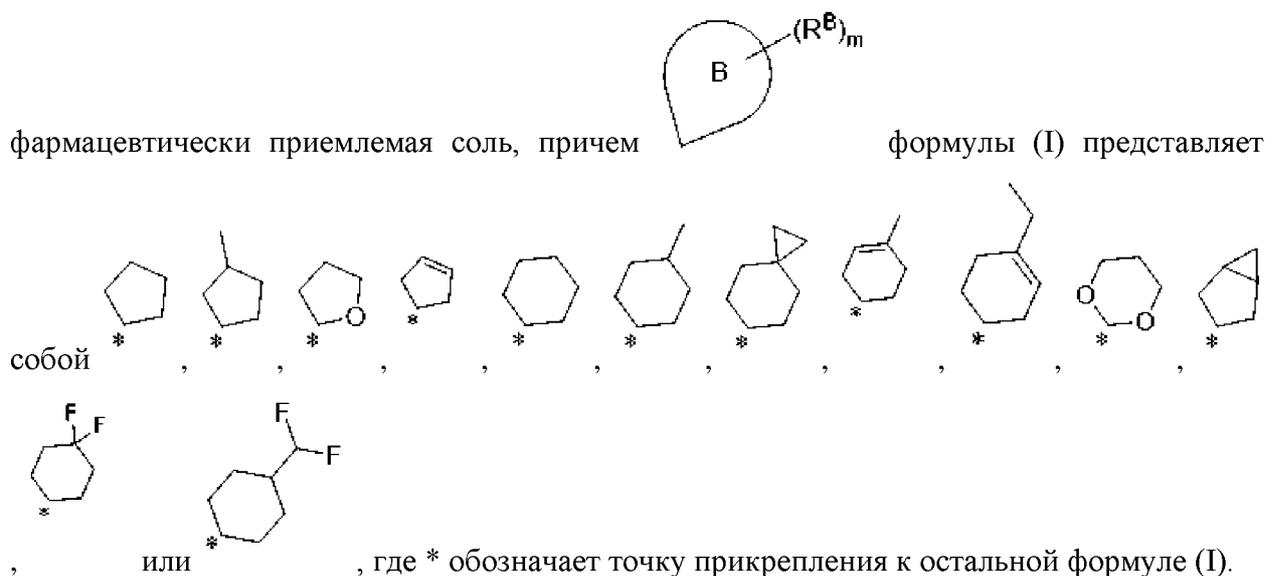
70. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-69 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкил.

71. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-69 или его фармацевтически приемлемая соль, причем кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил.

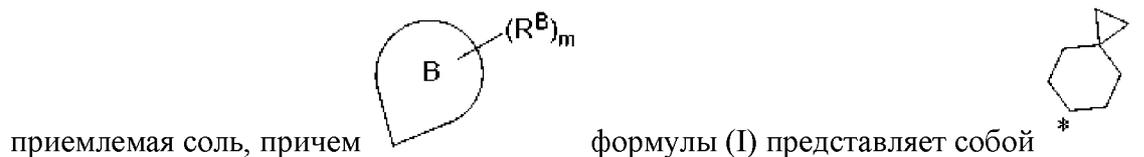
72. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-69 или его



73. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-69 или его



74. Соединение по варианту осуществления 73 или его фармацевтически



75. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-74 или его фармацевтически приемлемая соль, причем Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>C1</sup>; Y<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>C2</sup>; Y<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>C3</sup>; а Y<sup>4</sup> представляет собой CR<sup>C4</sup>.

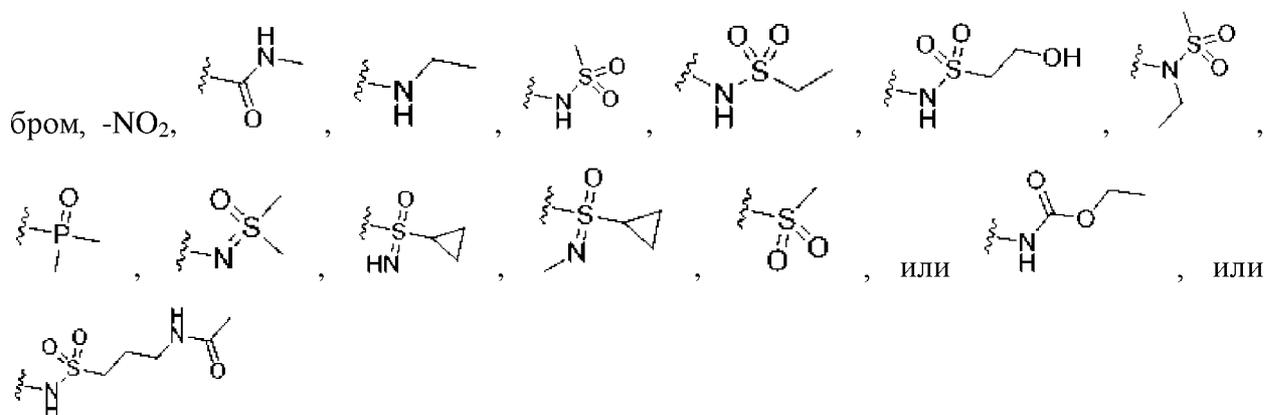
76. Соединение по варианту осуществления 75 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген или  $-NH_2$ .

77. Соединение по варианту осуществления 75 или 76 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый представляет собой водород.

78. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-74 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой N;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

79. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-74 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

80. Соединение по любому из вариантов осуществления 57 и 60-79 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $R^{C2}$  представляет собой циано,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,



81. Соединение по варианту осуществления 80 или его фармацевтически

приемлемая соль, причем  $R^{C2}$  представляет собой

82. Соединение по варианту осуществления 57 или 60 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений из **таблицы 1**.

83. Соединение по варианту осуществления 57 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из соединений из **таблицы 2**.

84. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 57-83 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

85. Способ ингибирования KIF18A, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления 57-83 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 84.

86. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного KIF18A, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 57-83 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 84.

87. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 57-83 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по варианту осуществления 84.

88. Способ по варианту осуществления 87, причем рак выбран из группы, состоящей из карцином, рака анального отверстия, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, тонкой кишки, аппендикса, почки, почечной лоханки, мочеточника, уротелия, печени, легкого, плевры, пищевода, головы и шеи, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, полости рта, гортани, желчевыводящих путей, желчного пузыря, яичника, яичка, половых клеток, матки, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, слюнной железы или кожи, гемопоэтических опухолей лимфоидного происхождения, гемопоэтических опухолей миелоидного происхождения, гемопоэтических опухолей любого происхождения, миеломы, опухолей мезенхимального происхождения, включая саркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей нейроэндокринного происхождения, опухолей эндокринного происхождения, мелкоклеточных опухолей, опухолей неизвестного происхождения, других опухолей, включая ретинобластому, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, и других связанных с раком расстройств, которые являются следствием наличия или прогрессирования ракового заболевания.

#### ПРИМЕРЫ

[146] Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения предложенных в настоящем документе композиций, применений и способов. Соединения получают с помощью общих способов, описанных выше.

Сокращения:

БСА: бычий сывороточный альбумин

DAST: трифторид диаминосеры

dba: дибензилиденацетон

ДМФА: диметилформамид

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

МС ИЭР: масс-спектрометрия с электрораспылением

NATU: 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат

НОВТ: 1-гидроксibenзотриазол

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

IC<sub>50</sub>: 50% ингибирующая концентрация

LDA: диизопропиламид лития

mCPBA: мета-хлорпероксибензойная кислота

MsCl: метансульфонилхлорид

MTBE: метил-трет-бутиловый эфир

NCS: N-хлорсукцинимид

NCI: N-иодсукцинимид

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

PE: петролейный эфир

ТГФ: тетрагидрофуран

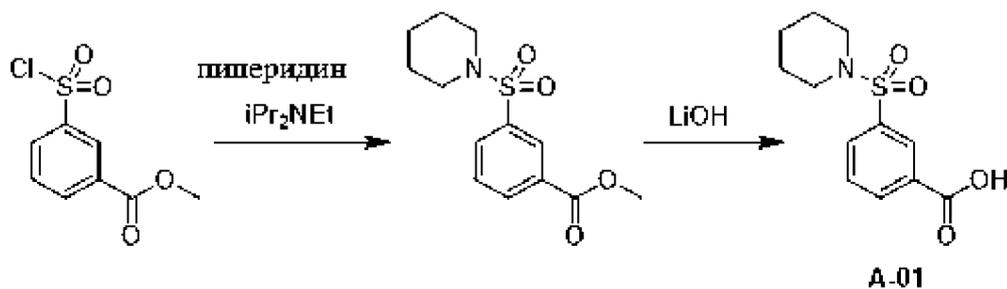
ТФУ: трифторуксусная кислота

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Xrphos Pd G4: дициклогексил-[2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфоний; метансульфоновая кислота; N-метил-2-фениланилин; палладий (CAS: 1599466-81-5)

Синтез промежуточных соединений

Синтез 3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты (A-01)



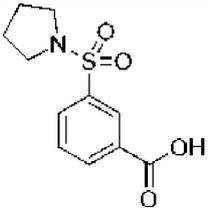
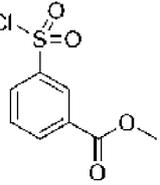
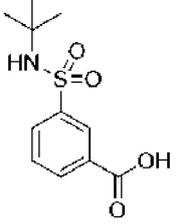
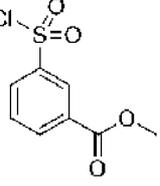
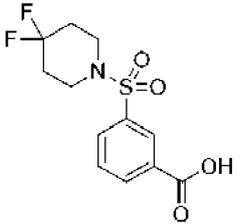
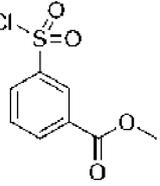
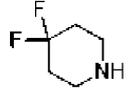
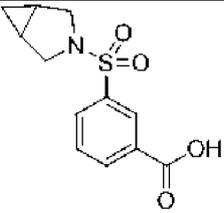
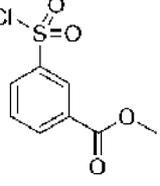
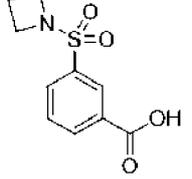
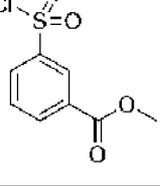
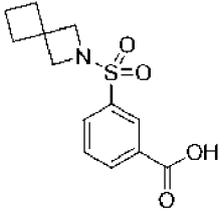
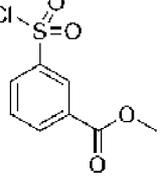
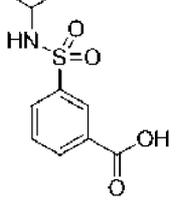
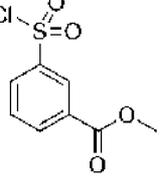
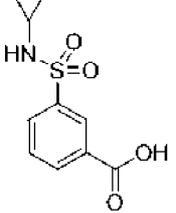
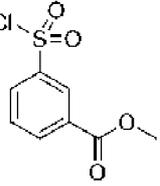
[147] **Стадия 1.** Смесь пиперидина (0,25 мл, 2,6 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 мл), iPr<sub>2</sub>NEt (1,3 мл, 7,7 ммоль) и метил-3-хлорсульфонилбензоата (900 мг, 3,84 ммоль, 1,5 экв.) перемешивали в течение 2 ч, концентрировали, выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением метил-3-(1-пиперидилсульфонил)бензоата (0,95 г).

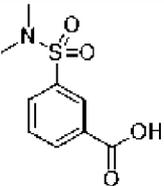
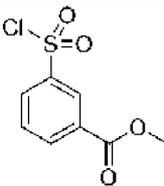
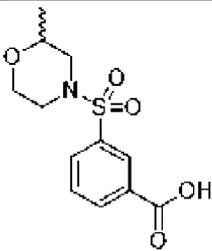
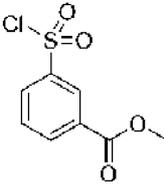
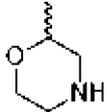
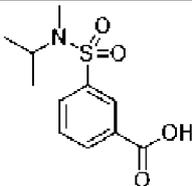
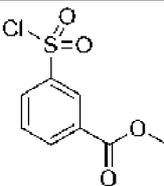
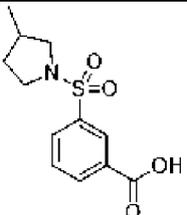
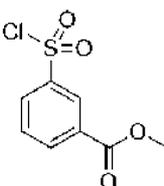
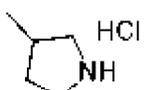
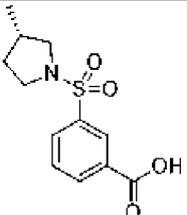
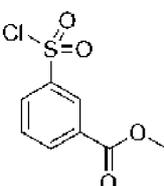
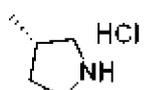
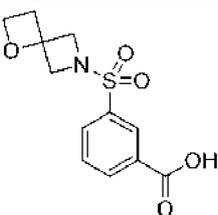
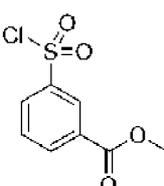
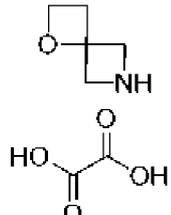
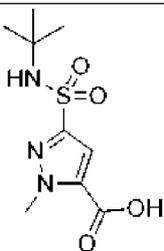
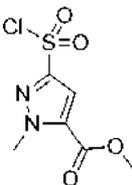
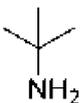
[148] **Стадия 2.** Смесь метил-3-(1-пиперидилсульфонил)бензоата (0,90 г, 3,2 ммоль), ТГФ (6,0 мл), H<sub>2</sub>O (2,0 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (0,67 г, 16 ммоль) перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали. Смесь обрабатывали HCl (4N), чтобы довести pH до 3, выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 3-(1-пиперидилсульфонил)бензойной кислоты (**A-01**, 0,72 г). МС (ИЭР): m/z: 270,0 (M+H)<sup>+</sup>.

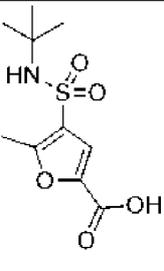
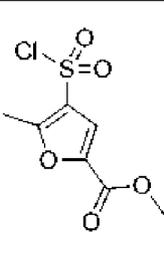
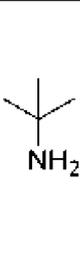
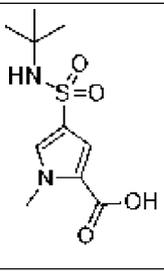
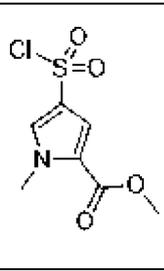
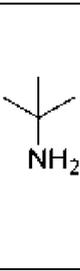
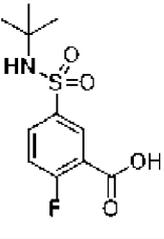
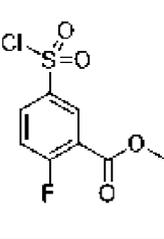
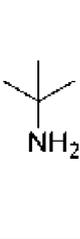
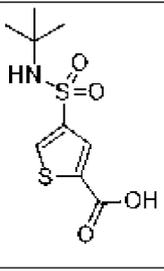
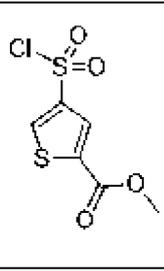
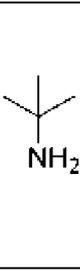
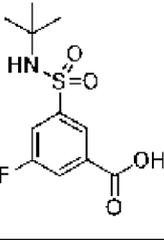
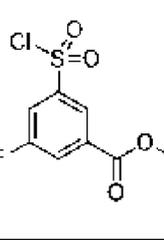
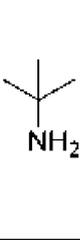
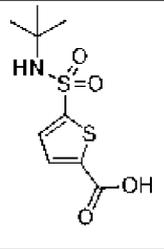
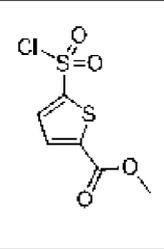
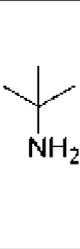
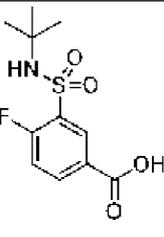
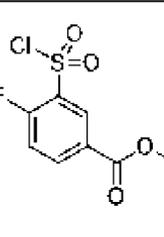
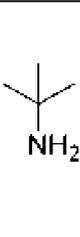
[149] Соединения в **таблице 3** получали аналогичным образом, что и **A-01**, из указанного сульфонилхлорида и амина.

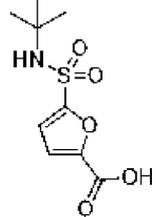
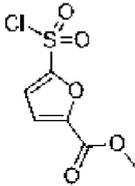
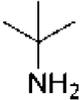
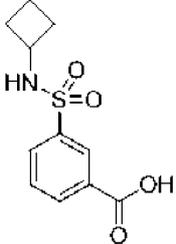
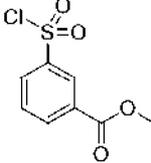
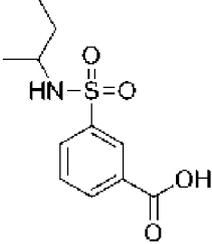
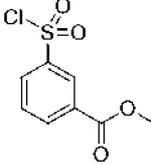
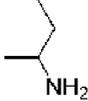
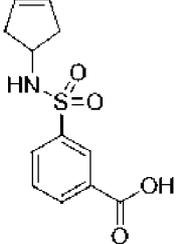
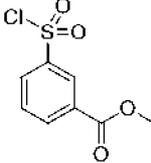
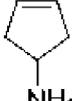
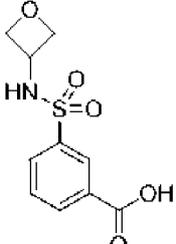
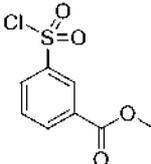
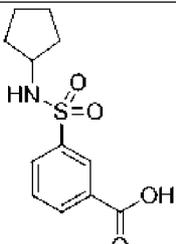
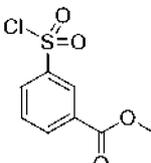
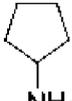
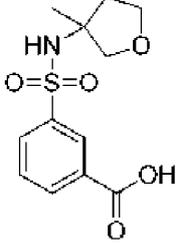
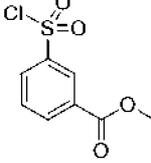
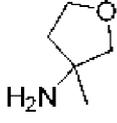
Таблица 3

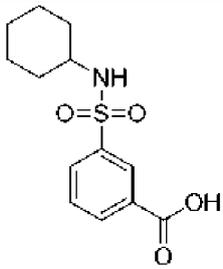
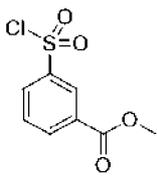
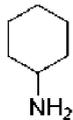
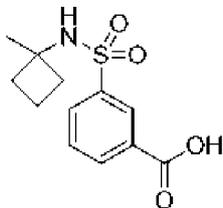
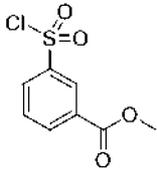
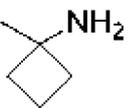
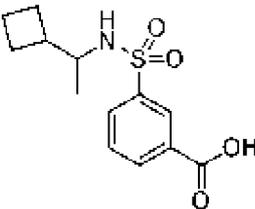
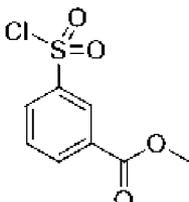
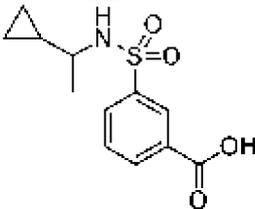
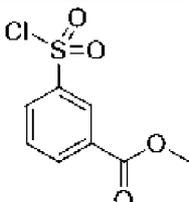
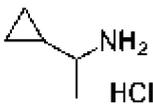
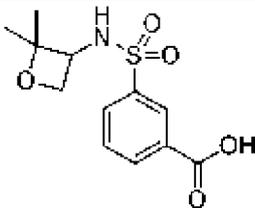
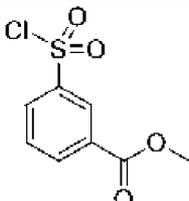
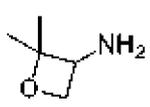
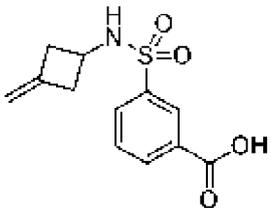
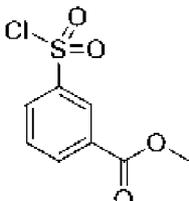
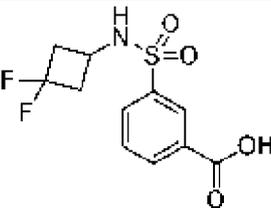
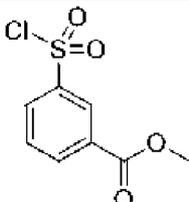
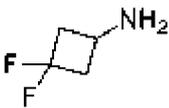
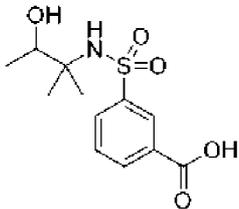
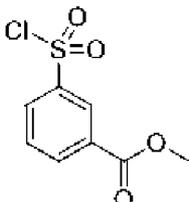
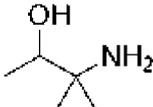
4	Структура	Сульфонилхлорид	Амин
---	-----------	-----------------	------

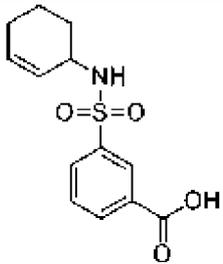
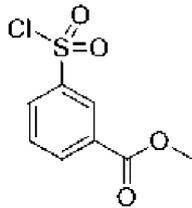
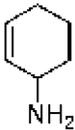
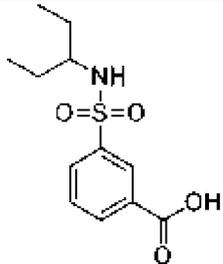
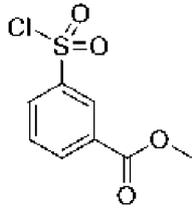
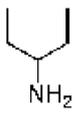
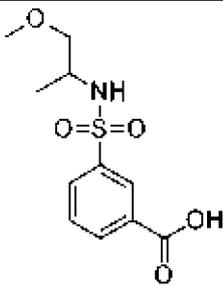
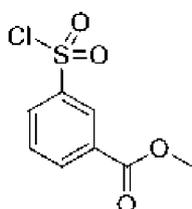
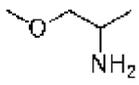
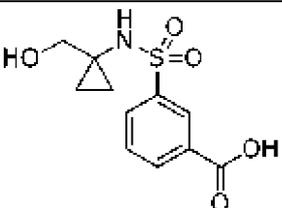
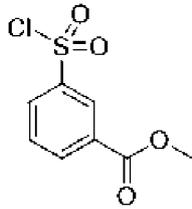
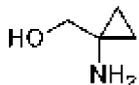
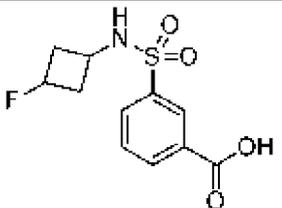
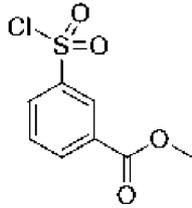
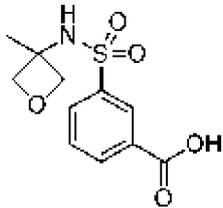
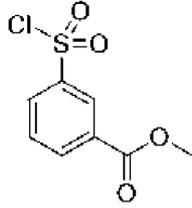
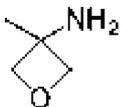
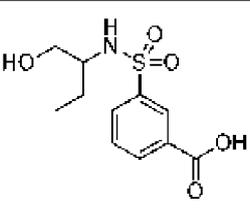
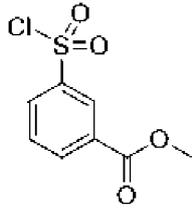
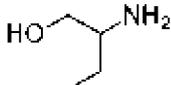
A-02			
A-03			
A-04			
A-05			
A-06			
A-07			
A-08			
A-09			

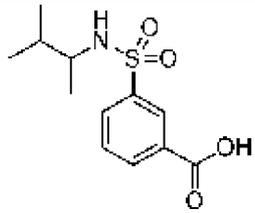
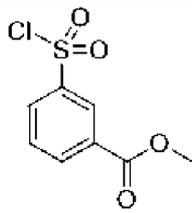
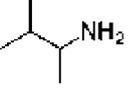
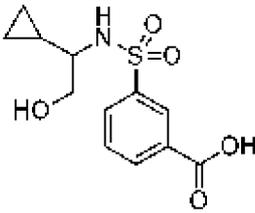
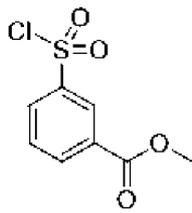
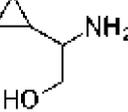
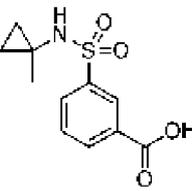
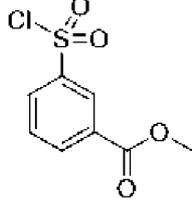
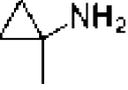
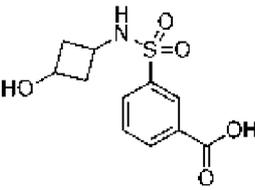
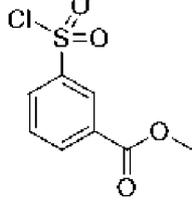
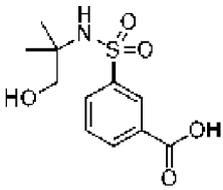
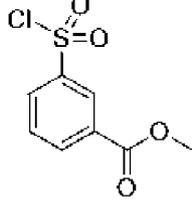
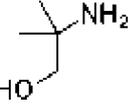
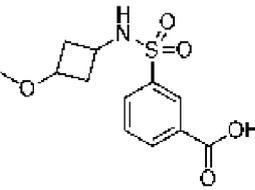
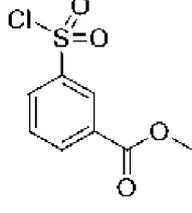
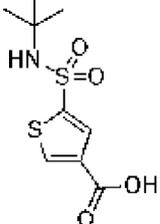
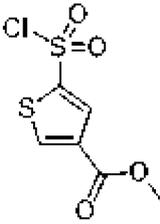
A-10			
A-11			
A-12			
A-13			
(S)-A-13			
A-14			
A-15			

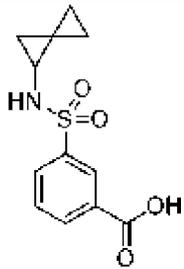
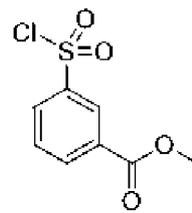
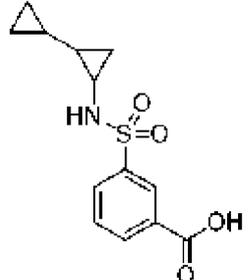
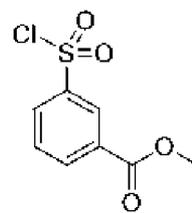
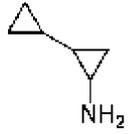
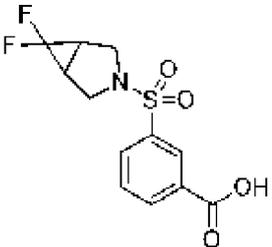
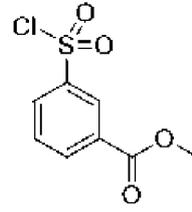
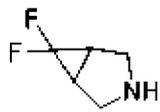
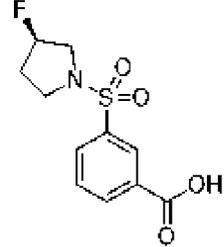
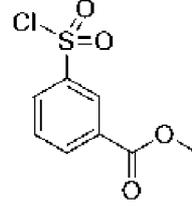
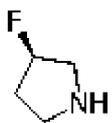
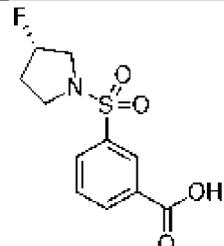
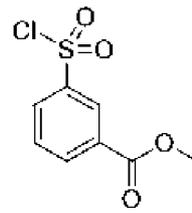
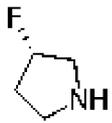
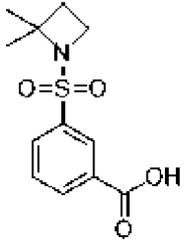
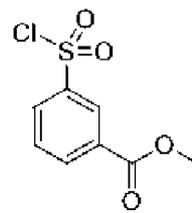
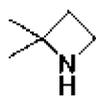
A-16			
A-17			
A-18			
A-19			
A-20			
A-21			
A-22			

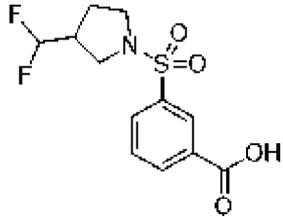
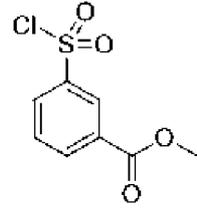
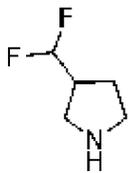
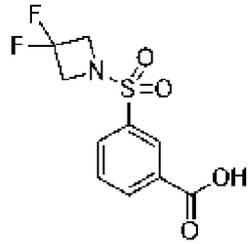
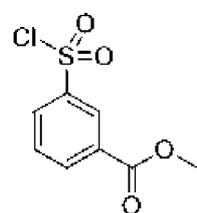
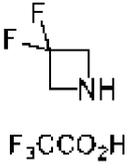
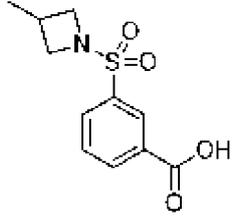
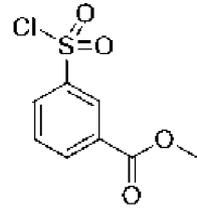
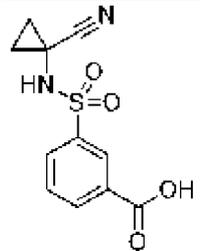
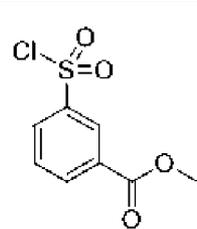
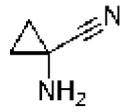
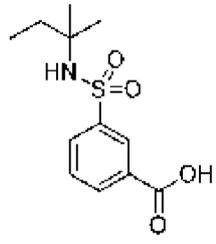
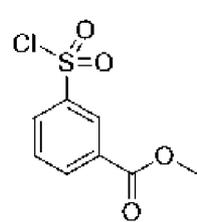
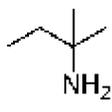
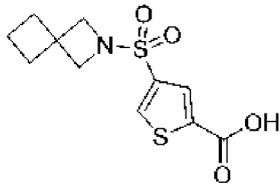
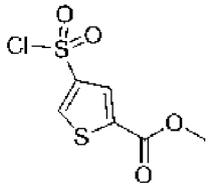
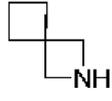
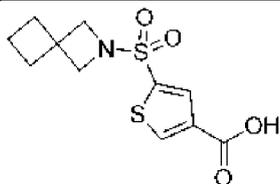
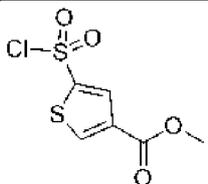
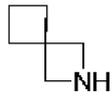
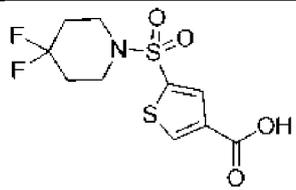
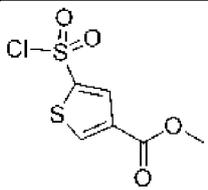
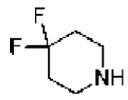
A-23			
A-24			
A-25			
A-26			
A-27			
A-28			
A-29			

A-30			
A-31			
A-32			
A-33			
A-34			
A-35			
A-36			
A-37			

A-38			
A-39			
A-40			
A-41			
A-42			
A-43			
A-44			

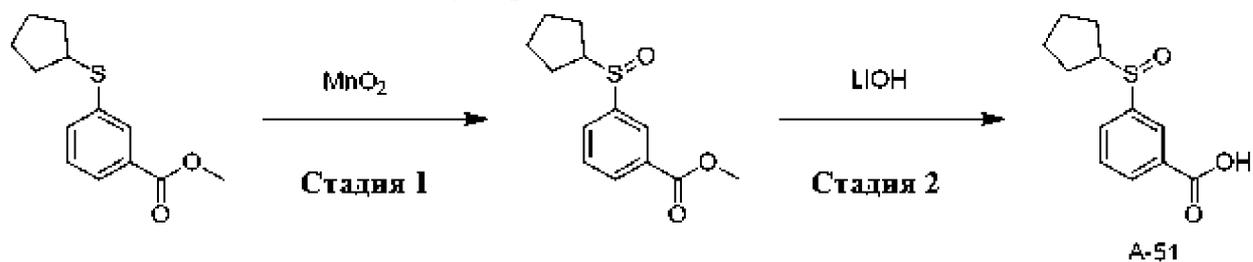
A-45			
A-46			
A-47			
A-48			
A-49			
A-50			
A-55			

<b>A-56</b>			
<b>A-57</b>			
<b>A-58</b>			
<b>(R)-A-59</b>			
<b>(S)-A-59</b>			
<b>A-60</b>			

A-61			
A-62			 F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H
A-63			
A-64			
A-65			
A-66			
A-67			
A-68			

A-69			
A-70			
A-71			 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
A-73			
A-74			 F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H
A-80			
A-81			

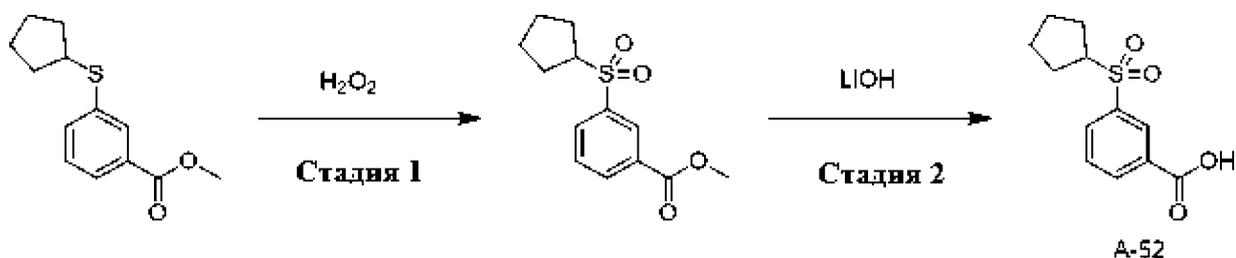
Синтез 3-(циклопентилсульфинил)бензойной кислоты (A-51)



[150] **Стадия 1.** Смесь метил-3-циклопентилсульфанилбензоата (0,50 г, 2,1 ммоль),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) и  $\text{MnO}_2$  (0,37 г, 4,2 ммоль) перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл x 3), а экстракты объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) с получением метил-3-циклопентилсульфинилбензоата (0,52 г)

[151] **Стадия 2.** Смесь метил-3-циклопентилсульфинилбензоата (0,50 г, 2,0 ммоль), ТГФ (10 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и  $\text{LiOH}$  (95 мг, 4,0 ммоль) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, а затем концентрировали. pH довели до 3 с помощью 2М  $\text{HCl}$  и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл x 3). Объединенные экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 3-циклопентилсульфинилбензойной кислоты (**A-51**, 83 мг).

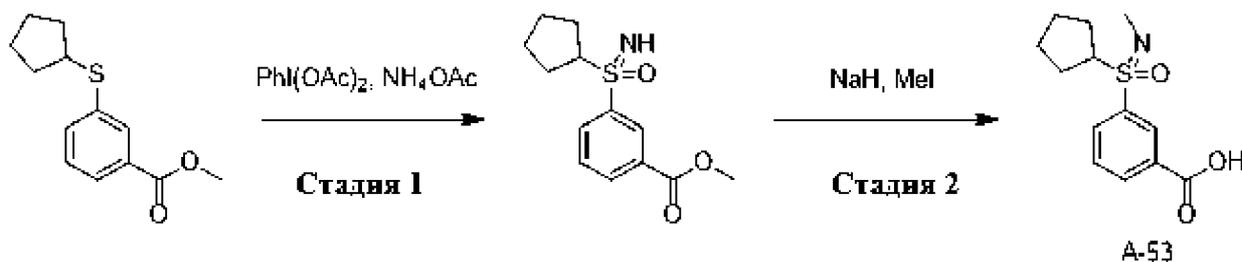
### Синтез 3-(циклопентилсульфонил)бензойной кислоты (**A-52**)



[152] **Стадия 1.** К смеси метил-3-циклопентилсульфанилбензоата (0,50 г, 2,1 ммоль) в  $\text{HOAc}$  (3,0 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%, 1,2 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течении 12 ч, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл x 3). Экстракты объединяли, промывали насыщенным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл x 3), и водным  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 мл x 3), и соевым раствором (30 мл). Экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением метил-3-циклопентилсульфонилбензоата (260 мг).

[153] **Стадия 2.** Смесь метил-3-циклопентилсульфонилбензоата (0,28 г, 1,0 ммоль), ТГФ (5,0 мл)  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и  $\text{LiOH}$  (50 мг, 2,1 ммоль) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (10 мл x 2). pH водной фазы довели до 3 с помощью  $\text{HCl}$  и ее экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3x20 мл). Экстракты объединяли, промывали 20 мл солевого раствора, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 3-(N-метилциклопентансульфонимидоил)бензойной кислоты (0,29 г).

### Синтез 3-(N-метилциклопентансульфонимидоил)бензойной кислоты (**A-53**)

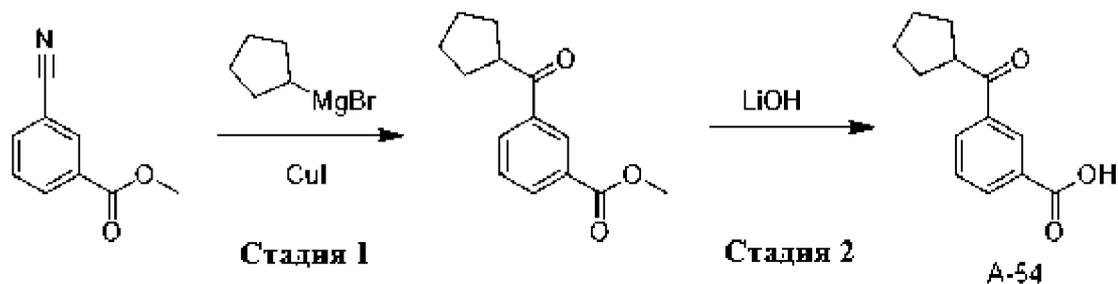


[154] **Стадия 1.** К смеси метил-3-циклопентилсульфанилбензоата (0,85 г, 3,6

ммоль), EtOH (2 мл) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (3,5 г, 11 ммоль) добавляли NH<sub>4</sub>OAc (1,1 г, 14 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, концентрировали, объединяли с H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил-3-(циклопентилсульфонимидоил)бензоата (0,50 г).

[155] **Стадия 2.** К 0°C смеси метил-3-(циклопентилсульфонимидоил)бензоата (0,25 г, 0,94 ммоль) и ДМФА (2 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 45 мг, 1,1). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и добавляли MeI (64 мкл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, выливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением 3-(S-циклопентил-N-метилсульфонимидоил)бензойной кислоты (A-53, 0,25 г).

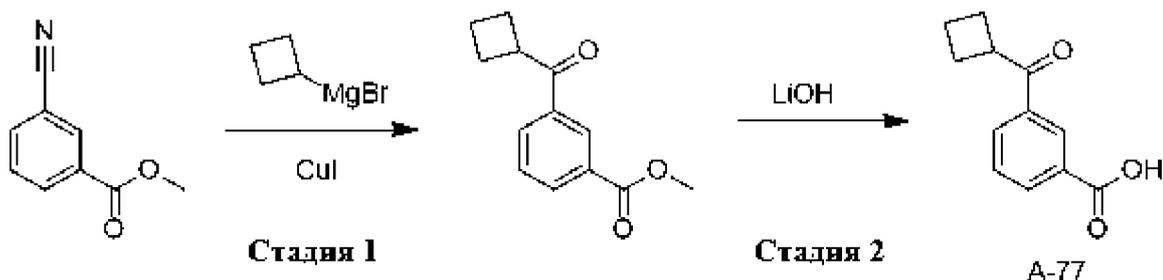
#### Синтез 3-(циклопентанкарбонил)бензойной кислоты (A-54)



[156] **Стадия 1.** К -50°C смеси метил-3-цианобензоата (1,0 г, 6,2 ммоль), CuI (0,37 г, 1,9 ммоль) и ТГФ (30 мл) медленно добавляли циклопентилмагнийбромид (1 М в ТГФ, 24 мл, 24 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 5 ч, затем при 20°C в течение 1 ч и добавляли насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) при 0°C. Добавляли EtOAc (20 мл) и слои разделяли. Водную промывку экстрагировали EtOAc (10 мл), а экстракты объединяли, промывали солевым раствором (15 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-3-(циклопентанкарбонил)бензоата (0,22 г).

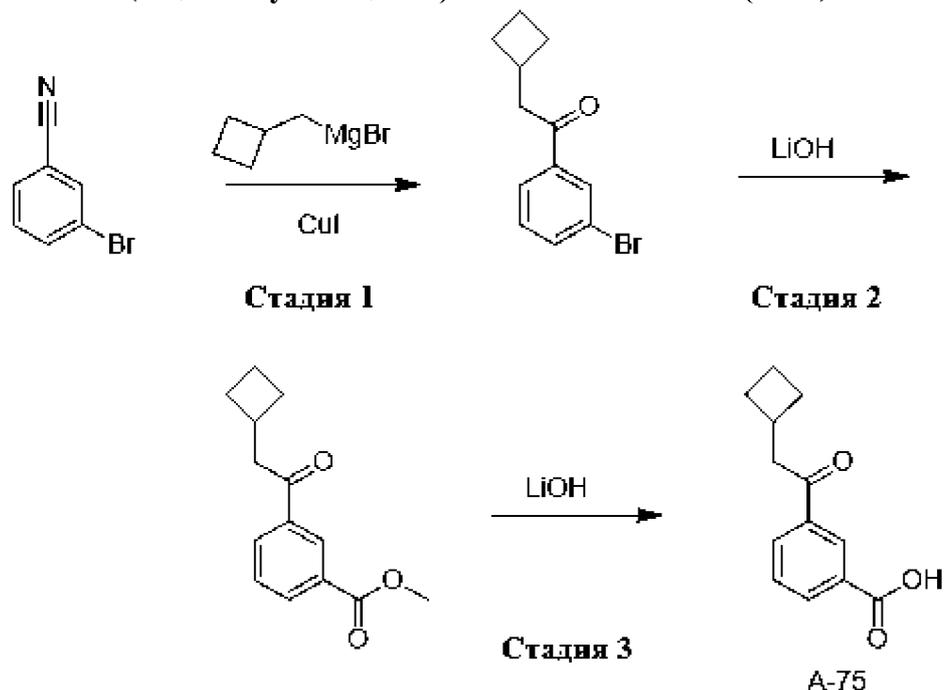
[157] **Стадия 2.** Дегазированную смесь метил-3-(циклопентанкарбонил)бензоата (0,22 г, 0,95 ммоль), LiOH (0,11 г, 4,7 ммоль), ТГФ (0,9 мл), H<sub>2</sub>O (0,3 мл) перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали, объединяли с H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали МТВЕ (2 мл). pH водной фазы доводили до 2-3 с помощью 2N HCl. Полученный осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением 3-(циклопентанкарбонил)бензойной кислоты (A-54, 120 мг).

#### Синтез 3-(циклобутанкарбонил)бензойной кислоты (A-77)



[158] 3-(циклобутанкарбонил)бензойную кислоту получали из метил-3-цианобензоата и циклобутанмагнийбромид аналогичным образом, что и A-54.

#### Синтез 3-(2-циклобутилацетил)бензойной кислоты (A-75)

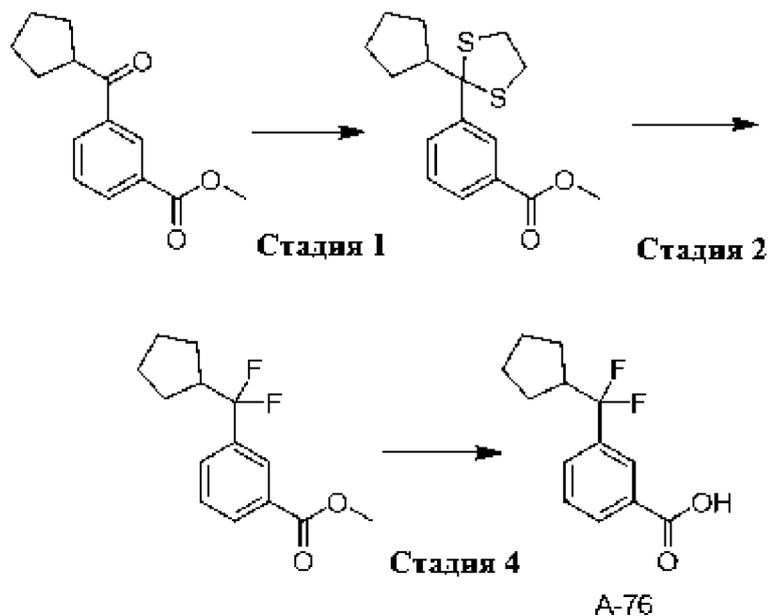


[159] **Стадия 1.** К смеси 3-бромбензонитрила (2,0 г, 11 ммоль) и ТГФ (10 мл) при  $-50^{\circ}\text{C}$  добавляли CuI (2,1 г, 11 ммоль) и бром(циклобутилметил)магний (1 М, 13,2 мл). Смесь перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч, затем при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_4$ , концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в PE) с получением 1-(3-бромфенил)-2-циклобутилэтан-1-она (1,3 г).

[160] **Стадия 2.** Смесь 1-(3-бромфенил)-2-циклобутилэтан-1-она (1,1 г, 4,4 ммоль), MeOH (4 мл), ДМФА (16 мл),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,8 мл, 13 ммоль), 3-дифенилфосфанилпропил-(дифенил)фосфана (0,36 г, 0,87 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,20 г, 0,87 ммоль) перемешивали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм). Смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в PE) с получением метил-3-(2-циклобутилацетил)бензоата (0,80 г).

[161] **Стадия 3.** Смесь метил-3-(2-циклобутилацетил)бензоата (0,50 г, 2,2 ммоль), ТГФ (0,6 мл) H<sub>2</sub>O (0,2 мл) и LiOH (0,16 г, 6,7 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали для удаления ТГФ и добавляли HCl (0,5 М, 5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-(2-циклобутилацетил)бензойной кислоты (0,36 г, чистота 46%).

**Синтез 3-(циклопентилдиформетил)бензоата (А-76)**



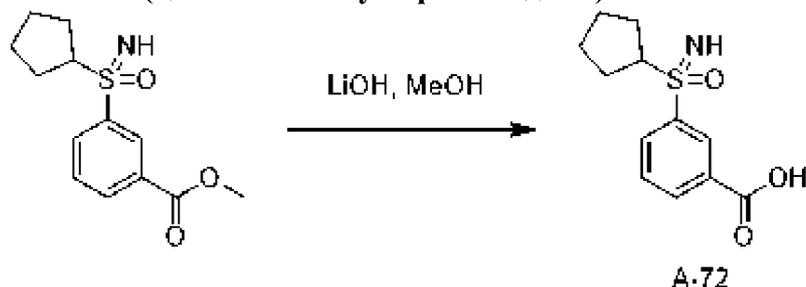
[162] **Стадия 1.** К смеси метил-3-(циклопентанкарбонил)бензоата (0,16 мг, 0,69 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) добавляли BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (0,64 мл, 5,2 ммоль) и этан-1,2-дитиол (0,10 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, очищали препаративной ТСХ (10% EtOAc/PE) с получением метил-3-(2-циклопентил-1,3-дитиолан-2-ил)бензоата (0,20 г).

[163] **Стадия 2.** К смеси метил-3-(2-циклопентил-1,3-дитиолан-2-ил)бензоата (0,20 г, 0,65 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляли NIS (0,29 г, 1,3 ммоль) и пиридингидрофторид (0,33 мл, 2,6 ммоль) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч, выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (10% EtOAc в PE) с получением метил-3-[циклопентил(дифтор)метил]бензоата (80 мг).

[164] **Стадия 3.** Смесь метил-3-[циклопентил(дифтор)метил]бензоата (80 мг, 0,32 ммоль), ТГФ (3 мл), H<sub>2</sub>O (1 мл) и LiOH (23 мг, 0,94 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, объединяли с HCl (0,5 М, 5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением 3-

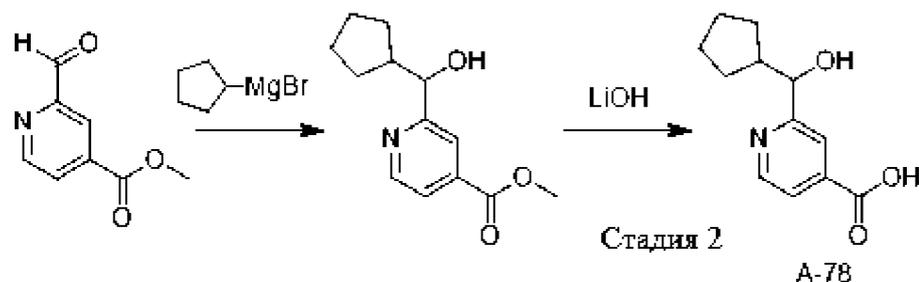
[циклопентил(дифтор)метил]бензойной кислоты (А-76, 91 мг).

**Синтез 3-(циклопентансульфонимидоил)бензойной кислоты (А-72)**



[165] Смесь метил-3-(циклопентилсульфонимидоил)бензоата (0,80 г, 3,0 ммоль), ТГФ (18 мл), H<sub>2</sub>O (6 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (0,38 г, 9,0 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-(циклопентансульфонимидоил)бензойной кислоты (А-72, 0,3 г). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sup>6</sup>, 400 МГц) δ м. д. 13,72-13,06 (м, 1 H), 8,40-8,38 (с, 1 H), 8,20-8,17 (м, 1 H), 8,13-8,09 (м, 1 H), 7,76-7,72 (м, 1 H), 3,68-3,60 (м, 1 H), 1,91-1,70 (м, 4 H), 1,62-1,47 (м, 4 H).

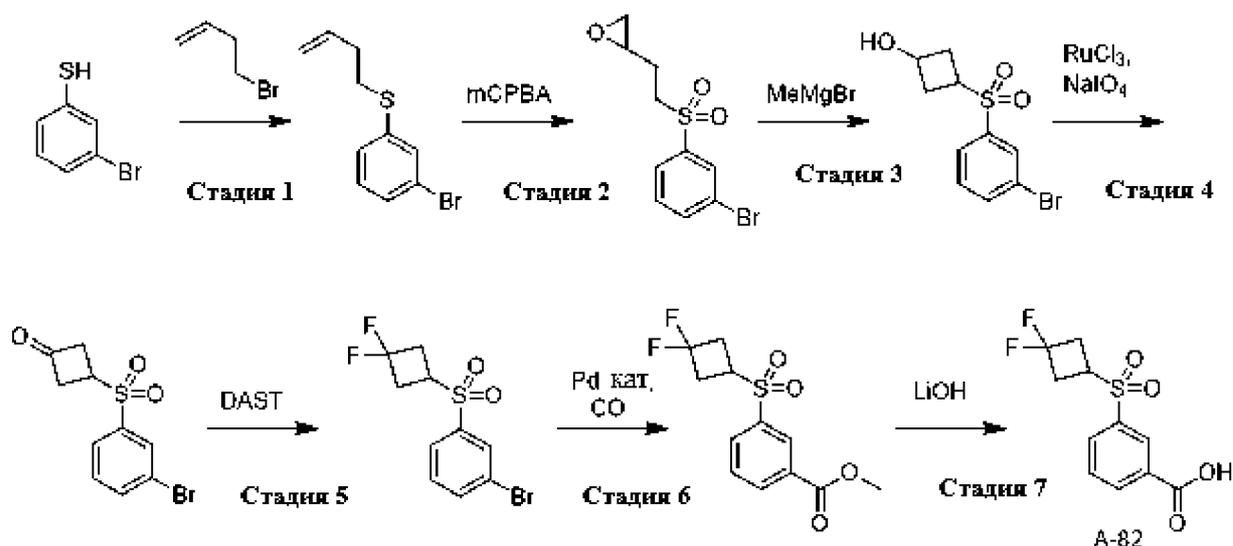
**Синтез 2-(циклопентил(гидрокси)метил)изоникотиновой кислоты (А-78)**



[166] **Стадия 1.** К -60°C смеси метил-2-формилизоникотината (1,0 г, 6,0 ммоль) и ТГФ (25 мл) добавляли циклопентилмагнийбромид (1 М, 7,3 мл) в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение 1,75 ч, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в PE) с получением метил-2-(циклопентил(гидрокси)метил)изоникотината (0,20 г).

[167] **Стадия 2.** Смесь метил-2-(циклопентил(гидрокси)метил)изоникотината (0,18 г, 0,77 ммоль), ТГФ (2 мл), H<sub>2</sub>O (1 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (96 мг, 2,0 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 2 ч, выливали в воду (30 мл) и экстрагировали МТВЕ (2 × 20 мл). Водный слой собирали, а рН доводили до 5 путем осторожного добавления 2N HCl. Смесь концентрировали с получением 2-(циклопентил(гидрокси)метил)изоникотиновой кислоты (А-78).

**Синтез 3-((3,3-дифторциклобутил)сульфонил)бензойной кислоты (А-82)**



[168] **Стадия 1.** Смесь 3-бромбензолтиола (3,4 мл, 33 ммоль), 4-бромбут-1-ена (4,4 мл, 43 ммоль), ДМФА (50 мл) и  $K_2CO_3$  (6,8 г, 49 ммоль) перемешивали при  $60^\circ C$  в течение 4 ч, объединяли с 1М водн.  $Na_2S_2O_3$  и насыщенным водным  $NaHCO_3$  (30 мл) и экстрагировали  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в PE) с получением 1-бром-3-(3-бромфенил)сульфонилэтилбромид (6,50 г).

[169] **Стадия 2.** К смеси 1-бром-3-(3-бромфенил)сульфонилэтилбромид (6,5 г, 27 ммоль) и  $CH_2Cl_2$  (50 мл) добавляли mCPBA (27 г, 0,13 моль, чистота 85%). Смесь перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 12 ч, объединяли с 1М водным  $Na_2S_2O_3$  и насыщенным водным  $NaHCO_3$  (30 мл), экстрагировали  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 30$  мл), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в PE) с получением 2-[2-(3-бромфенил)сульфонилэтил]оксирана (5,1 г).

[170] **Стадия 3.** К смеси 2-[2-(3-бромфенил)сульфонилэтил]оксирана (5,1 г, 18 ммоль) и ТГФ (50 мл) добавляли  $MeMgBr$  (3 М, 23 мл, 69 ммоль) при  $-70^\circ C$ . Смесь перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 12 ч, выливали в насыщенный водный  $NH_4Cl$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в PE) с получением 3-(3-бромфенил)сульфонилциклобутанола (4,3 г).

[171] **Стадия 4.** К смеси 3-(3-бромфенил)сульфонилциклобутанола (1,00 г, 3,4 ммоль),  $H_2O$  (10 мл), MeCN (5 мл) и  $CH_2Cl_2$  (5 мл) при  $40^\circ C$  добавляли  $RuCl_3 \cdot H_2O$  (8 мг, 34 мкмоль) и  $NaIO_4$  (3,7 г, 17 ммоль). Смесь перемешивали при  $40^\circ C$  в течение 12 ч, добавляли холодную воду (30 мл) и смесь экстрагировали  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным  $NaHCO_3$  и солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в PE) с получением 3-(3-бромфенил)сульфонилциклобутанона

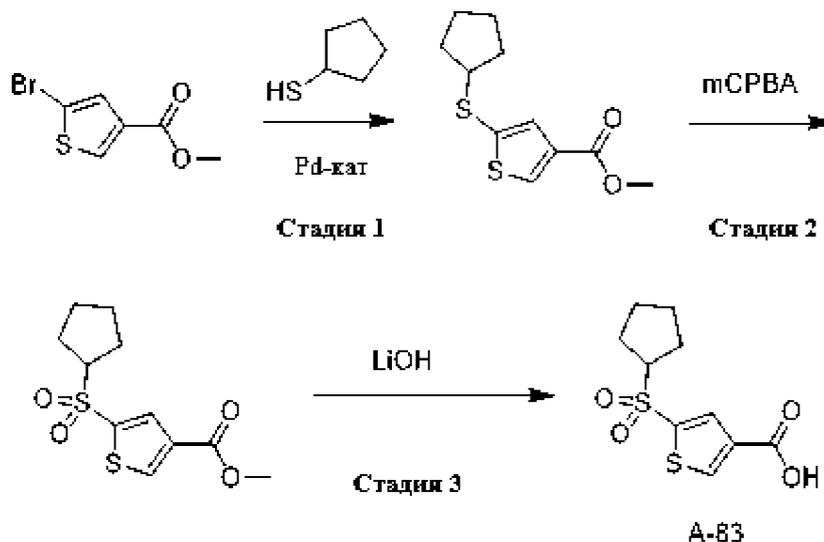
(0,64 г).

[172] **Стадия 5.** К смеси 3-(3-бромфенил)сульфонилциклобутанона (0,64 г, 2,2 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) добавляли DAST (0,88 мл, 6,6 ммоль) в течение 0,5 ч при  $-70^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем оставляли нагреваться до  $20^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выливали в насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$  мл), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в PE) с получением 1-бром-3-(3,3-дифторциклобутил)сульфонилбензола (0,60 г).

[173] **Стадия 6.** Газ CO барботировали через перемешиваемую смесь 1-бром-3-(3,3-дифторциклобутил)сульфонилбензола (0,55 г, 1,8 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,49 мл, 3,5 ммоль), ДМФА (6 мл), MeOH (3 мл), бис(дифенилфосфино)пропана (73 мг, 0,18 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (40 мг, 0,18 ммоль) в течение 5 мин и смесь затем нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере CO при 15 фунтах на кв. дюйм в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в PE) с получением метил-3-(3,3-дифторциклобутил)сульфонилбензоата (0,44 г).

[174] **Стадия 7.** Смесь метил-3-(3,3-дифторциклобутил)сульфонилбензоата (0,44 г, 1,5 ммоль), ТГФ (5 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл) и  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,25 г, 6,1 ммоль) перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, концентрировали, объединяли с  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл), 2N HCl добавляли до тех пор, пока pH не находился между 3 и 4, и полученную смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 3-((3,3-дифторциклобутил)сульфонил)бензойной кислоты (A-82, 0,33 г).

#### Синтез 5-(циклопентилсульфонил)тиофен-3-карбоновой кислоты (A-83)



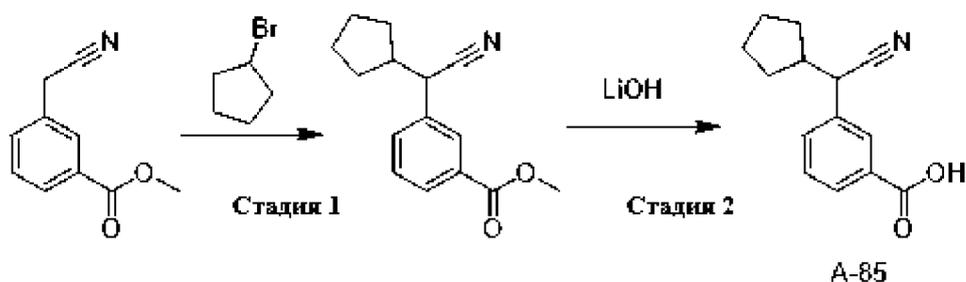
[175] **Стадия 1.** Смесь метил-5-бромтиофен-3-карбоксилата (1,0 г, 4,5 ммоль), 1,4-диоксана (25 мл),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2,0 мл, 11 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,41 г, 0,45 ммоль),

циклопентантиола (0,73 мл, 6,8 ммоль) и Xantphos (0,26 г, 0,45 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл), объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в PE) с получением метил-5-циклопентилсульфанилтиофен-3-карбоксилата (1,0 г).

[176] **Стадия 2.** К смеси метил-5-циклопентилсульфанилтиофен-3-карбоксилата (0,70 г, 2,9 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли mCPBA (2,4 г, 12 ммоль, чистота 85%). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, выливали в насыщенный Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в PE) с получением метил-5-циклопентилсульфонилтиофен-3-карбоксилата (0,70 г).

[177] **Стадия 3.** Смесь метил-5-циклопентилсульфонилтиофен-3-карбоксилата (0,71 г, 2,6 ммоль), ТГФ (9 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (0,32 г, 7,7 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 12 ч, выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и pH доводили до 3-4 HCl (2 N). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в PE) с получением 5-(циклопентилсульфонил)тиофен-3-карбоновой кислоты (A-83, 0,40 г).

#### Синтез 3-(циано(циклопентил)метил)бензойной кислоты (A-85)

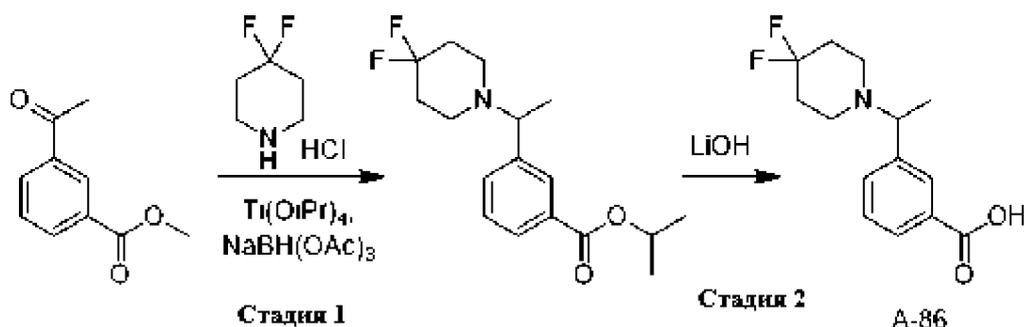


[178] **Стадия 1.** К смеси метил-3-(цианометил)бензоата (0,10 г, 0,58 ммоль) и ДМФА (2 мл) добавляли NaN (27 мг, 0,69 ммоль, 285 мкл, чистота 60%, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч по каплям добавляли бромциклопентан (0,12 мл, 1,1 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и добавляли насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3) и объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc в PE) с получением метил-3-(циано(циклопентил)метил)бензоата (0,10 г).

[179] **Стадия 2.** Смесь метил-3-(циано(циклопентил)метил)бензоата (0,10 г, 0,41 ммоль), ТГФ (3 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (35 мг, 0,82 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 4 ч, концентрировали и pH доводили до 4 путем добавления по каплям 2M HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 3) и объединенные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 3-(циано(циклопентил)метил)бензойной

кислоты (A-85, 0,11 г).

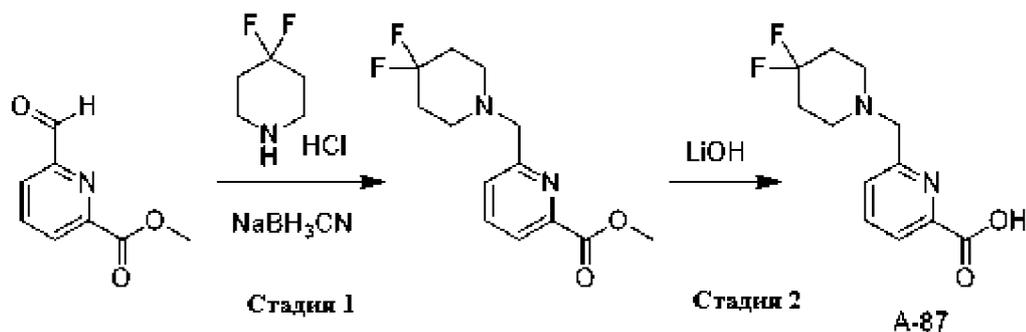
[180] Синтез 3-(1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)бензойной кислоты (A-86)



[181] **Стадия 1.** Смесь метил-3-ацетилбензоата (1,0 г, 5,6 ммоль) и 4,4-дифторпиперидингидрохлорида (0,88 г, 5,6 ммоль), 1,2-дихлорэтана (20 мл),  $Ti(OiPr)_4$  (6,6 мл, 23 ммоль), а затем перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 12 ч. Добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (3,6 г, 17 ммоль) и смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 2 ч, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением изопропил-3-[1-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этил]бензоата (1,5 г).

[182] **Стадия 2.** Смесь изопропил-3-[1-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этил]бензоата (1,4 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (14 мл),  $MeOH$  (3,3 мл) и  $H_2O$  (3,3 мл) и  $LiOH$  (0,33 г, 14 ммоль) перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали, объединяли с  $H_2O$  (28 мл) и промывали  $EtOAc$  ( $2 \times 28$  мл). Водный раствор обрабатывали 2М  $HCl$ , пока pH не доходил до 2, и полученную смесь концентрировали с получением 3-[1-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этил]бензойной кислоты (A-86, 0,91 г).

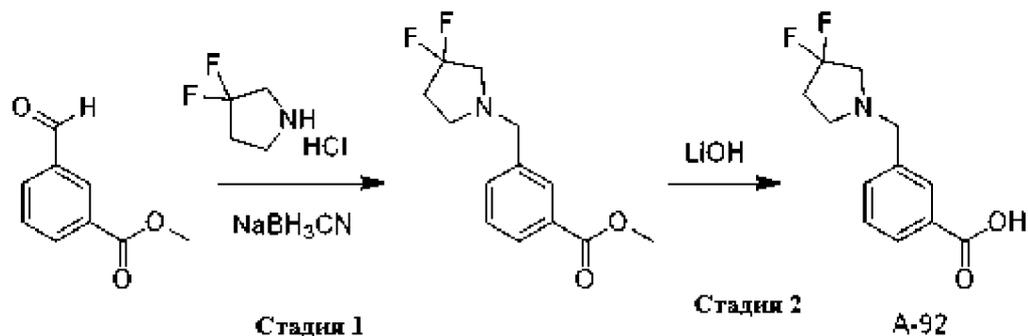
[183] Синтез 6-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)пиколиновой кислоты (A-87)



[184] **Стадия 1.** К смеси метил-6-формилпиридин-2-карбоксилата (0,50 г, 3,0 ммоль) и 4,4-дифторпиперидина (477 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.,  $HCl$ ) в  $MeOH$  (10 мл) добавляли  $HOAc$  (545 мг, 9,1 ммоль, 519 мкл, 3,0 экв.),  $NaOAc$  (745 мг, 9,1 ммоль, 3,0 экв.), а затем перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 1 часа. Затем добавляли  $NaBH_3CN$  (761 мг, 12,1 ммоль, 4,0 экв.), смесь перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и полученную смесь экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 10$  мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным

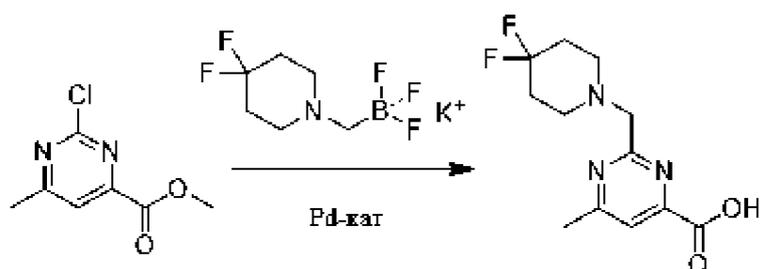
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме с получением соединения метил-6-[(4,4-дифтор-1-пиперидил)метил]пиридин-2-карбоксилата (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

### Синтез 3-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензойной кислоты (A-92)



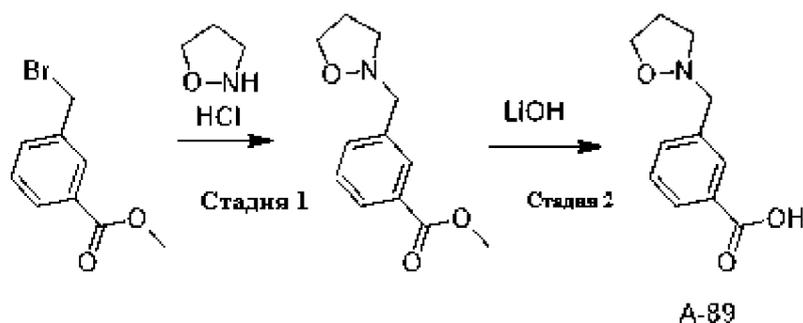
[185] 3-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензойную кислоту (A-92) получали из метил-3-формилбензоата способом, описанным для синтеза A-87.

### Синтез 2-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (A-88)



[186] Смесь калия ((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)трифторбората (CAS: 1708960-44-4, 1,1 г, 4,6 ммоль), метил-2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбоксилата (0,28 г, 1,5 ммоль), H<sub>2</sub>O (2 мл), ТГФ (8 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 г, 4,6 ммоль) и Xphos Pd G4 (65 мг, 76 мкмоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 1-10% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением 2-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (A-88, 50 мг).

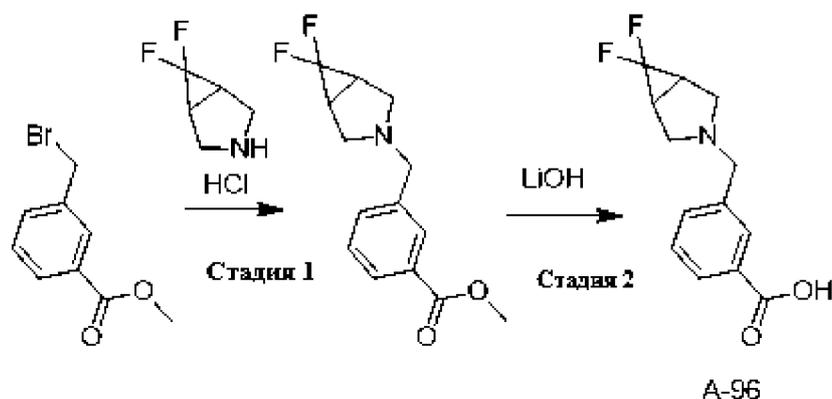
### Синтез 3-(изоксазолидин-2-илметил)бензойной кислоты (A-89)



[187] **Стадия 1.** Смесь метил-3-(бромметил)бензоата (0,30 г, 1,3 ммоль), ДМФА (3 мл), изоксазолидин гидрохлорида (0,14 г, 1,3) и  $iPr_2NEt$  (0,68 мл, 3,9 ммоль) перемешивали при  $60^\circ C$  в течение 12 ч. Смесь объединяли с  $0^\circ C$   $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (10 мл x 2). Объединенные экстракты промывали  $H_2O$  (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100%  $EtOAc$  в  $PE$ ) с получением метил-3-(изоксазолидин-2-илметил)бензоата (0,17 г).

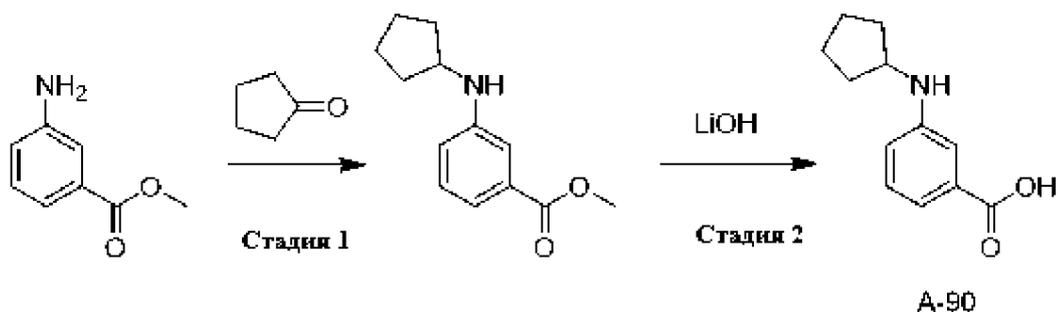
[188] **Стадия 2.** Смесь метил-3-(изоксазолидин-3-илметил)бензоата (0,17 г, 0,77 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл),  $H_2O$  (0,5 мл) и  $LiOH \cdot H_2O$  (32 мг, 0,77 ммоль) перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 12 ч, и  $H_2O$  (5 мл) и МТВЕ (10 мл) Водный слой собирали, а pH доводили до 6,0 путем добавления  $HCl$  (2N). Водную фазу концентрировали с получением 3-(изоксазолидин-3-илметил)бензойной кислоты (**A-89**, 0,17 г, неочищенная)

**Синтез 3-((6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)бензойной кислоты (A-96)**



[189] Синтез 3-((6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)бензойной кислоты (**A-96**) получали аналогичным образом, что и **A-89**, путем замены 6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан гидрохлорида на изоксазолидин гидрохлорид

**Синтез 3-(циклопентиламино)бензойной кислоты (A-90)**

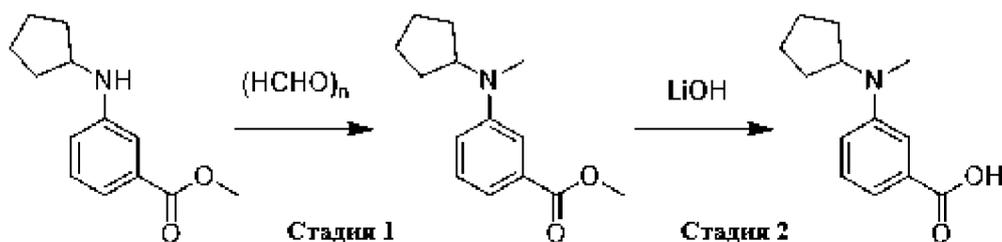


[190] **Стадия 1.** Смесь метил-3-аминобензоата (1,0 г, 6,6 ммоль), циклопентанона (2,9 мл, 33 ммоль),  $MeOH$  (10 мл) и  $HOAc$  (0,38 мл, 6,6 ммоль) перемешивали в течение 3 часов и порциями добавляли  $NaBH_3CN$  (0,62 г, 9,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при в течение 11 ч, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  ( $2 \times 25$  мл). Экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50%  $EtOAc$  в  $PE$ ) с получением метил-3-(циклопентиламино)бензоата (1,33 г, выход 91,68%) в виде белого

твёрдого вещества.

[191] **Стадия 2.** Смесь метил-3-(циклопентиламино)бензоата (0,10 г, 0,46 ммоль), ТГФ (0,9 мл), H<sub>2</sub>O (0,3 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (96 мг, 2,3 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 6 ч, выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и pH доводили до 5-6 с помощью HCl (2 N). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл), экстракты промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-(циклопентиламино)бензойной кислоты (**A-90**, 53 мг).

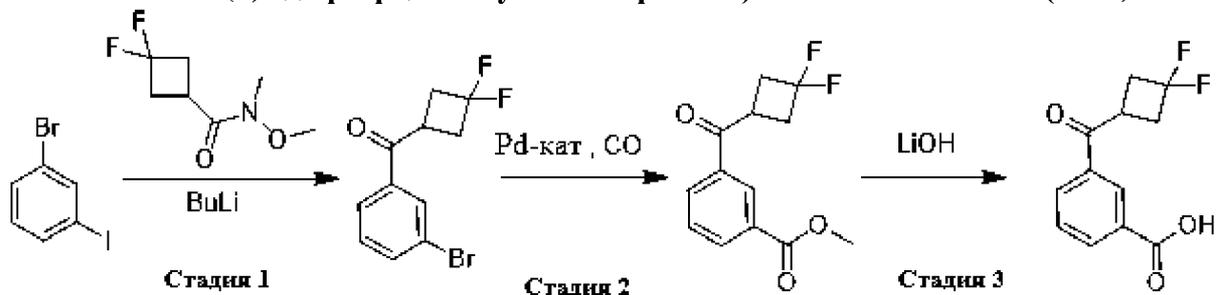
#### Синтез 3-(циклопентил(метил)амино)бензойной кислоты (**A-91**)



[192] **Стадия 1.** К смеси метил-3-(циклопентиламино) бензоата (0,50 г, 2,0 ммоль), параформальдегида (0,41 мг, 5 ммоль) и дихлорэтана (5 мл) по каплям добавляли HOAc (0,16 мл, 3,0 ммоль) при 20°C. После перемешивания в течение 1 ч, и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,97 г, 5 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 11 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в PE) с получением метил-3-[циклопентил(метил)амино]бензоата (0,42 г).

[193] **Стадия 2.** Смесь метил-3-[циклопентил(метил)амино]бензоата (0,23 г, 0,98 ммоль), ТГФ (3 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (0,12 г, 3,0 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (10 мл), pH доводили до 3-4 с помощью HCl (2 N) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Экстракты промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-(циклопентил(метил)амино)бензойной кислоты (**A-91**, 0,30 г).

#### Синтез 3-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)бензойной кислоты (**A-93**)



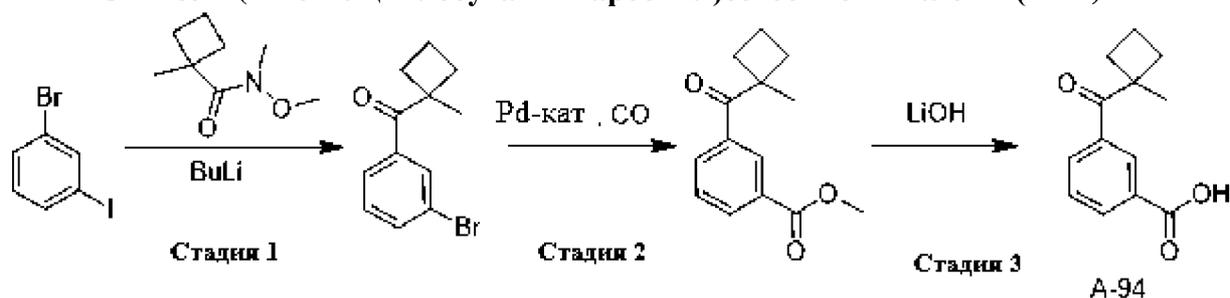
[194] **Стадия 1.** К -70°C смеси 1-бром-3-йодбензола (1,3 мл, 10 ммоль) и ТГФ (20 мл) по каплям добавляли BuLi (1 M, 10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и по каплям добавляли 3,3-дифтор-N-метокси-N-метилциклобутанкарбоксамид (1,5 г, 8,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -70°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5

ч, выливали в насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ ) с получением (3-бромфенил)-(3,3-дифторциклобутил)метанона (1,1 г).

[195] **Стадия 2.** Смесь (3-бромфенил)-(3,3-дифторциклобутил)метанона (1,0 г, 3,6 ммоль),  $\text{MeOH}$  (5 мл),  $\text{DMF}$  (10 мл),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,5 мл, 11 ммоль), 3-дифенилфосфанилпропил-(дифенил)фосфана (0,30 г, 0,73 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,16 г, 0,73 ммоль) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере  $\text{CO}$  (50 фунтов на кв. дюйм). Смесь концентрировали, выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали препаративной ТСХ (10%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$ ) с получением метил-3-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)бензоата (0,80 г).

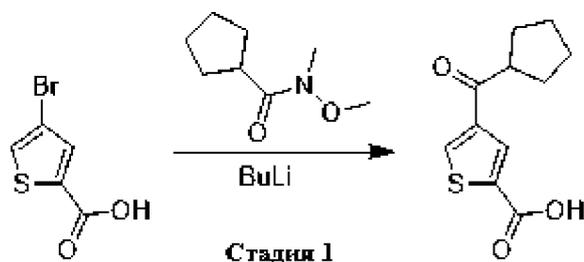
[196] **Стадия 3.** Смесь метил-3-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)бензоата (0,80 г, 3,2 ммоль),  $\text{TGF}$  (0,6 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 мл) и  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (226 мг, 9,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, концентрировали и добавляли  $\text{HCl}$  (0,5 М, 5 мл). Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл) и экстракт концентрировали с получением 3-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)бензойной кислоты (**A-93**, 0,50 г).

#### Синтез 3-(1-метилциклобутан-1-карбонил)бензойной кислоты (**A-94**)



[197] 3-(1-метилциклобутан-1-карбонил)бензойную кислоту (**A-94**) получали аналогичным образом, что и **A-93**.

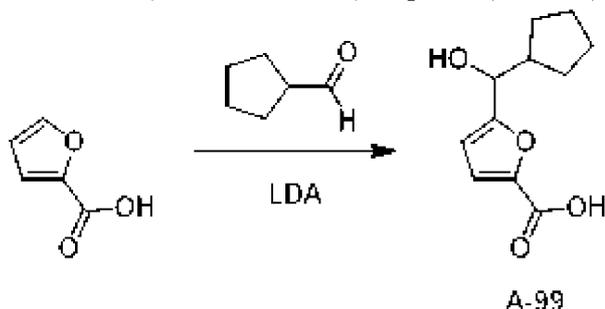
#### Синтез 4-(циклопентанкарбонил)тиофен-2-карбоновой кислоты (**A-98**)



[198]  $n\text{BuLi}$  (2,5 М, 3,9 мл, 2,5 экв.) по каплям добавляли в 4-бромтиофен-2-карбоновую кислоту (0,80 г, 3,9 ммоль) в  $\text{TGF}$  (15 мл) в течение 5 мин при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 25 мин и добавляли  $N$ -метокси- $N$ -метилциклопентанкарбоксамид (0,91 г, 5,8 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 12 ч, объединяли с насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  1 мл при  $-78^\circ\text{C}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 20-50% MeCN в H<sub>2</sub>O [HCl]) с получением 4-(циклопентанкарбонил)тиофен-2-карбоновой кислоты (**A-98**, 10%).

**Синтез 5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (A-99)**



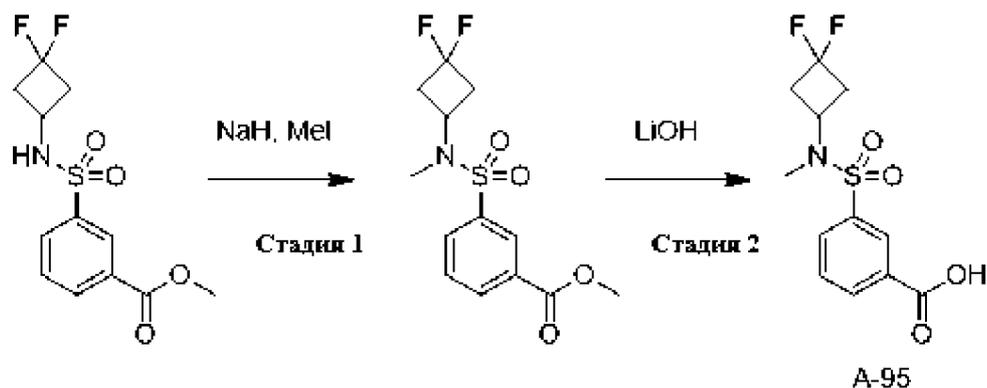
[199] К смеси фуран-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 18 ммоль) и ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (2 М, 13 мл) при -70°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и по каплям добавляли циклопентанкарбальдегид (2,6 г, 27 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -70°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч, выливали в насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Водную фазу очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% условия МК) с получением 5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (**A-99**, 0,38 г).

[200] Соединения в **таблице 3.1** были получены из фуран-2-карбоновой кислоты и указанного альдегида способом, описанным для синтеза **A-99**

**Таблица 3.1.**

Код	Соединение	Альдегид
<b>A-100</b>		
<b>A-101</b>		пивалальдегид

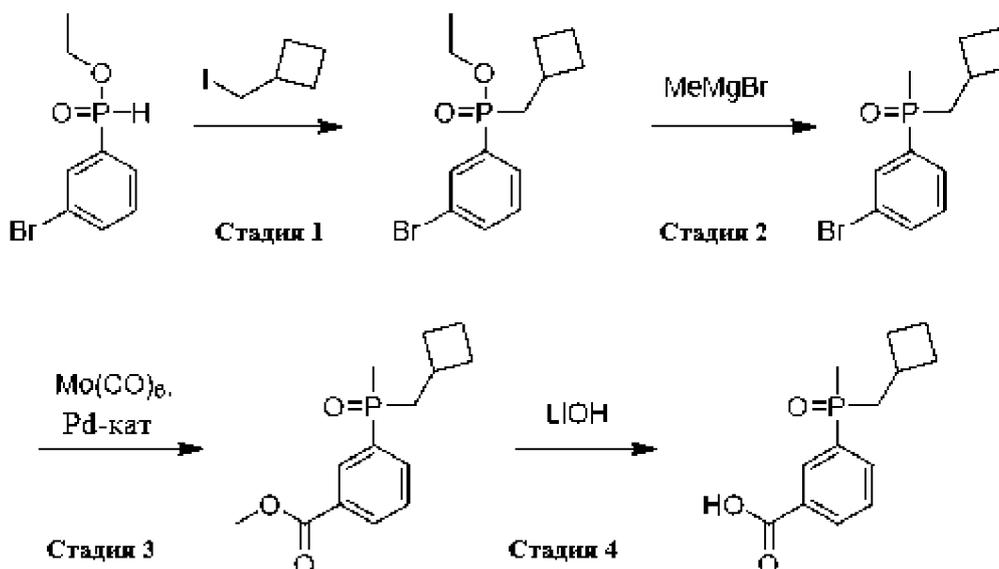
**Синтез 3-(N-(3,3-дифторциклобутил)-N-метилсульфоил)бензойной кислоты (A-95)**



[201] **Стадия 1.** К двум смесям метил-3-[(3,3-дифторциклобутил)сульфамойл]бензоата (промежуточное соединение из синтеза **A-36**, 0,30 и 0,10 г, 0,98 и 0,33 ммоль) и ДМФА (4,0 и 1,3 мл) добавляли NaH (59 и 20 мг, 1,5 и 0,5 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Смеси перемешивали в течение 30 мин, добавляли MeI (73 и 24 мкл, 1,2 и 0,4 ммоль) и смеси перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смеси объединяли и выливали в воду (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 2) и объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в PE) с получением метил-3-[(3,3-дифторциклобутил)-метилсульфамойл]бензоата (0,28 г).

[202] **Стадия 2.** В две смеси метил-3-[(3,3-дифторциклобутил)-метилсульфамойл]бензоата (0,23 и 0,050 г, 0,72 и 0,16 ммоль), ТГФ (1,8 и 0,4 мл), Н<sub>2</sub>О (0,6 и 0,13 мл) добавляли LiOH•Н<sub>2</sub>О (91 и 20 мг, 2,2 и 0,48 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смеси объединяли, частично концентрировали и рН доводили до 3 путем добавления 2N HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-(N-(3,3-дифторциклобутил)-N-метилсульфамойл)бензойной кислоты (**A-95**, 0,29 г).

#### Синтез 3-((циклобутилметил)(метил)фосфорил)бензойной кислоты (**A-97**)



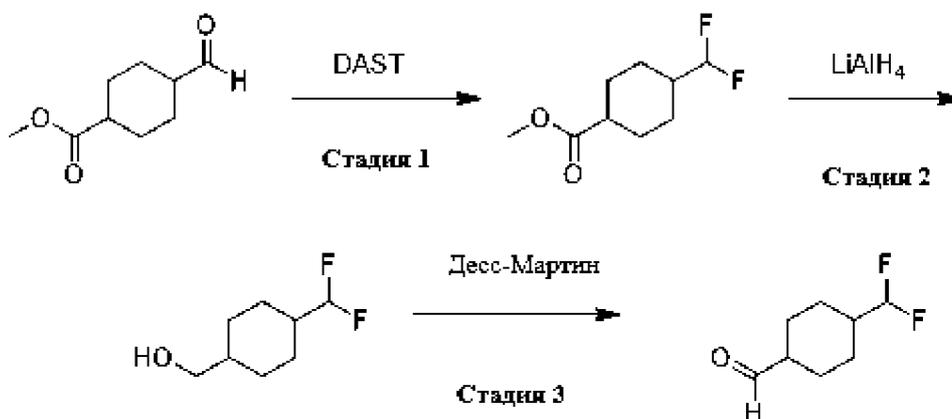
[203] **Стадия 1.** К смеси 1-бром-3-этоксифосфоилбензола (1,8 г, 7,2 ммоль) и ДМФА (20 мл) добавляли NaN (0,87 г, 22 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли иодметилциклобутан (1,6 мл, 14 ммоль). Смесь перемешивали при 0-20°C в течение 60 мин, выливали в насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в PE) с получением 1-бром-3-[циклобутилметил(этокси)фосфорил]бензола (0,85 г).

[204] **Стадия 2.** К 0°C смеси 1-бром-3-[циклобутилметил(этокси)фосфорил]бензола (0,68 г, 2,1 ммоль) и ТГФ (6 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 6,4 мл), перемешивали при 20°C в течение 4 ч, выливали в насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в PE) с получением 1-бром-3-[циклобутилметил(метил)фосфорил]бензола (0,56 г).

[205] **Стадия 3.** Смесь 1-бром-3-[циклобутилметил(метил)фосфорил]бензола (0,49 г, 1,7 ммоль), MeOH (4 мл), 1,4-диоксана (4 мл), Mo(CO)<sub>6</sub> (0,11 г, 0,43 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,36 г, 1,7 ммоль), DMAP (0,10 г, 0,85 ммоль), Xantphos (99 мг, 0,17 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (19 мг, 85 мкмоль) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением метил-3-[циклобутилметил(метил)фосфорил]бензоата (0,34 г).

[206] **Стадия 4.** Смесь метил-3-[циклобутилметил(метил)фосфорил]бензоата (0,32 г, 1,2 ммоль), ТГФ (3 мл), H<sub>2</sub>O (1 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (0,15 г, 3,6 ммоль) перемешивали в течение 12 ч, выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и добавляли HCl (2 N), чтобы довести pH до 3-4, и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-((циклобутилметил)(метил)фосфорил)бензойной кислоты (**A-97**, 0,17 г).

#### Синтез 4-(дифторметил)циклогексан-1-карбальдегида



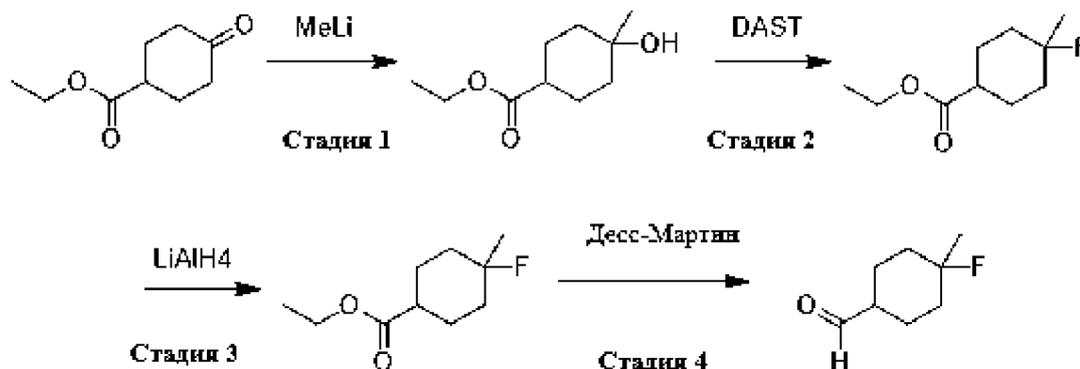
[207] **Стадия 1.** К 0°C смеси метил-4-формилциклогексанкарбоксилата (5,0 г, 29

ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) медленно добавляли DAST (12 мл, 88 ммоль). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 12 ч, выливали в насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 80$  мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле (5-17%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением метил-4-(дифторметил)циклогексанкарбоксилата (3,2 г).

[208] **Стадия 2.** Раствор 4-(дифторметил)циклогексанкарбоксилата (3,2 г, 17 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли в  $\text{LiAlH}_4$  (1,3 г, 33 ммоль) в ТГФ (20 мл), а затем перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1,3 мл), водный  $\text{NaOH}$  (85%, 1,3 мл) и дополнительную  $\text{H}_2\text{O}$  (1,3 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением [4-(дифторметил)циклогексил]метанола (1,80 г).

[209] **Стадия 3.** К смеси [4-(дифторметил)циклогексил]метанола (1,6 г, 9,7 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (6,6 г, 78 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (8,3 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2, затем выливали в смесь насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и насыщенного водного  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (15 мл). Полученную смесь фильтровали и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-17%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением 4-(дифторметил)циклогексанкарбальдегида (1,4 г).

#### Синтез 4-фтор-4-метилциклогексан-1-карбальдегида



[210] **Стадия 1.** К смеси этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (4,7 мл, 29 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли  $\text{MeLi}$  (1 М, 41 мл) при  $-60^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, выливали в  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (13-50%  $\text{EtOAc}$  в PE) с получением этил-4-гидрокси-4-метилциклогексанкарбоксилата (2,20 г).

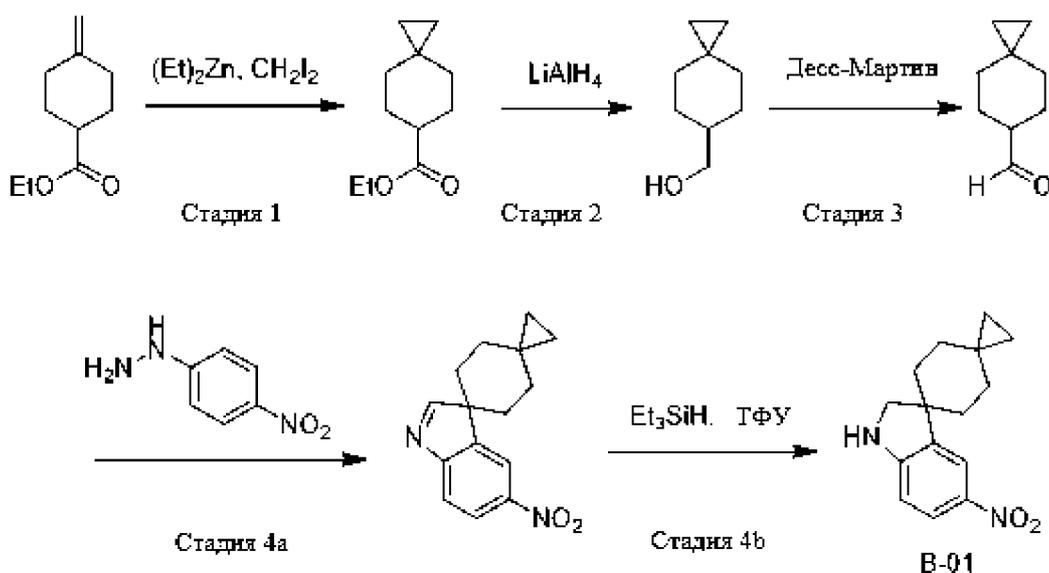
[211] **Стадия 2.** К раствору этил-4-гидрокси-4-метилциклогексанкарбоксилата (2,4 г, 13 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) добавляли DAST (1,7 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивали при  $-40^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, выливали в 1М  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (15 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (15-50%  $\text{EtOAc}$  в PE)

с получением этил-4-фтор-4-метилциклогексанкарбоксилата (1,60 г).

[212] **Стадия 3.** К 0°C смеси этил-4-фтор-4-метилциклогексанкарбоксилата (1,4 г, 7,4 ммоль) и ТГФ (30 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (0,57 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, и 0,56 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,56 мл 15% водного  $\text{NaOH}$  и дополнительные 1,7 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, добавляли в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 15 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (15 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением (4-фтор-4-метилциклогексил)метанола (0,80 г).

[213] **Стадия 4.** Смесь (4-фтор-4-метилциклогексил)метанола (0,70 мг, 4,8 ммоль),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл),  $\text{NaHCO}_3$  (3,2 г, 38 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (4,1 г, 9,6 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь выливали в насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и насыщенный  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (5 мл) и полученную смесь фильтровали и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 4-фтор-4-метилциклогексанкарбальдегида (0,60 мг).

Синтез 5''-нитродиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолина] (B-01)



[214] **Стадия 1.** К смеси  $\text{ZnEt}_2$  (1 М в гексанах, 180 мл),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  медленно добавляли  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (26 мл, 320 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и медленно добавляли этил-4-метилциклогексанкарбоксилат (12 г, 71 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (50 мл x 2), солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (1-10%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в петролейном эфире) с получением соединения этил спиро[2.5]октан-6-карбоксилата (10 г).

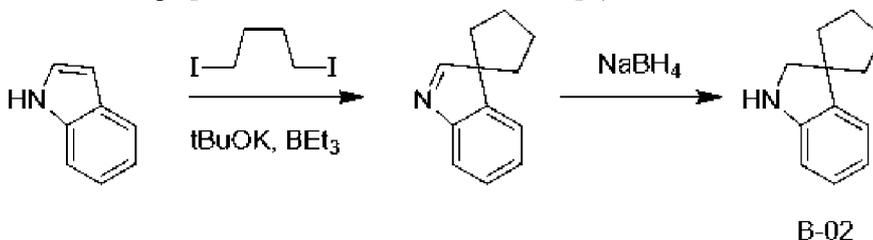
[215] **Стадия 2.** К смеси этил спиро[2.5]октан-6-карбоксилата (10 г, 55 ммоль), ТГФ (300 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  порциями добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (3,1 г, 81 ммоль).

Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при 22°C в течение еще 1 ч. Водный 2М NaOH (3,0 мл) медленно добавляли в перемешиваемую смесь с последующим добавлением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 г). Суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением спиро[2.5]октан-6-илметанола (7,5 г). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sup>6</sup>, 400 МГц) δ 3,51 (д, J=6,38 Гц, 2H), 1,82-1,68 (м, 4H), 1,53 (тдт, J=14,71, 6,38, 3,24 Гц, 1H), 1,40-1,29 (м, 1H), 1,12-1,07 (м, 2H), 0,96-0,84 (м, 2H), 0,35-0,24 (м, 2H), 0,23-0,12 (м, 2H).

[216] **Стадия 3.** К смеси спиро[2.5]октан-6-илметанола (7,5 г, 54 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (28 г, 66 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 ч, давая температуре достичь 25°C. Смесь фильтровали через целит и фильтровальное твердое вещество промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x 3). Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением спиро[2.5]октан-6-карбальдегида (7,30 г). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sup>6</sup>, 400 МГц) δ 9,68 (д, J=1,25 Гц, 1H), 2,35-2,23 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,70-1,51 (м, 4H), 1,12-1,03 (м, 2H), 0,35-0,27 (м, 2H), 0,26-0,18 (м, 2H).

[217] **Стадия 4.** а) Смесь (4-нитрофенил)гидразина (1,8 г, 12 ммоль), ТФУ (4,5 мл, 61 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) и спиро[2.5]октан-6-карбальдегида (2,0 г, 15 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 15 ч. б) Добавляли дополнительную ТФУ (6,3 мл, 85 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и Et<sub>3</sub>SiH (6,3 мл, 4,6 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-15% [1:1 Me-ТНГФ в EtOAc] в петролейном эфире) с получением 5''-нитродиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолина] (**B-01**, 0,88 г).

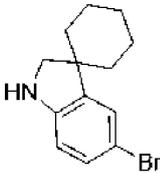
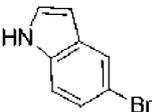
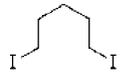
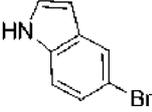
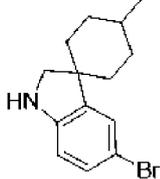
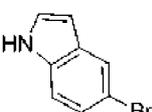
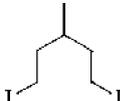
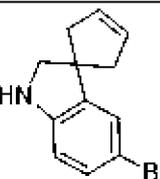
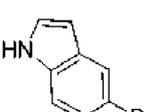
Синтез спиро[циклопентан-1,3'-индолина] (**B-02**)



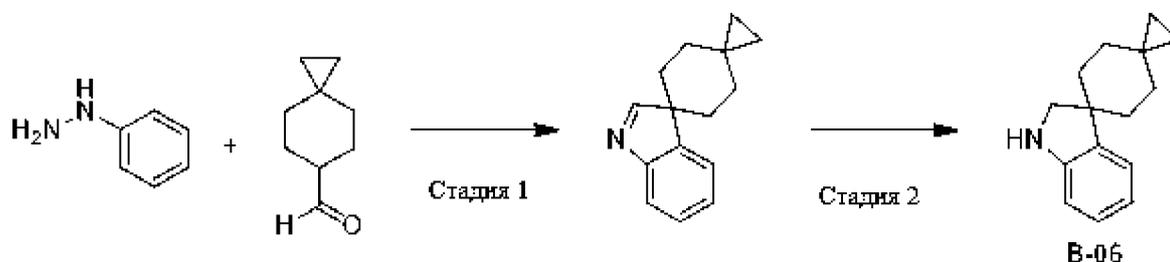
[218] К смеси 1H-индола (1,0 г, 8,5 ммоль) и ТГФ (25 мл) по каплям добавляли t-BuOK (1 М в ТГФ, 20 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Добавляли Et<sub>3</sub>B (1 М в ТГФ, 17 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 1,4-дииодбутан (1,2 мл, 9,4 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 13 ч. Добавляли MeOH (10 мл) и NaBH<sub>4</sub> (0,97 г, 26 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, объединяли с EtOAc (20 мл) и 2N HCl (20 мл). pH доводили до 9 путем медленного добавления насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub>. Фазы разделяли и водную промывку экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением спиро[циклопентан-1,3'-индолина] (**B-02**). <sup>1</sup>H ЯМР: (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 6,98 (дд, J=7,32, 0,81 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,57, 1,25 Гц, 1H), 6,55 (тд, J=7,35, 0,94 Гц, 1H), 6,49 (д, J=7,75 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,22 (с, 2H), 1,84-1,62 (м, 8H).

[219] Соединения в **таблице 4** получали из индола и дигалогенида способом, описанным для **В-02**.

Таблица 4.

Код	Структура	индол	Амин
<b>В-03</b>			
<b>В-04</b>			
<b>В-05</b>			
<b>В-16</b>			

Синтез диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолина] (В-06)

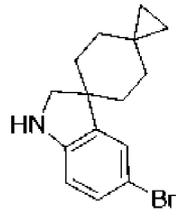
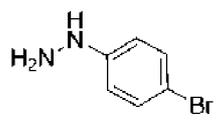
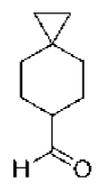
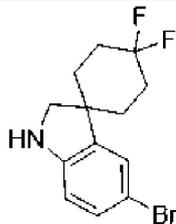
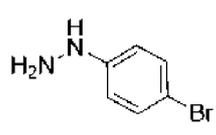
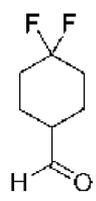
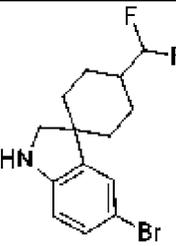
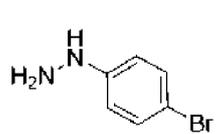
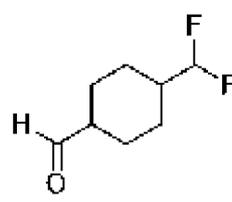
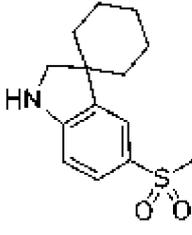
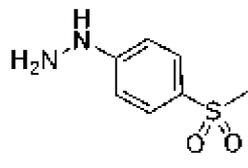
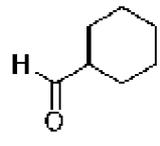
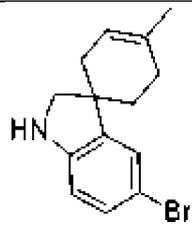
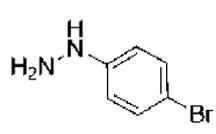
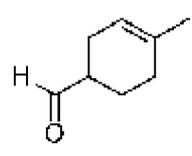
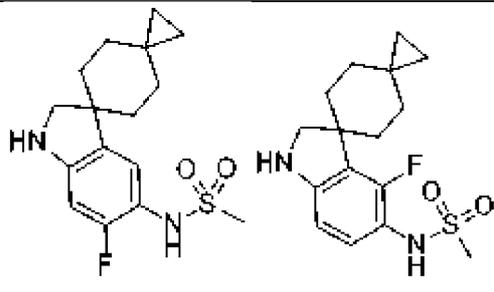
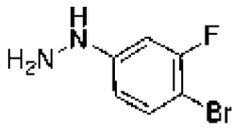
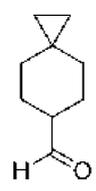
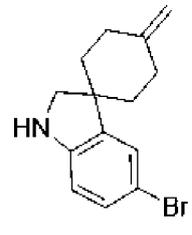
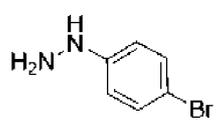
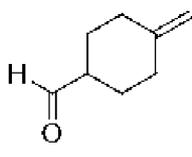


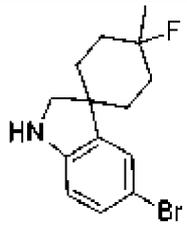
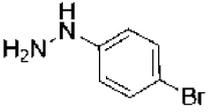
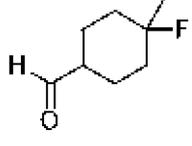
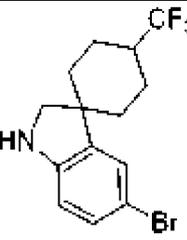
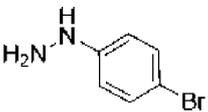
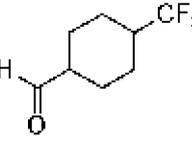
[220] **Стадия 1.** Диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индол] получали из фенилгидразина и спиро[2.5]октан-6-карбальдегида способом, описанным в стадии 4а синтеза **В-01**.

[221] **Стадия 2.** К смеси диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индол] (1,0 г, 4,7 ммоль) в MeOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) при 0°C порциями добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (0,90 г, 14 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч и добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (0,50 г) и ТГФ (15 мл), и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией (силикагель, 0-15% [1:1 ТГФ/EtOAc] в петролейном эфире) с получением диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолина] (**В-06**, 0,64 г).

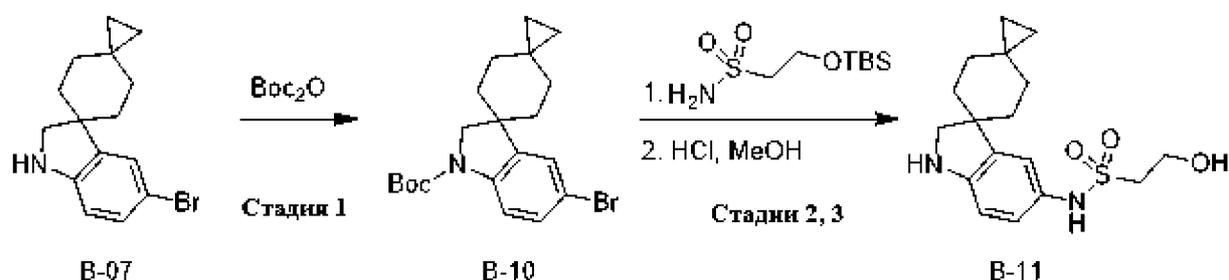
[222] Соединения в **таблице 5** были получены из указанных гидразина и альдегида способом, описанным для синтеза **В-06**.

Таблица 5.

Код	Структура	Гидразин	Альдегид
В-07			
В-08			
В-09			
В-17			
В-18			
В-19/В-20			
В-21			

В-22			
В-24			

Синтез трет-бутил 5''-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбоксилата (В-10) и N-(диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамида (В-11)



[223] **Стадия 1.** Смесь **В-07** (0,2 М, 3,4 мл) и  $\text{W}\text{O}_3\text{O}$  (0,30 г, 1,4 ммоль),  $\text{MeCN}$  (10 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,40 мл, 2,9 ммоль) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТВЕ в петролейном эфире) с получением *tert*-бутил 5''-бром-1'',2''-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индол]-1''-карбоксилата (В-10, 0,23 г).

[224] **Стадия 2.** а) К смеси *tert*-бутил 5''-бром-1'',2''-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индол]-1''-карбоксилата (0,11 г, 0,27 ммоль) и 2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]этан-1-сульфонамида (0,21 г, 0,88 ммоль) и ДМФА (8,0 мл) добавляли  $\text{CuI}$  (57 мг, 0,30 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0,21 г, 0,99 ммоль) и  $\text{N}^1, \text{N}^2$ -диметилциклогексан-1,2-диамин (48 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $140^\circ\text{C}$  в микроволновом реакторе в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой 30 мл и экстрагировали 1:1  $\text{EtOAc}/\text{TГФ}$  (15 мл x 2). Экстракты объединяли, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл x 3) и соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% [1:1  $\text{TГФ}/\text{EtOAc}$ ] в петролейном эфире) с получением 2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-N-{1'',2''-дигидродиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индол]-5''-ил}этан-1-сульфонамида (70 мг).

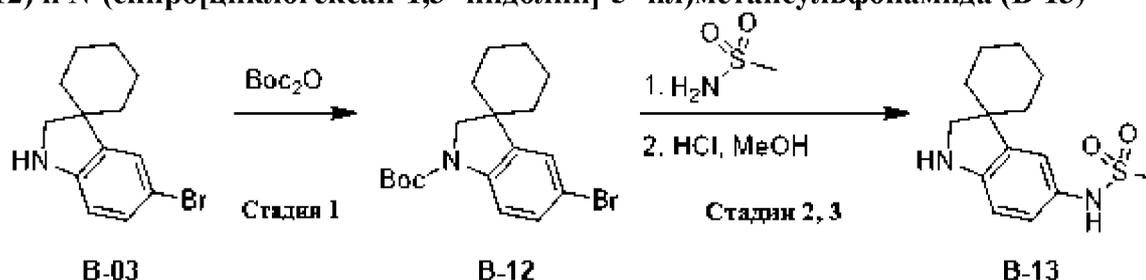
[225] **Стадия 3.** Смесь 2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-N-{1'',2''-дигидродиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индол]-5''-ил}этан-1-сульфонамида (60 мг, 0,11 ммоль),  $\text{MeOH}$  (1,0 мл) и  $\text{HCl}$  (4 М в  $\text{MeOH}$ , 1,0 мл) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в

течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением N-{1'',2''-дигидродиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индол]-5''-ил}-2-гидроксиэтан-1-сульфонамида гидрохлорида (В-11, 47 мг).

#### Разделение В-24 на диастереомеры

[226] Индолин В-24 разделяли на изомеры (1s,4s) и (1r,4r) с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в PE). Конфигурации не были определены, и первый элюирующий изомер представляет собой **В-24a**, а второй элюирующий изомер представляет собой **В-24b**.

#### Синтез трет-бутил 5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбоксилата (В-12) и N-(спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамида (В-13)



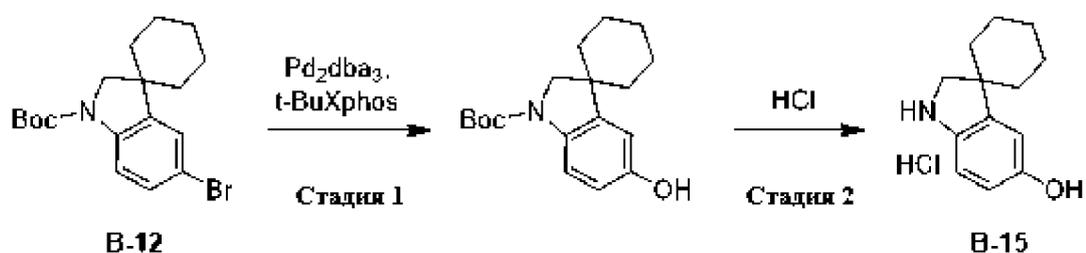
[227] Трет-бутил 5'-бромспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбоксилат (**В-12**) и N-(спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамид (**В-13**) получали из В-03 аналогичным образом, что и **В-10** и **В-11**.

[228] Промежуточные соединения **таблице 5.1** были получены из указанных индолинов и сульфонамидов способом, описанным для синтеза **В-11**.

**Таблица 5.1**

Код	Структура	Сульфонамид	индолин
В-14		метансульфонамид	В-07
В-23		этансульфонамид	В-07

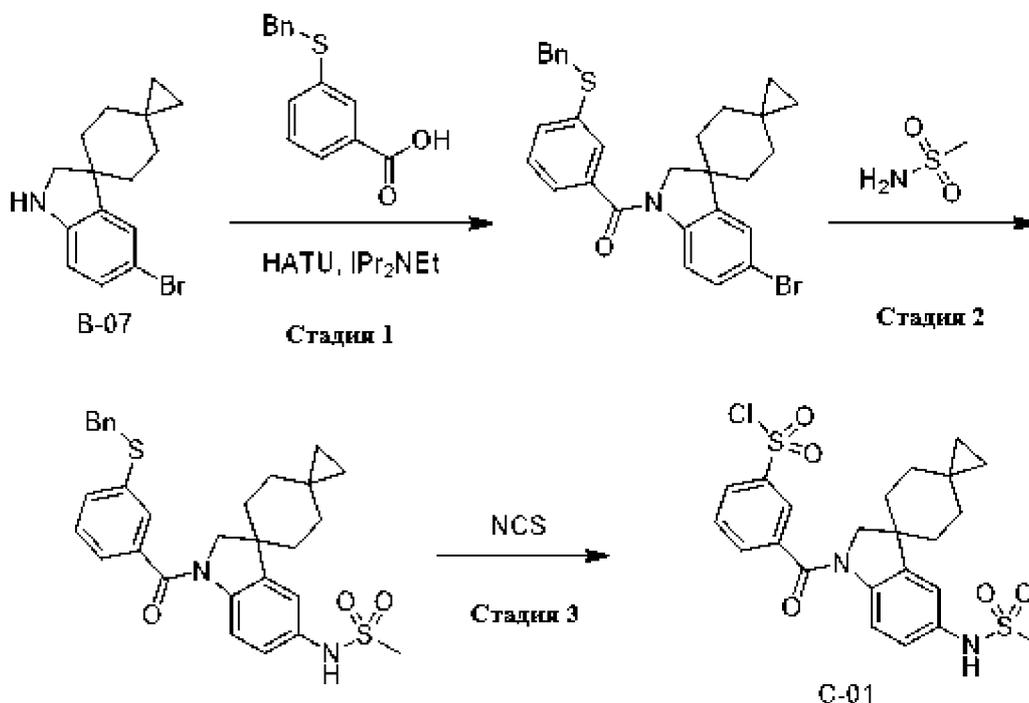
#### Синтез спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ола гидрохлорида (В-15)



[229] **Стадия 1.** Смесь **B-12** (0,35 г, 0,96 ммоль), NMP (8 мл), H<sub>2</sub>O (4 мл), KOH (0,16 г, 2,9 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (88 мг, 96 мкмоль), ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (81 мг, 0,19 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 12 ч, разбавляли 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 5'-гидроксиспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбоксилата (80 мг).

[230] **Стадия 2.** Смесь трет-бутил трет-бутил 5'-гидроксиспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбоксилата (80 мг, 0,26 ммоль) и 1М HCl в EtOAc (2,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч и концентрировали с получением спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ола гидрохлорида (**B-15**; 60 мг).

**Синтез 3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонилхлорида (C-01)**



[231] **Стадия 1.** Смесь 3-бензилсульфанилбензойной кислоты (1,5 г, 6,1 ммоль), ДМФА (10 мл), HATU (4,7 г, 13 ммоль) и iPr<sub>2</sub>NEt (3,2 мл, 18 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 15 мин и добавляли **B-07** (1,8 г, 6,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (30 мл x 3) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали

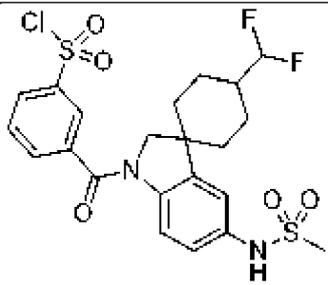
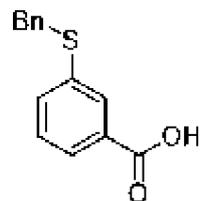
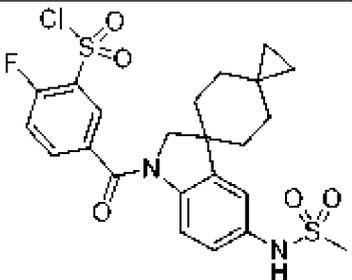
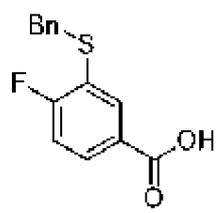
хроматографией на силикагеле (8-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением (3-(бензилтио)фенил)(5"-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-1"-ил)метанона (3,0 г).

[232] **Стадия 2.** Смесь (3-(бензилтио)фенил)(5"-бромдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-1"-ил)метанона (2,0 г, 3,9 ммоль), ДМФА (10 мл), метансульфонамида (1,1 г, 12 ммоль),  $K_3PO_4$  (2,5 г, 12 ммоль),  $N^1, N^2$ -диметилциклогексана-1,2-диамина (0,55 г, 3,9 ммоль) и CuI (0,74 г, 3,9 ммоль) перемешивали при 160°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали  $H_2O$  (30 мл x 3) и соевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (29-31% EtOAc в петролейном эфире) с получением N-(1"-(3-(бензилтио)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-5"-ил)метансульфонамида (1,84 г).

[233] **Стадия 3.** Смесь N-(1"-(3-(бензилтио)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-5"-ил)метансульфонамида (1,0 г, 1,9 ммоль), NCS (0,50 г, 3,8 ммоль), HOAc (1,8 мл) и  $H_2O$  (0,2 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали  $H_2O$  (30 мл x 3), насыщенным водным  $NaHCO_3$  (30 мл) и соевым раствором (30 мл) перед сушкой над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (25-35% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-(5"-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-1"-карбонил)бензолсульфонилхлорида (**C-01**, 0,36 г).

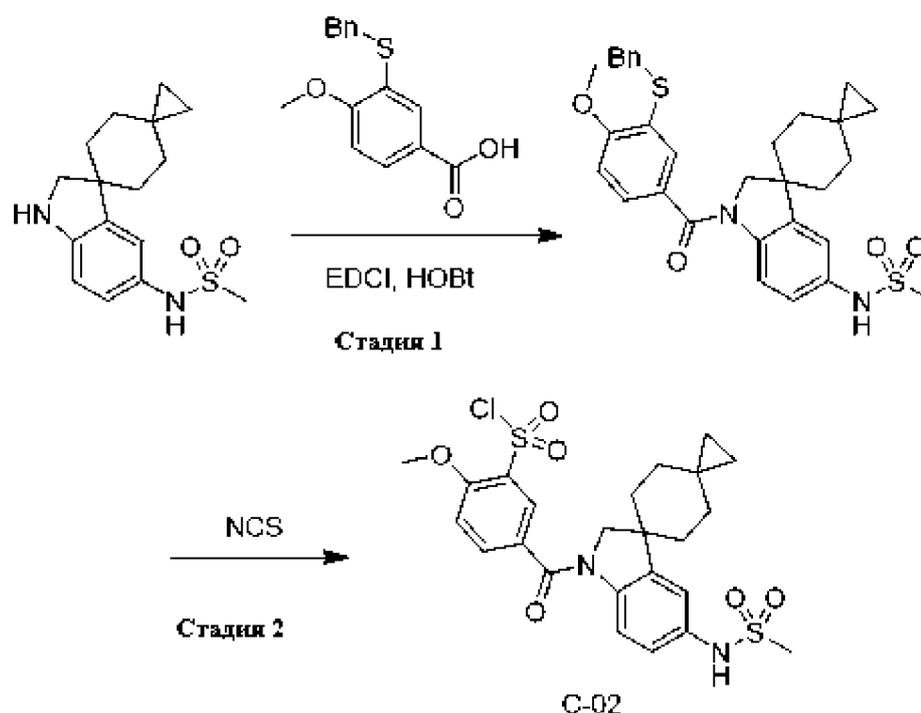
[234] Соединения в **таблице 5.2** получали из указанных карбоновой кислоты и индолина аналогичным образом, как описано для **C-01**.

**Таблица 5.2**

Код	Структура	Карбоновая кислота	Индолин
C-03			B-09
C-04			B-07

Код	Структура	Карбоновая кислота	Индолин
C-05			B-23

Синтез 2-метокси-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонилхлорида (C-02)



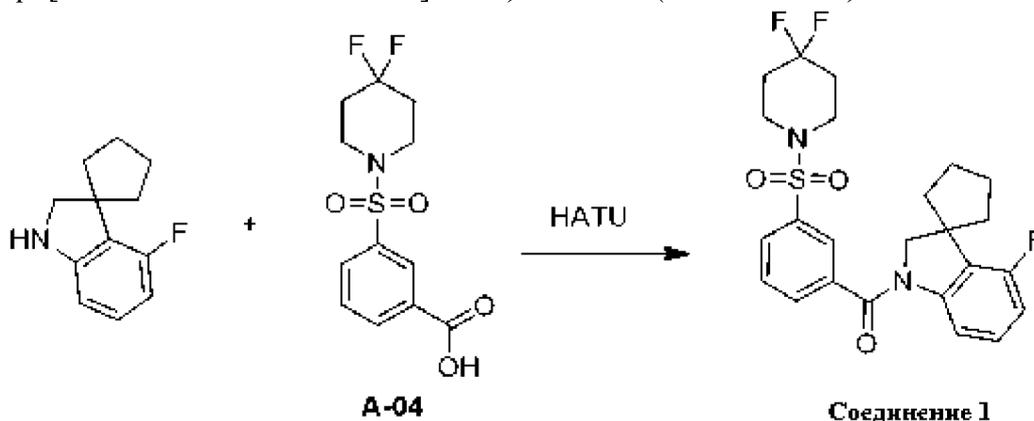
[235] **Стадия 1.** Смесь 3-бензилсульфанил-4-метоксибензойной кислоты (0,32 мг, 1,2 ммоль), **B-14** (0,22 г, 0,73 ммоль), ДМФА (3 мл), HOBT (0,26 г, 1,9 ммоль), EDCI (0,37 г, 1,9 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,54 мл, 3,9 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (30 мл), экстрагировали EtOAc (2×30 мл), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (40-45% EtOAc в PE) с получением N-(1''-(3-(бензилтио)-4-метоксибензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,22 г).

[236] **Стадия 2.** Смесь N-(1''-(3-(бензилтио)-4-метоксибензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,22 г, 0,36 ммоль), NCS (0,14 г, 1,1 ммоль), H<sub>2</sub>O (0,05 мл) и HOAc (0,45 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×30 мл), а объединенные

экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 2-метокси-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонилхлорида (**C-02**, 0,20 г).

Пример синтеза S-001

Синтез (3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанона (соединение 1)

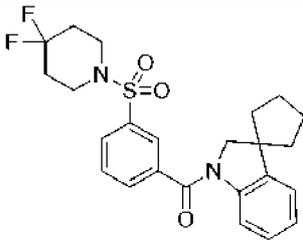
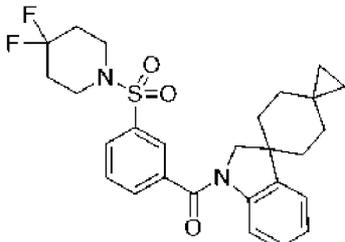
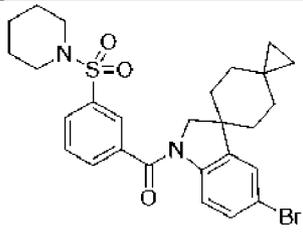
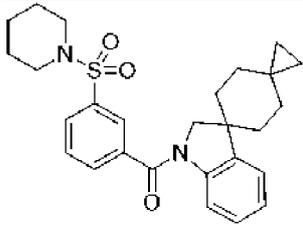
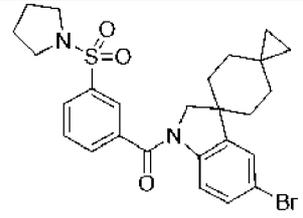
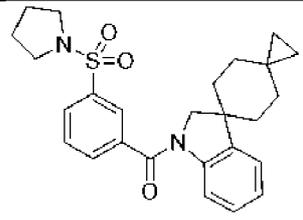
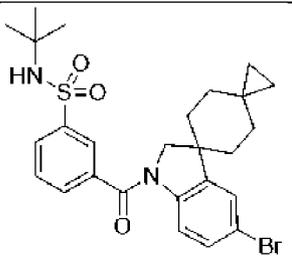


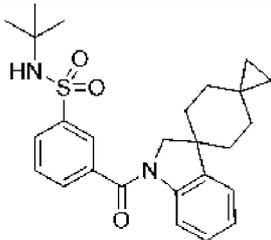
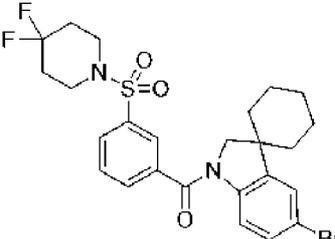
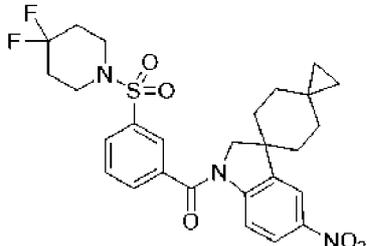
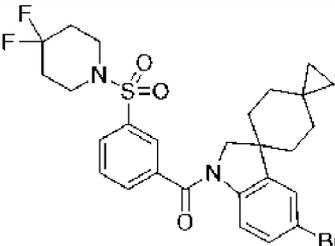
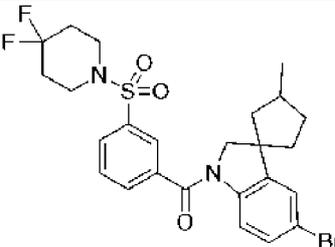
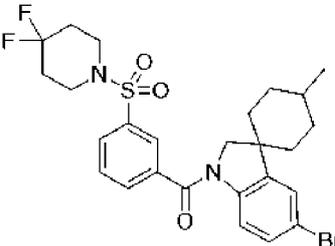
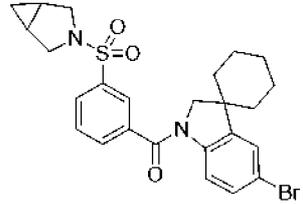
[237] Смесь 3-[(4, 4-дифтор-1-пиперидил)сульфонил]бензойной кислоты (88 мг, 0,28 ммоль), ДМФА (1,5 мл),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,11 мл, 0,78 ммоль) и HATU (0,20 г, 0,52 ммоль) перемешивали при 20°C течение 30 мин и добавляли 4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин] (50 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3,5 ч, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (45-75%  $\text{MeCN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  [10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ]) с получением (3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(4'-фторспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-1'-ил)метанона (**соединение 1**) (35 мг). МС ИЭР  $m/z$ : 479,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

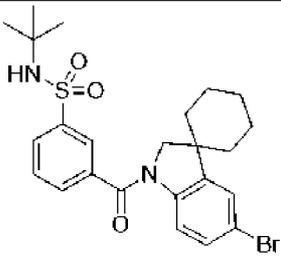
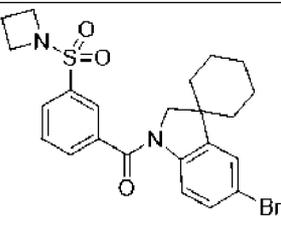
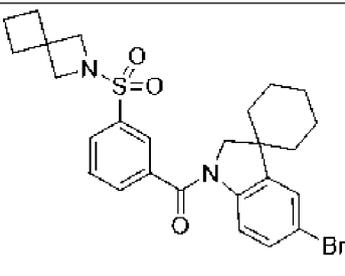
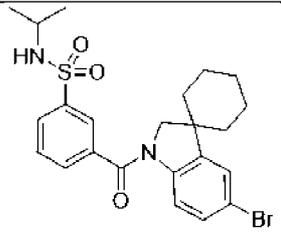
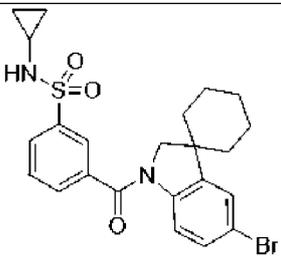
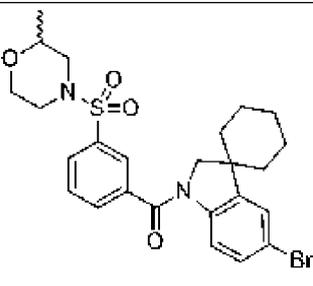
[238] Соединения в **таблице 6** были получены из указанных карбоновой кислоты и аналога индолина способом, описанным для синтеза **соединения 1** (пример синтеза S-001).

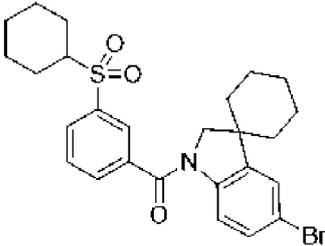
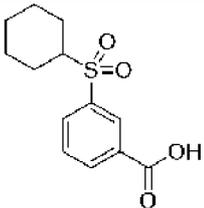
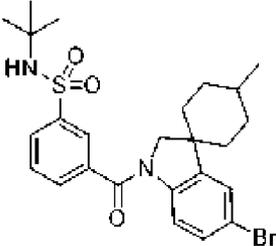
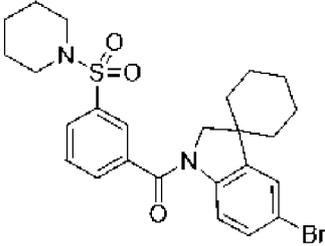
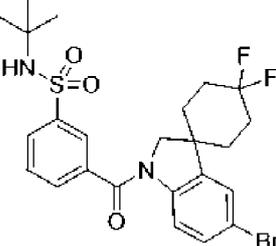
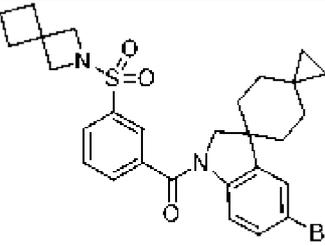
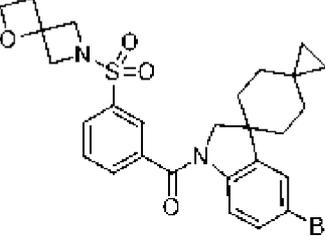
Таблица 6.

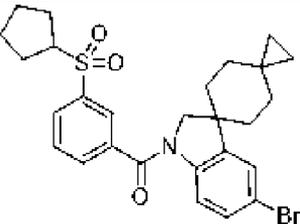
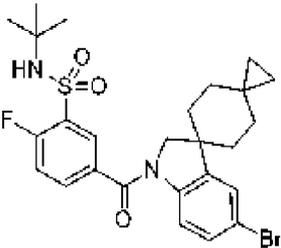
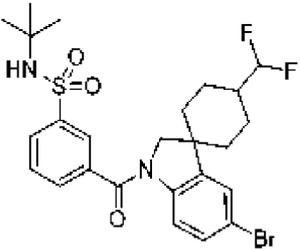
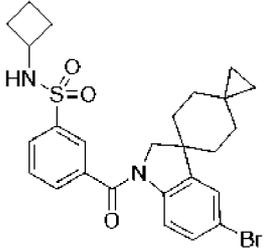
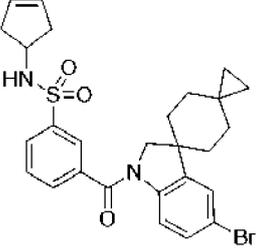
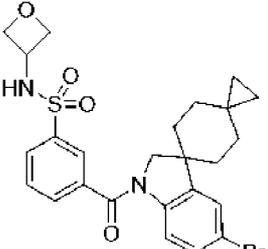
Соединение	Структура	Карбоновая кислота	Индолин
<b>Соединение 2</b>		<b>A-04</b>	

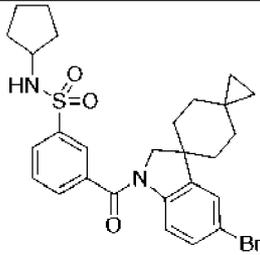
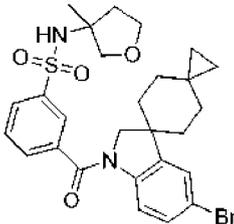
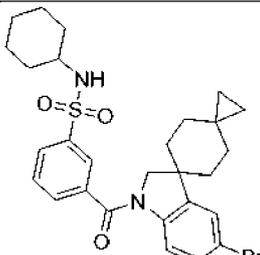
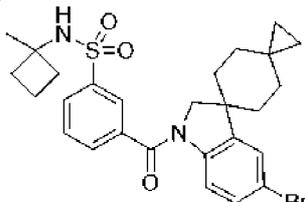
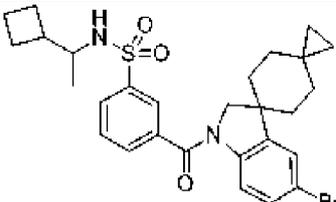
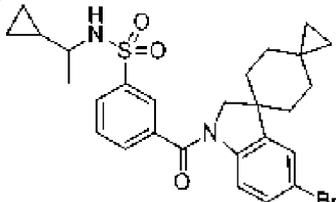
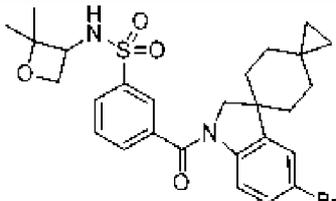
Соединение 3		A-04	B-02
Соединение 4		A-04	B-06
Соединение 5		A-01	B-07
Соединение 6		A-01	B-06
Соединение 7		A-02	B-07
Соединение 8		A-02	B-06
Соединение 9		A-03	B-07

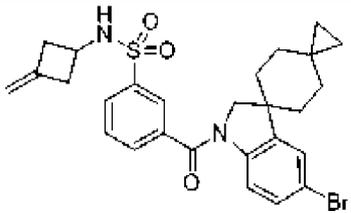
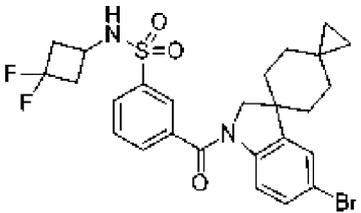
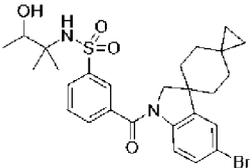
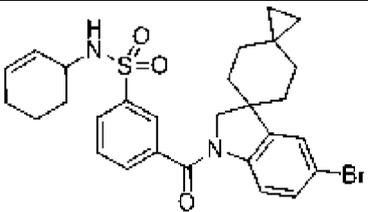
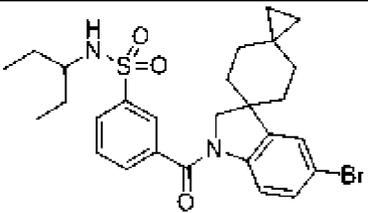
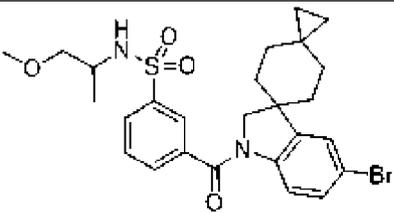
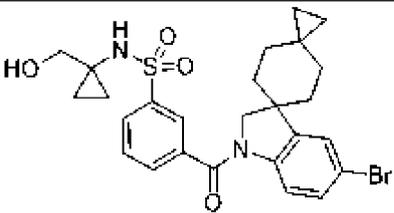
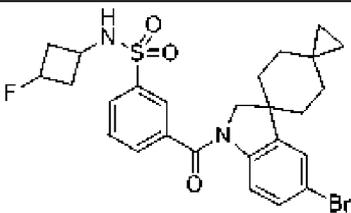
Соединение 10		A-03	B-06
Соединение 11		A-03	B-03
Соединение 12		A-04	B-01
Соединение 13		A-04	B-07
Соединение 14		A-04	B-04
Соединение 15		A-04	B-05
Соединение 16		A-05	B-03

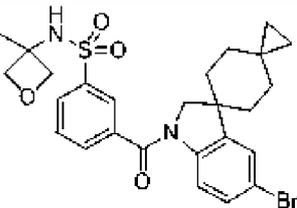
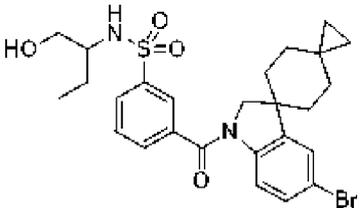
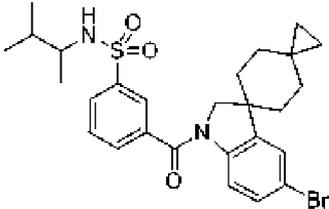
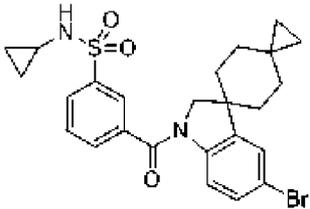
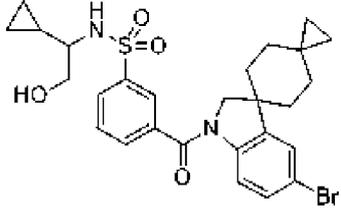
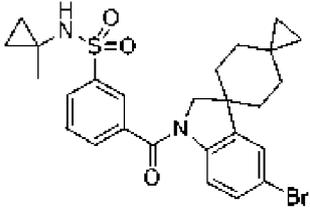
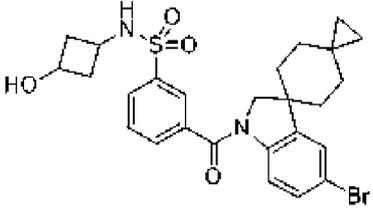
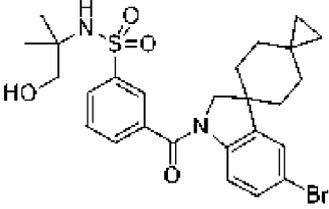
Соединение 17		A-03	B-03
Соединение 126		A-06	B-03
Соединение 128		A-07	B-03
Соединение 130		A-08	B-03
Соединение 132		A-09	B-03
Соединение 135		A-11	B-03

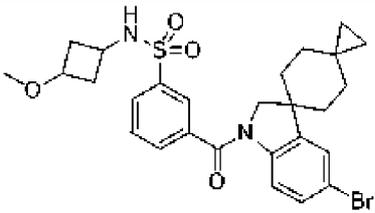
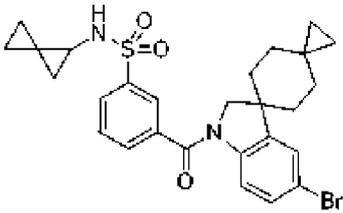
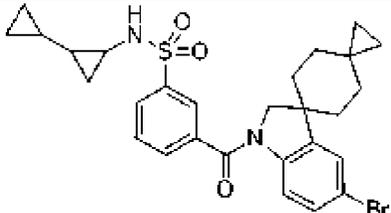
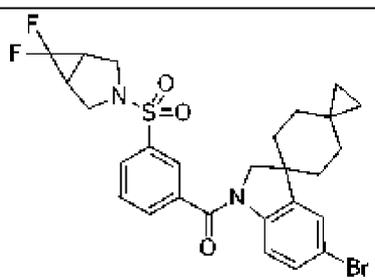
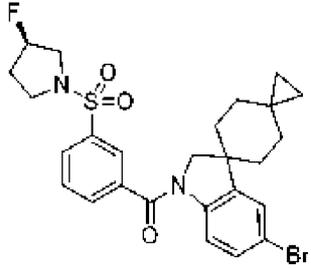
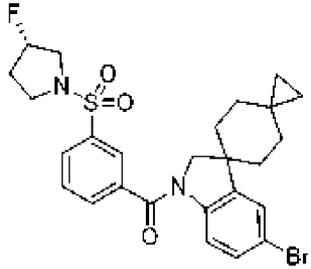
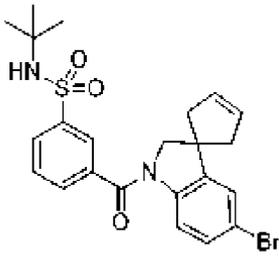
Соединение 138		 CAS: 1096908-69-8	B-03
Соединение 139		A-03	B-05
Соединение 142		A-01	B-03
Соединение 143		A-03	B-08
Соединение 150		A-07	B-07
Соединение 152		A-14	B-07

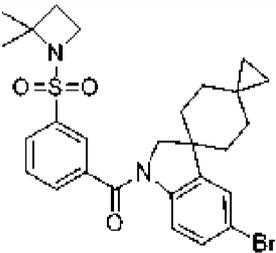
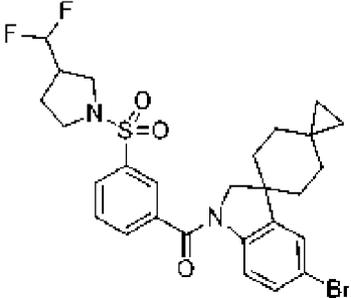
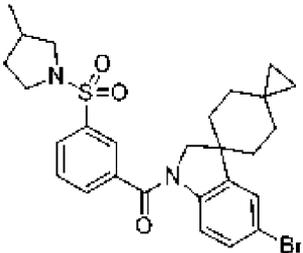
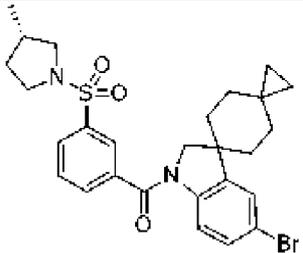
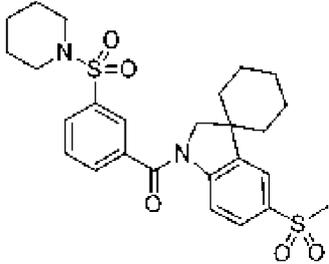
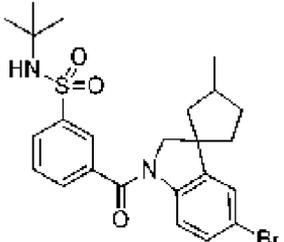
Соединение 154		A-52	B-07
Соединение 158		A-22	B-07
Соединение 161		A-03	B-09
Соединение 167		A-24	B-07
Соединение 169		A-25	B-07
Соединение 171		A-26	B-07
Соединение 173		A-27	B-07

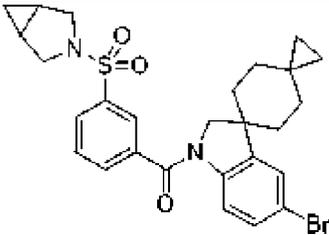
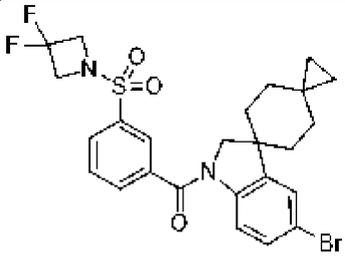
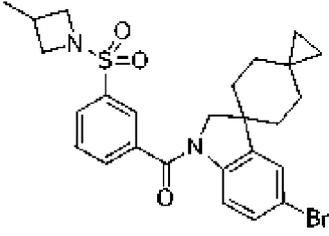
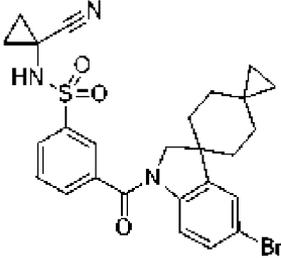
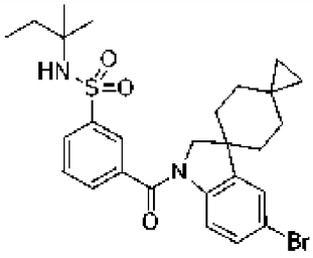
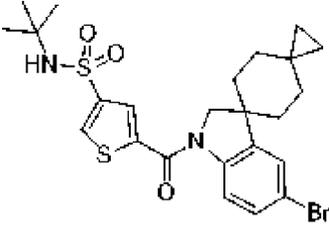
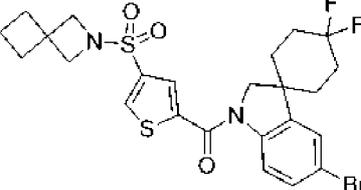
Соединение 175		A-28	B-07
Соединение 177		A-29	B-07
Соединение 179		A-30	B-07
Соединение 181		A-31	B-07
Соединение 183		A-32	B-07
Соединение 185		A-33	B-07
Соединение 187		A-34	B-07

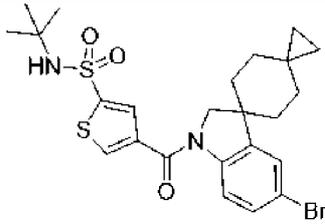
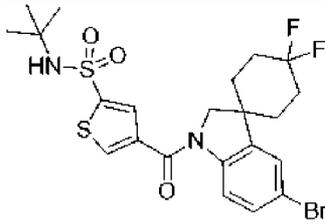
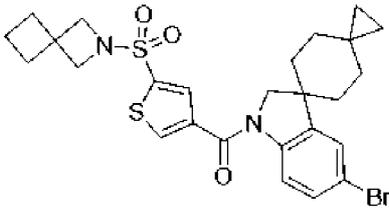
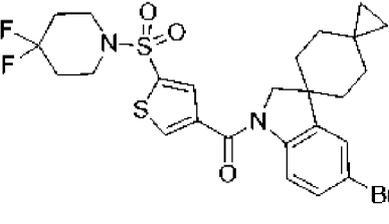
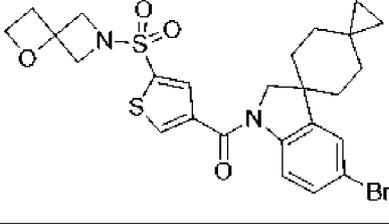
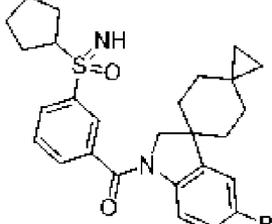
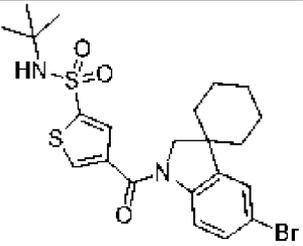
Соединение 189		A-35	B-07
Соединение 191		A-36	B-07
Соединение 193		A-37	B-07
Соединение 195		A-38	B-07
Соединение 197		A-39	B-07
Соединение 199		A-40	B-07
Соединение 201		A-41	B-07
Соединение 203		A-42	B-07

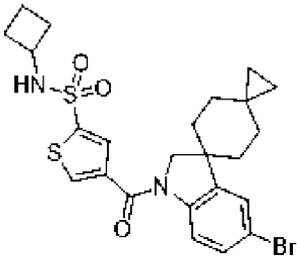
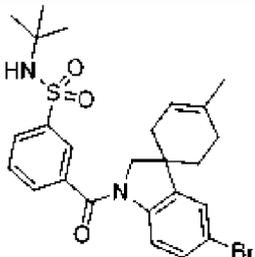
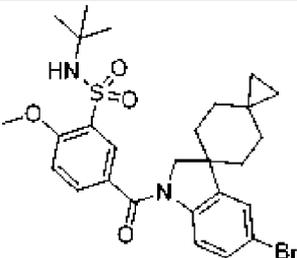
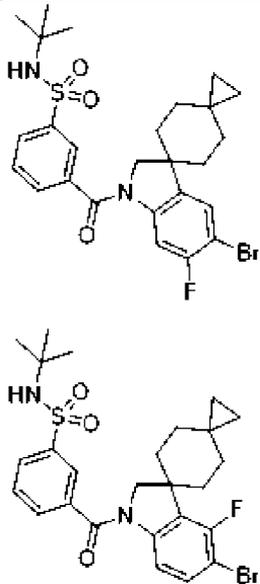
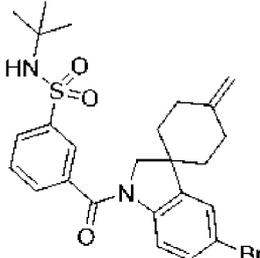
Соединение 205		A-43	B-07
Соединение 207		A-44	B-07
Соединение 209		A-45	B-07
Соединение 211		A-09	B-07
Соединение 213		A-46	B-07
Соединение 215		A-47	B-07
Соединение 217		A-48	B-07
Соединение 219		A-49	B-07

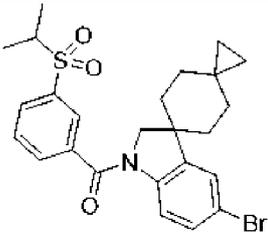
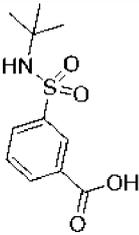
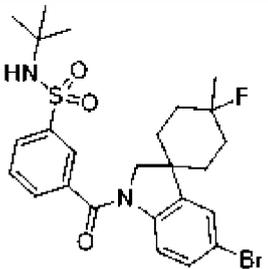
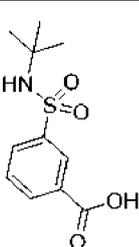
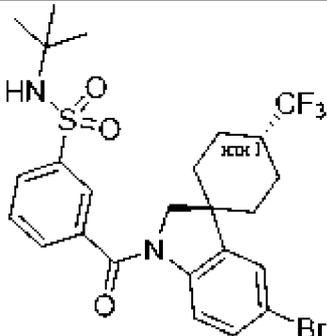
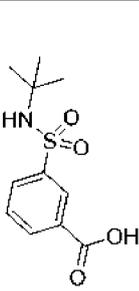
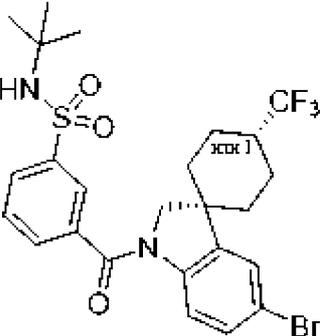
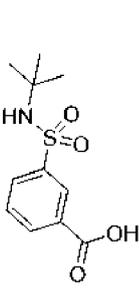
Соединение 221		A-50	B-07
Соединение 232		A-56	B-07
Соединение 234		A-57	B-07
Соединение 236		A-58	B-07
(R)-Соединение 238		(R)-A-59	B-07
(S)-Соединение 238		(S)-A-59	B-07
Соединение 242		A-03	B-16

Соединение 244		A-60	B-07
Соединение 246		A-61	B-07
Соединение 248		A-13	B-07
(S)-Соединение 248		(S)-A-13	B-07
Соединение 250		A-01	B-17
Соединение 251		A-09	B-04

Соединение 253		A-05	B-07
Соединение 256		A-62	B-07
Соединение 259		A-63	B-07
Соединение 263		A-64	B-07
Соединение 265		A-65	B-07
Соединение 267		A-19	B-07
Соединение 271		A-65	B-08

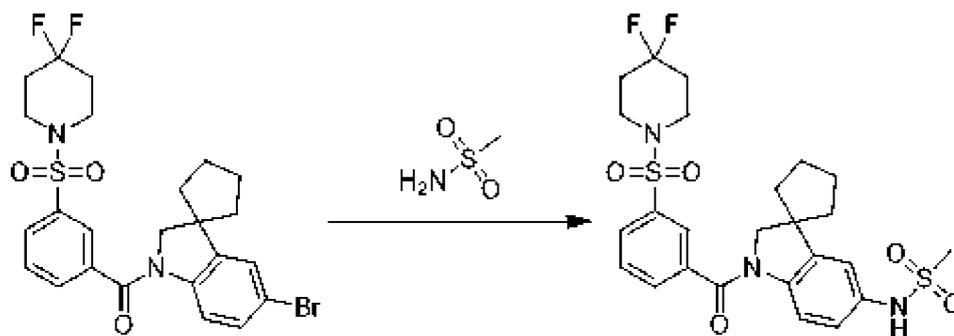
Соединение 273		A-55	B-07
Соединение 276		A-55	B-08
Соединение 278		A-67	B-07
Соединение 280		A-68	B-07
Соединение 282		A-69	B-07
Соединение 286		A-72	B-07
Соединение 288		A-55	B-03

Соединение 290		A-70	B-07
Соединение 294		A-09	B-18
Соединение 296		A-73	B-07
Соединение 307 и соединение 308		A-09	B-19/B-20
Соединение 323		A-09	B-21

Соединение 325			B-07
Соединение 328			B-22
Соединение 360a			B-24a
Соединение 360b			B-24b

Пример синтеза S-002

Синтез N-(1'-3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамида (соединение 18)



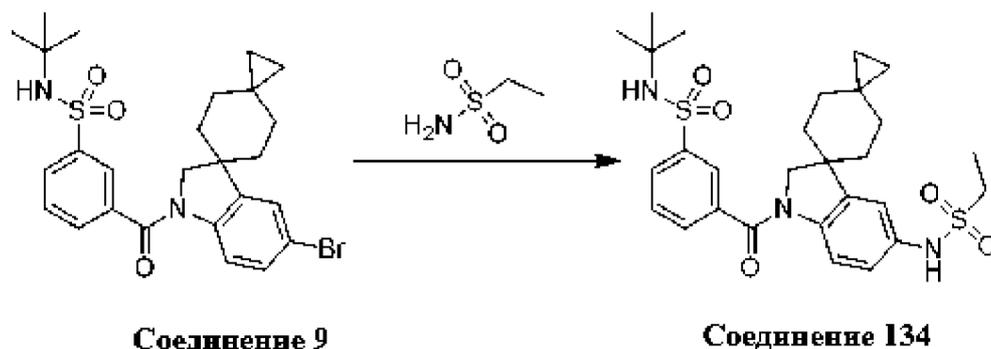
Соединение 2

Соединение 18

[239] Дегазированную смесь **соединения 2** (50 мг, 93 мкмоль), метансульфонамида (13 мг, 0,14 ммоль), CuI (9,0 мг, 46 мкмоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (59 мг, 0,28 ммоль), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (7,0 мг, 46 мкмоль) и ДМФА (2,0 мл) перемешивали при 150°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Смесь объединяли с H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (35-0% H<sub>2</sub>O [10 mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>] в MeCN) с получением N-(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамида (**соединение 18**, 8,6 мг).

#### Пример синтеза S-002a

**Синтез N-(трет-бутил)-3-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамид (соединение 134)**

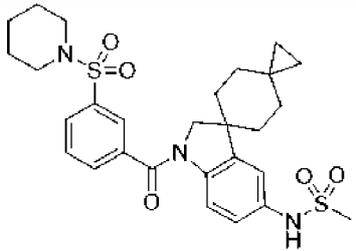
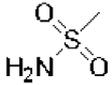
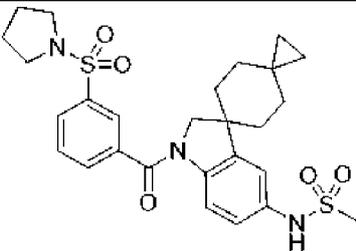
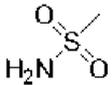
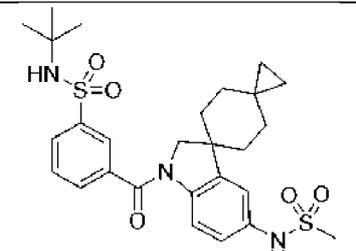
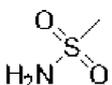
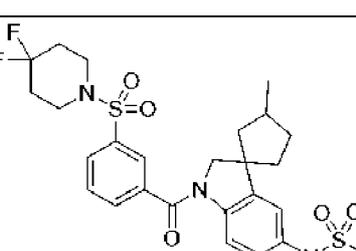
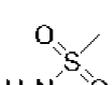
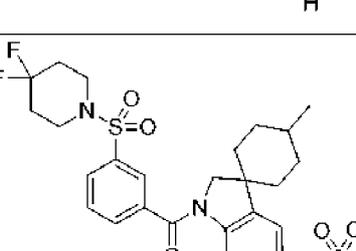
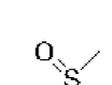
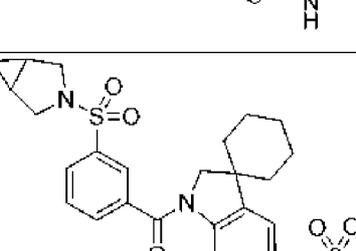
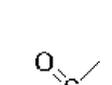


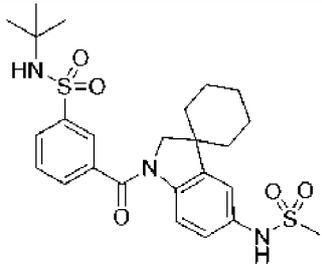
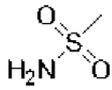
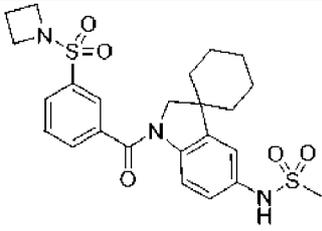
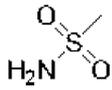
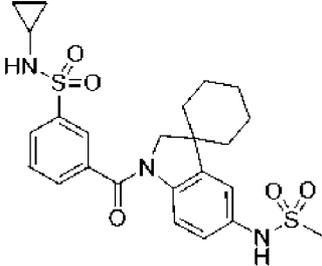
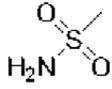
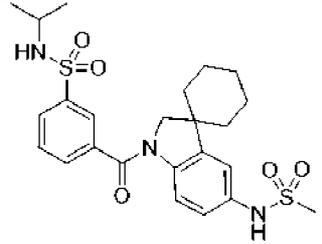
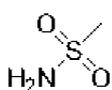
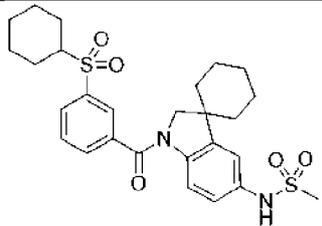
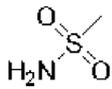
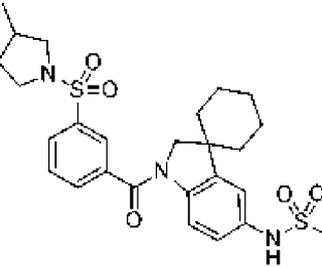
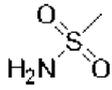
[240] Дегазированную смесь **соединения 2** (1,0 г, 1,9 ммоль), этансульфонамида (0,60 г, 5,5 ммоль), CuI (0,37 г, 1,9 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,3 г, 6,0 ммоль), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,27 г, 1,9 ммоль) и ДМФА (14 мл) перемешивали при 150°C в течение 3 ч. Смесь объединяли с H<sub>2</sub>O (40 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали H<sub>2</sub>O (5 мл x 3), растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (20 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (50-20% H<sub>2</sub>O [0,1% муравьиная кислота] в MeCN) с получением N-(трет-бутил)-3-(5''-(этилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 134**, 1,3 г).

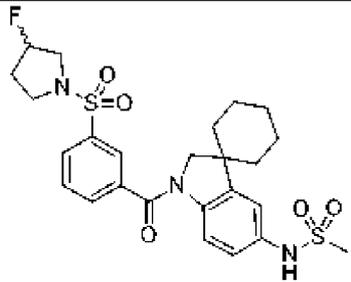
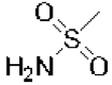
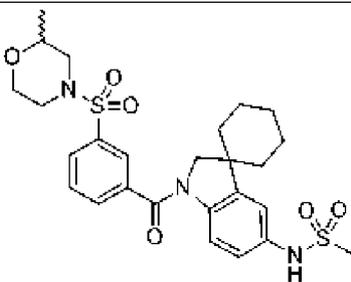
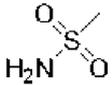
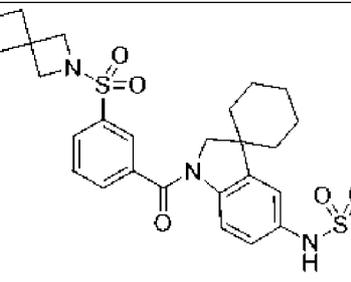
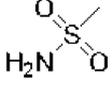
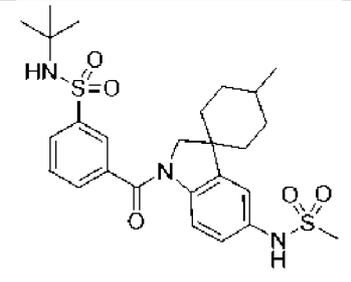
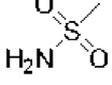
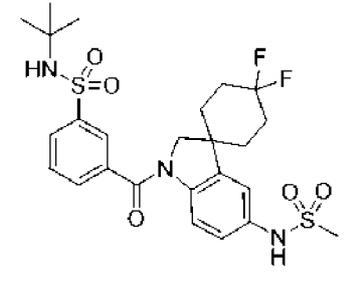
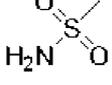
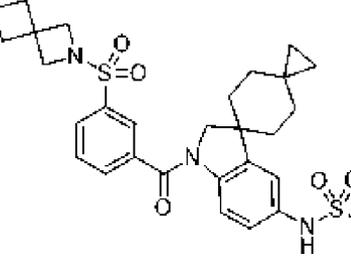
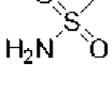
[241] Соединения в **таблице 7** получали из указанного броминдолина и первичного сульфонамида аналогичным образом, что и **соединение 18**.

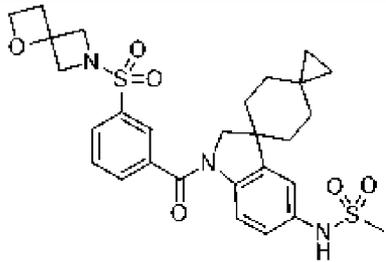
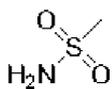
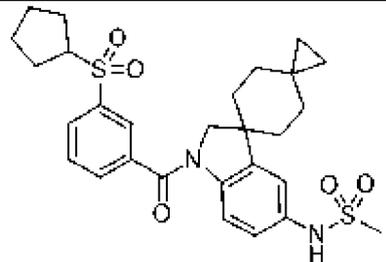
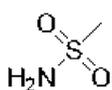
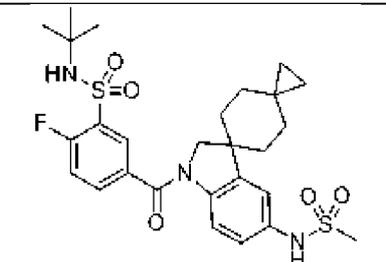
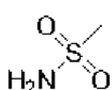
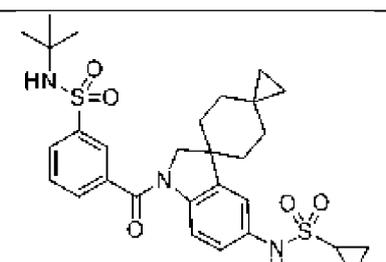
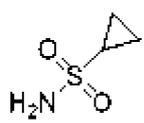
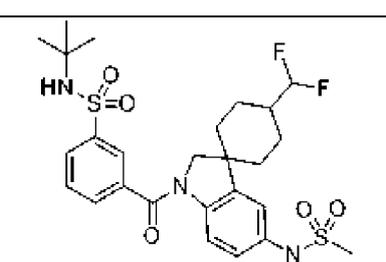
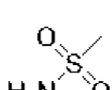
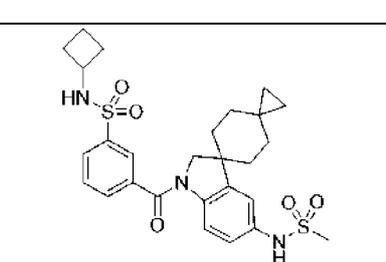
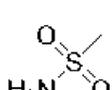
Таблица 7.

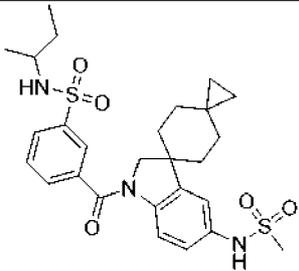
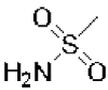
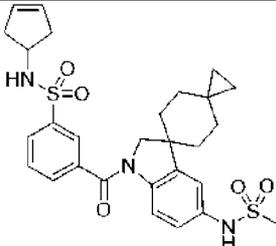
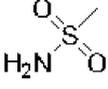
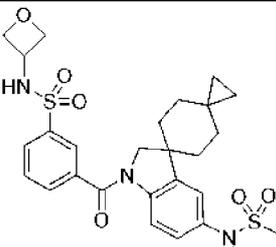
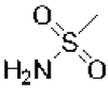
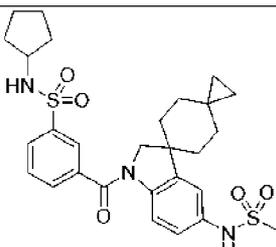
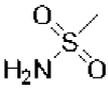
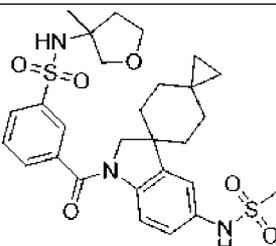
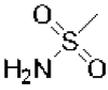
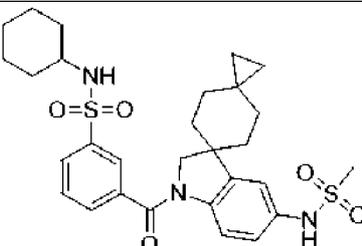
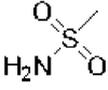
Соединение	Структура	Бромид	Сульфонамид
<b>Соединение 19</b>		<b>Соединение 11</b>	

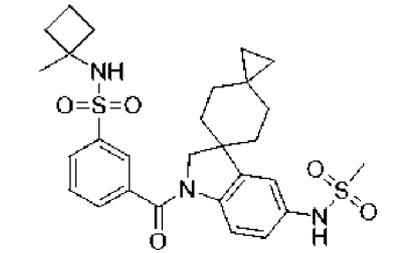
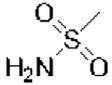
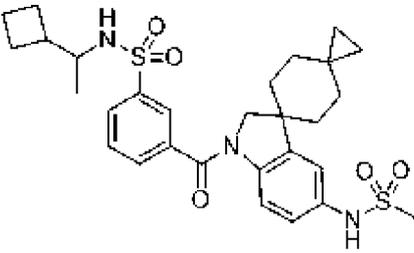
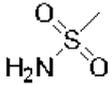
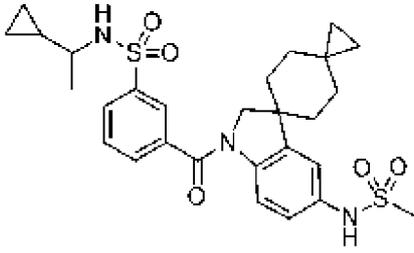
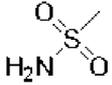
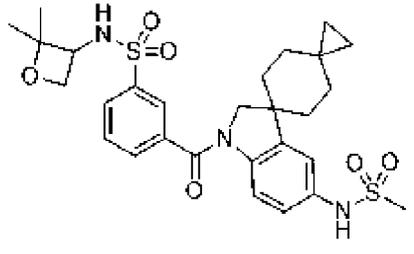
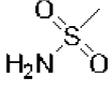
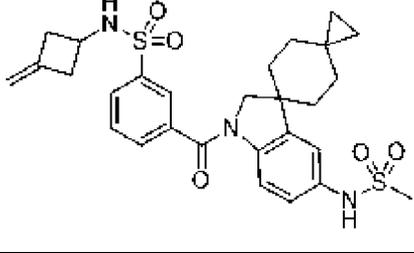
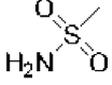
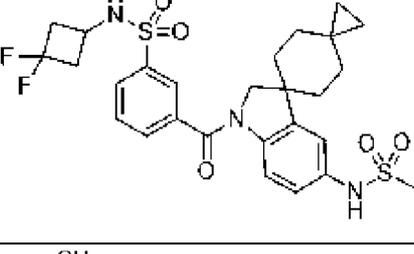
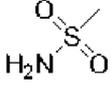
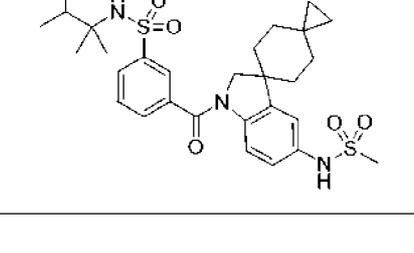
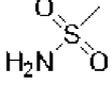
Соединение 20		Соединение 5	
Соединение 21		Соединение 7	
Соединение 22		Соединение 9	
Соединение 23		Соединение 14	
Соединение 24		Соединение 15	
Соединение 25		Соединение 16	

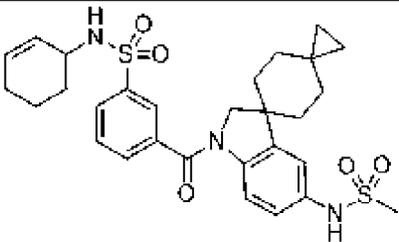
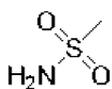
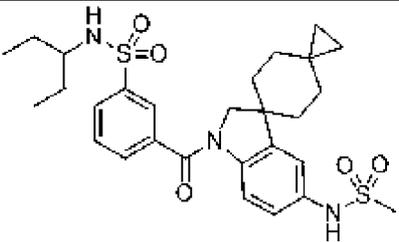
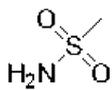
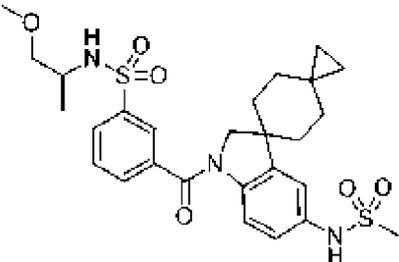
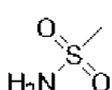
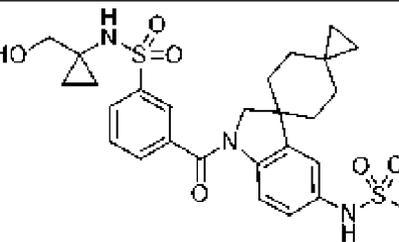
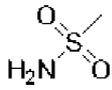
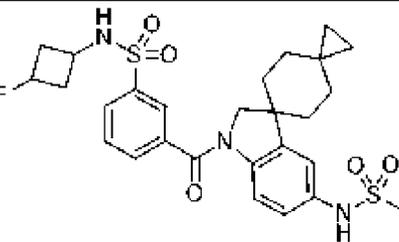
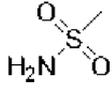
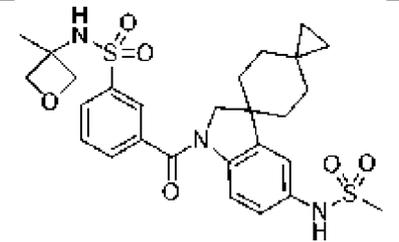
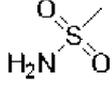
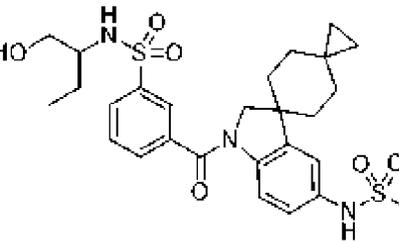
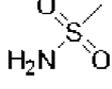
Соединение 26		Соединение 17	
Соединение 45		Соединение 126	
Соединение 46		Соединение 132	
Соединение 48		Соединение 130	
Соединение 70		Соединение 138	
Соединение 71		Соединение 137	

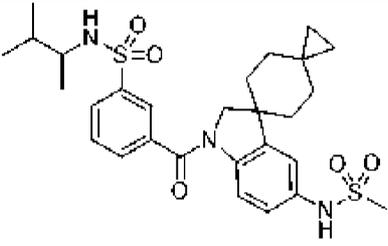
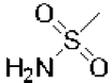
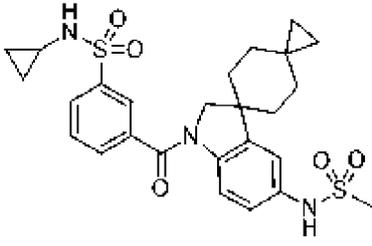
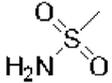
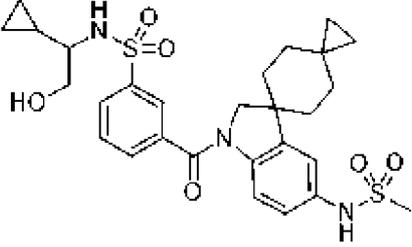
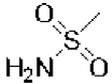
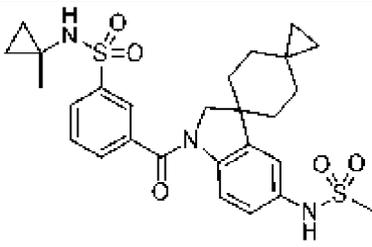
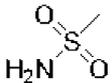
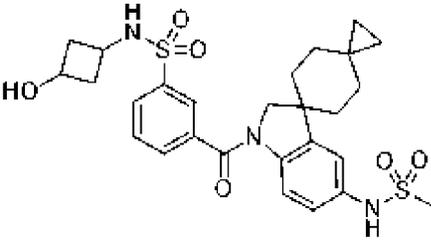
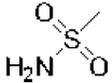
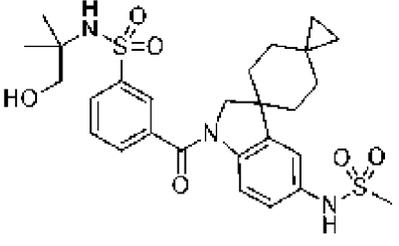
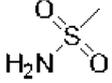
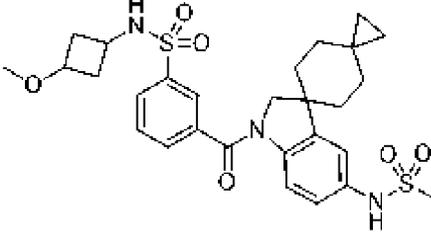
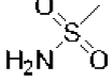
Соединение 83		Соединение 136	
Соединение 107		Соединение 135	
Соединение 129		Соединение 128	
Соединение 140		Соединение 139	
Соединение 144		Соединение 143	
Соединение 151		Соединение 150	

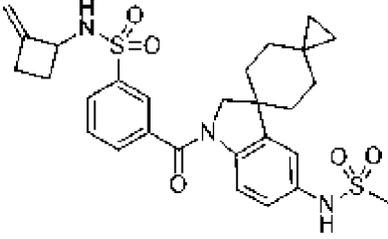
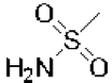
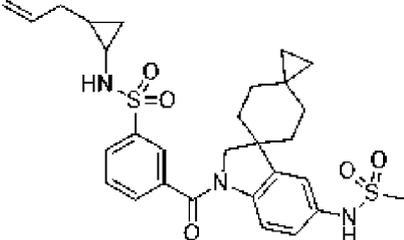
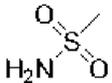
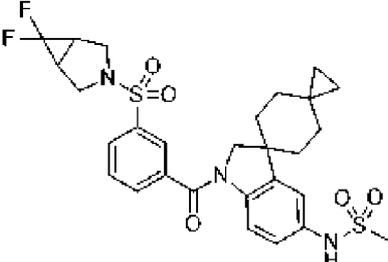
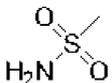
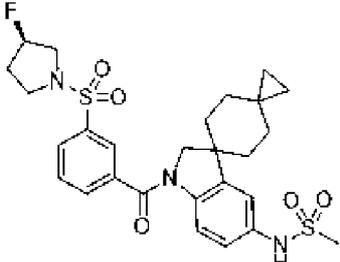
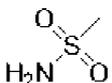
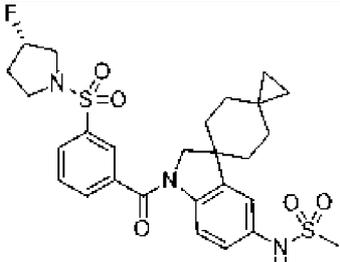
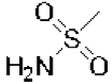
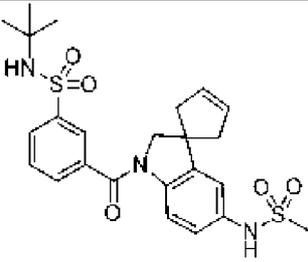
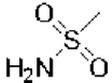
Соединение 153		Соединение 151	
Соединение 155		Соединение 154	
Соединение 159		Соединение 158	
Соединение 160		Соединение 9	
Соединение 162		Соединение 161	
Соединение 168		Соединение 167	

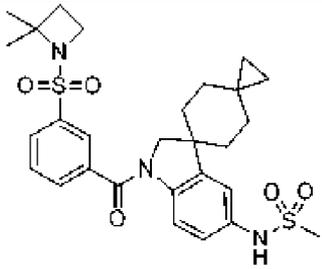
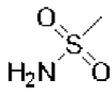
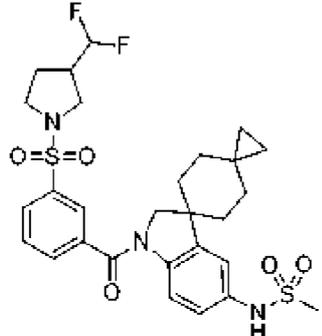
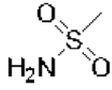
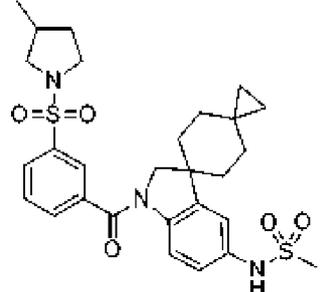
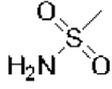
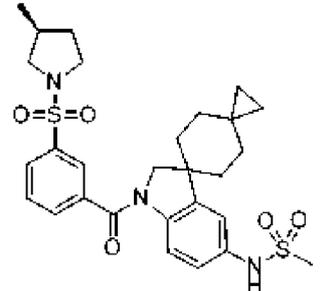
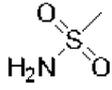
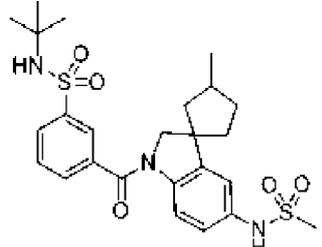
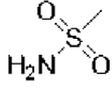
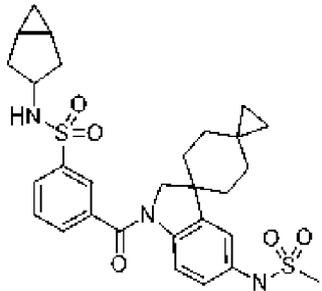
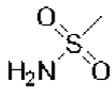
Соединение 170		Соединение 168	
Соединение 172		Соединение 171	
Соединение 174		Соединение 173	
Соединение 176		Соединение 175	
Соединение 178		Соединение 177	
Соединение 180		Соединение 179	

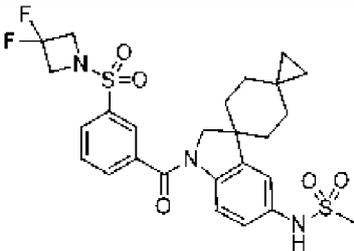
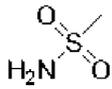
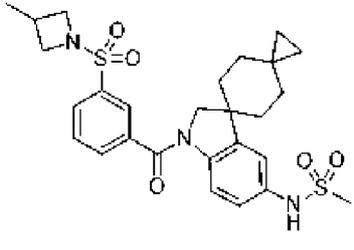
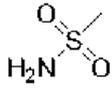
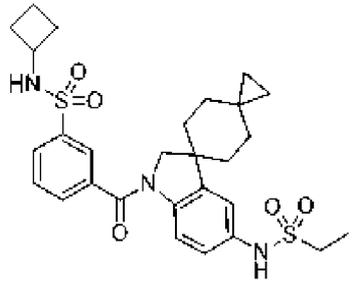
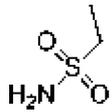
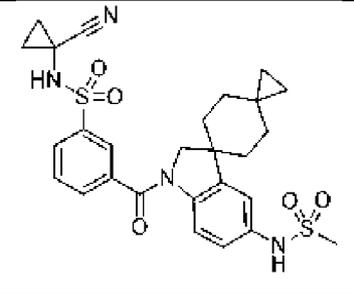
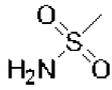
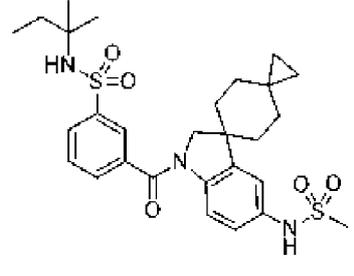
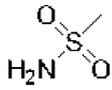
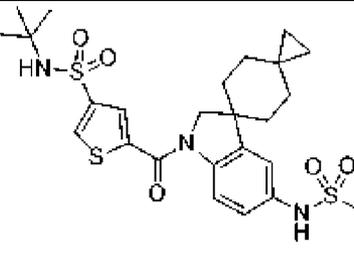
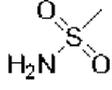
Соединение 182		Соединение 181	
Соединение 184		Соединение 183	
Соединение 186		Соединение 185	
Соединение 188		Соединение 187	
Соединение 190		Соединение 189	
Соединение 192		Соединение 191	
Соединение 194		Соединение 193	

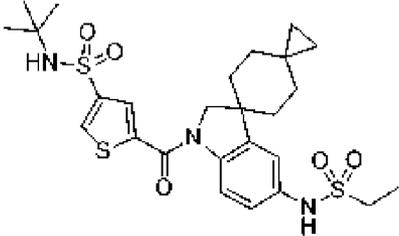
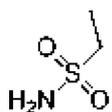
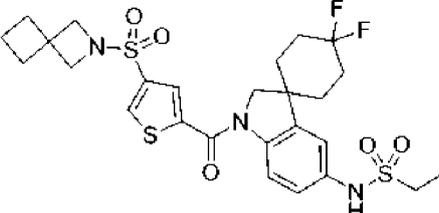
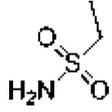
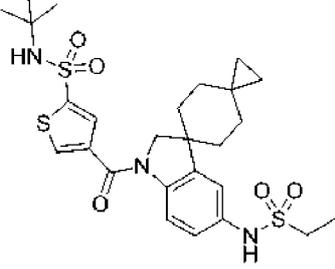
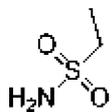
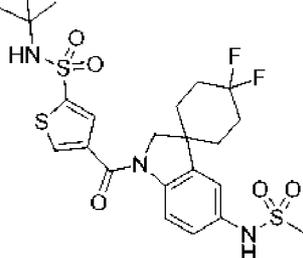
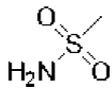
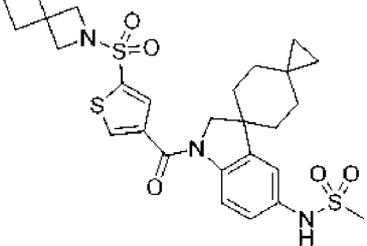
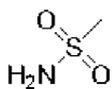
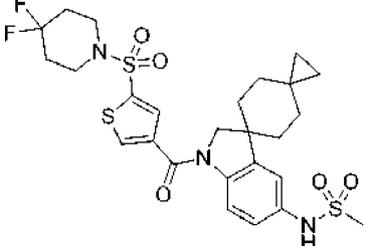
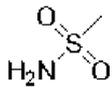
Соединение 196		Соединение 195	
Соединение 198		Соединение 197	
Соединение 200		Соединение 199	
Соединение 202		Соединение 201	
Соединение 204		Соединение 203	
Соединение 206		Соединение 205	
Соединение 208		Соединение 207	

Соединение 210		Соединение 209	
Соединение 212		Соединение 211	
Соединение 214		Соединение 213	
Соединение 216		Соединение 215	
Соединение 218		Соединение 217	
Соединение 220		Соединение 219	
Соединение 222		Соединение 221	

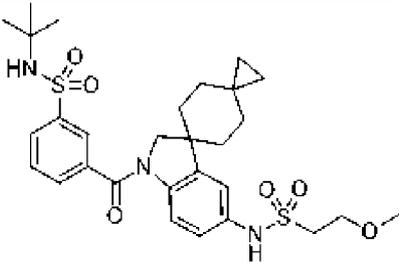
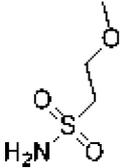
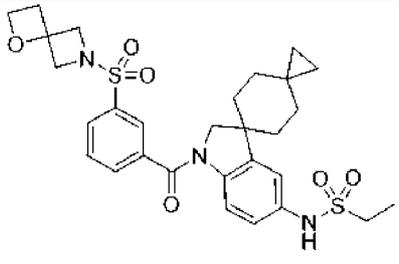
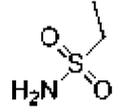
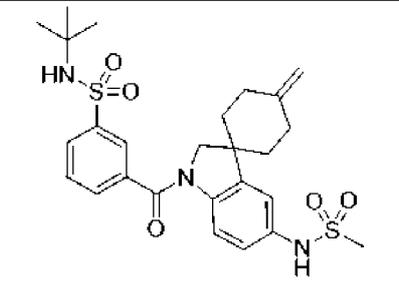
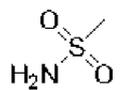
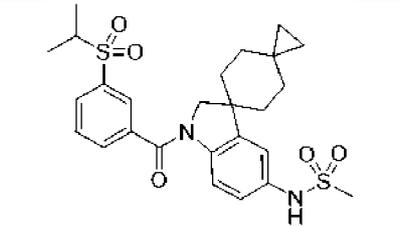
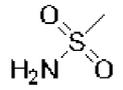
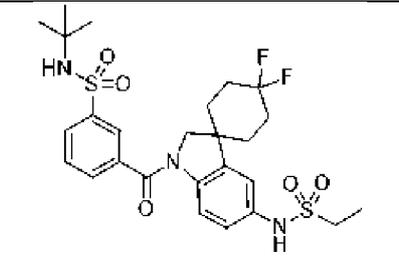
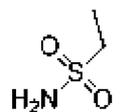
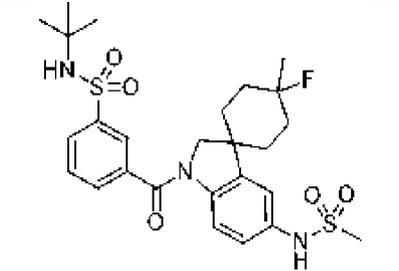
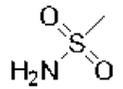
Соединение 233		Соединение 232	
Соединение 235		Соединение 234	
Соединение 237		Соединение 236	
(R)-Соединение 239		(R)-Соединение 238	
(S)-Соединение 239		(S)-Соединение 238	
Соединение 243		Соединение 242	

Соединение 245		Соединение 244	
Соединение 247		Соединение 246	
Соединение 249		Соединение 248	
(S)-Соединение 249		(S)-Соединение 248	
Соединение 252		Соединение 251	
Соединение 254		Соединение 253	

Соединение 257		Соединение 256	
Соединение 260		Соединение 259	
Соединение 261		Соединение 167	
Соединение 264		Соединение 263	
Соединение 266		Соединение 265	
Соединение 268		Соединение 267	

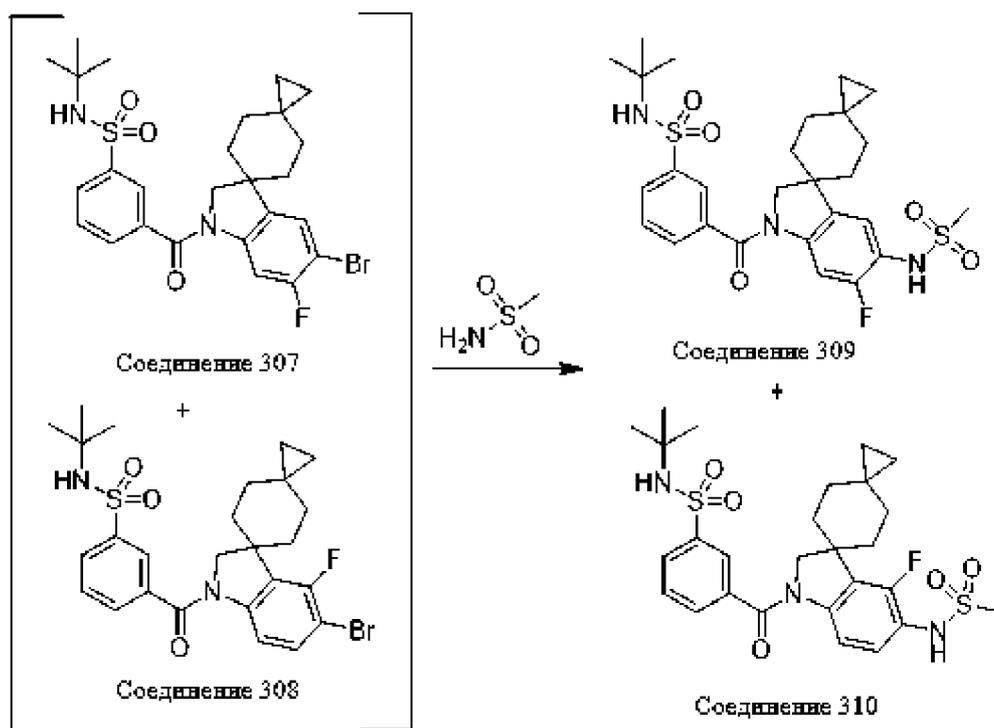
Соединение 269		Соединение 267	
Соединение 272		Соединение 271	
Соединение 275		Соединение 273	
Соединение 277		Соединение 275	
Соединение 279		Соединение 278	
Соединение 281		Соединение 280	

Соединение 283		Соединение 282		
Соединение 287		Соединение 287		
Соединение 291		Соединение 290		
Соединение 292			Соединение 9	
Соединение 293		Соединение 191		
Соединение 295		Соединение 294		

Соединение 300		Соединение 9	
Соединение 320		Соединение 152	
Соединение 324		Соединение 323	
Соединение 326		Соединение 325	
Соединение 327		Соединение 143	
Соединение 329		Соединение 328	

Соединение 333		Соединение 161	
Соединение 361a		Соединение 360a	
Соединение 361b		Соединение 360b	

Синтез **N**-(трет-бутил)-3-(6''-фтор-5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида и **N**-(трет-бутил)-3-(4''-фтор-5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида



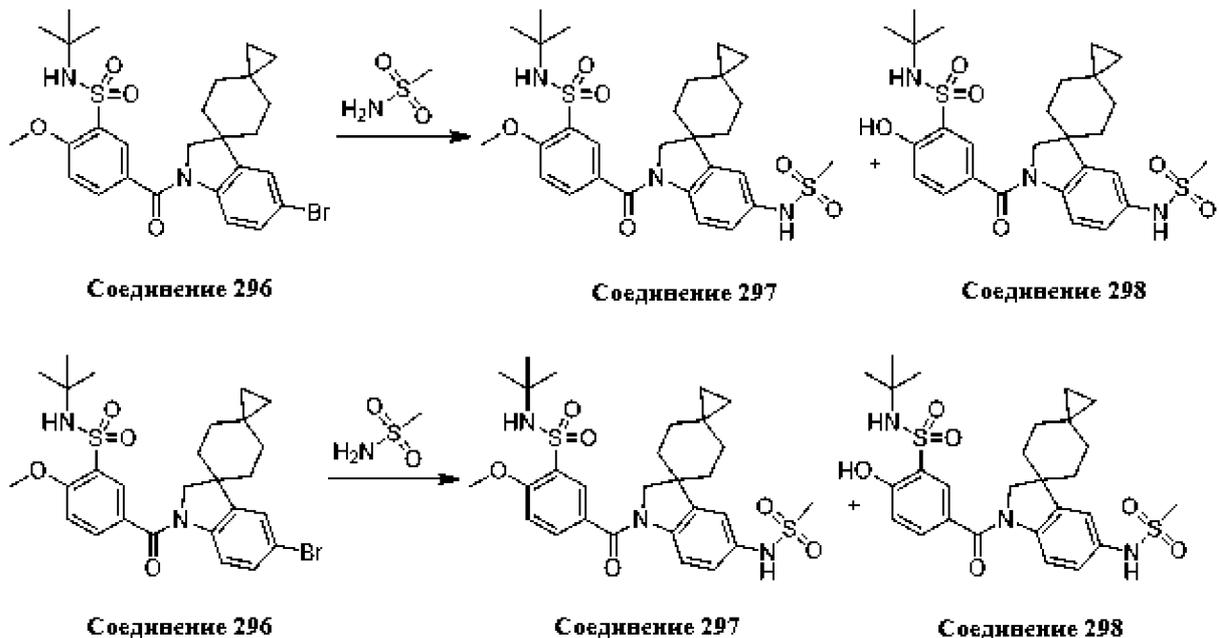
[242] ~3/1 смесь соединения 307 и соединения 308 (0,55 г, 1,0 ммоль)

метансульфонамида (0,29 г, 3,0 ммоль), CuI (0,11 г, 0,60 ммоль), ДМФА (5 мл), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (85 мг, 0,60 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,64 г, 3,0 ммоль) перемешивали при 160°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, объединяли с H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (35-65% MeCN/H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением *N*-(трет-бутил)-3-(6''-фтор-5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 309**, 23,2 мг) и *N*-(трет-бутил)-3-(4''-фтор-5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 310**, 5,1 мг).

### Пример синтеза S-002b

#### Синтез

**N**-(трет-бутил)-2-метокси-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 297**) и **N**-(трет-бутил)-2-гидрокси-5-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 298**).



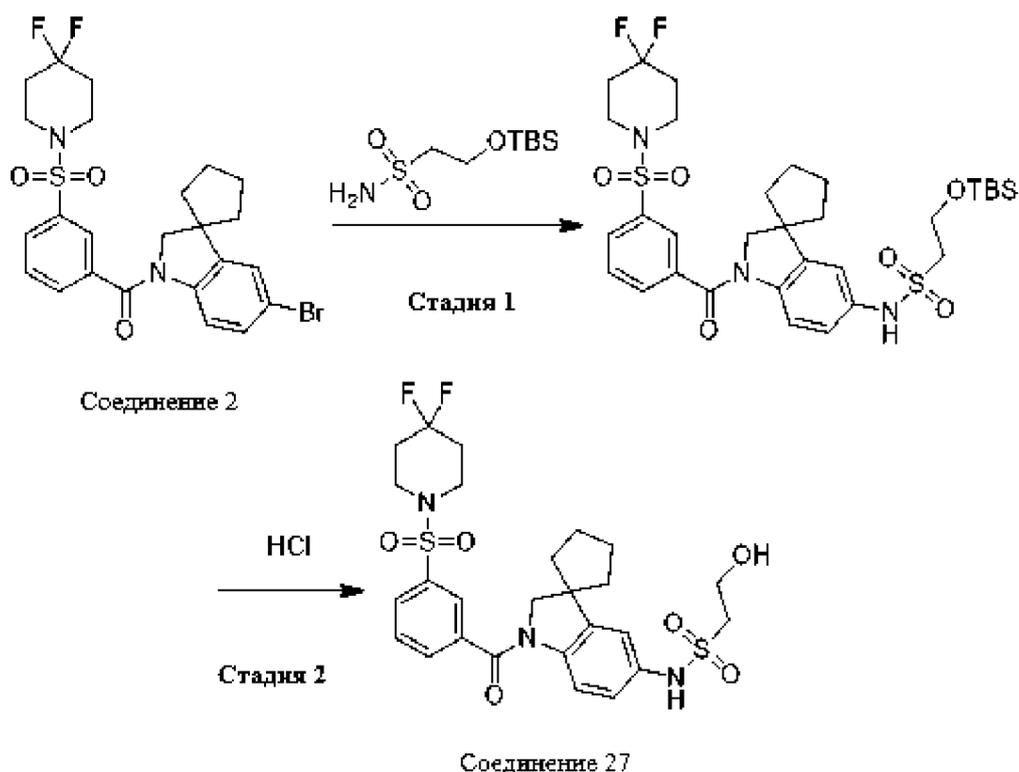
[243] Смесь **соединения 296** (0,10 г, 0,18 ммоль), метансульфонамида (51 мг, 0,53 ммоль), CuI (34 мг, 0,18 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,11 г, 0,53 ммоль), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (25 мг, 0,18 ммоль) и ДМФА (2 мл) перемешивали при 150°C в течение 1,5 ч. Смесь затем выливали в 30 мл H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (2×30 мл) и экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (C18, 30-60% MeCN/вода [0,1 mM муравьиная кислота]) с получением 13 мг **соединения 297** и 26 мг **соединения 298**.

### Пример синтеза S-003

#### Синтез

**N**-(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)-2-гидроксиэтан-1-

сульфонамида (соединение 27)

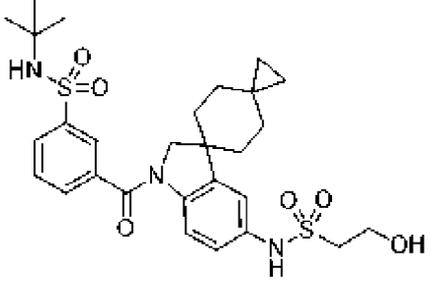
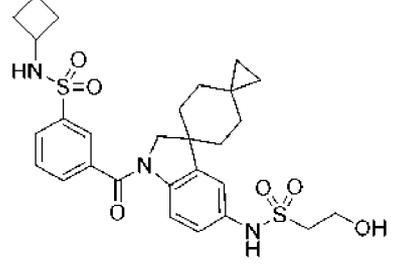
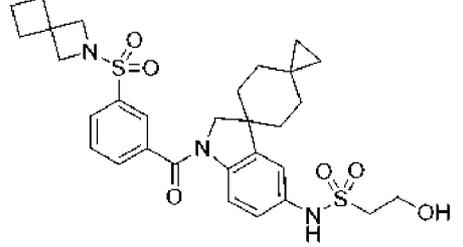
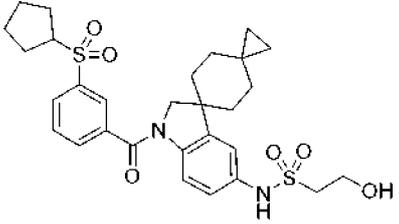
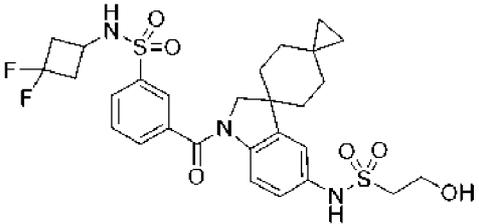
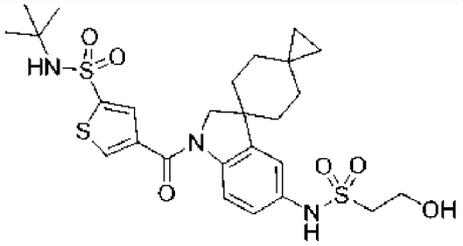


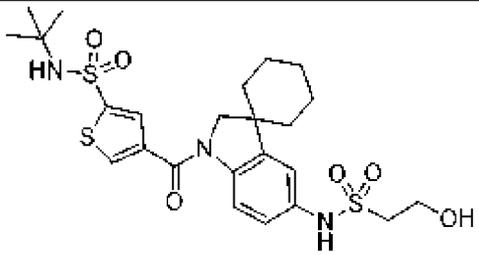
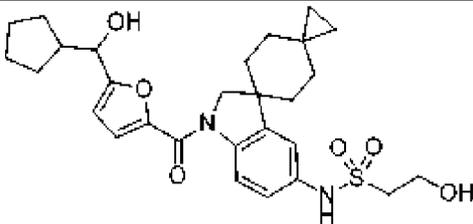
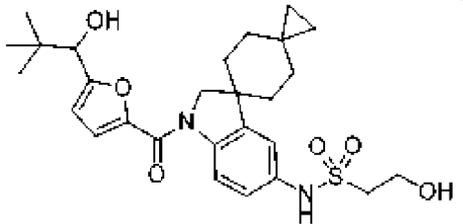
[244] **Стадия 1.** Дегазированную смесь **соединения 2** (50 мг, 93 мкмоль), 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-сульфонамида (33 мг, 0,14 ммоль), CuI (9 мг, 46 мкмоль),  $K_3PO_4$  (59 мг, 0,28 ммоль),  $N^1,N^2$ -диметилциклогексан-1,2-диамина (7 мг, 46 мкмоль) и ДМФА (2,0 мл) перемешивали при  $150^\circ C$  в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Смесь выливали в воду  $H_2O$  (30 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)- $N$ -(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)этан-1-сульфонамида (65 мг).

[245] **Стадия 2.** Смесь 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)- $N$ -(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)этан-1-сульфонамида (65 мг, 93 мкмоль), MeOH (5,0 мл) и HCl (2M, 5,0 мл) перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 1 ч, концентрировали, добавляли водный насыщенный  $NaHCO_3$ , чтобы довести pH до 9. Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл) и экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (30-60% MeCN в  $H_2O$  [10 mM  $NH_4HCO_3$ ]) с получением  $N$ -(1'-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамида (**соединение 27**, 8,5 мг).

[246] Соединения в **таблице 7.1** получали из указанного броминдолина и 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этан-1-сульфонамида аналогичным образом, что и **соединение 29**.

Таблица 7.1

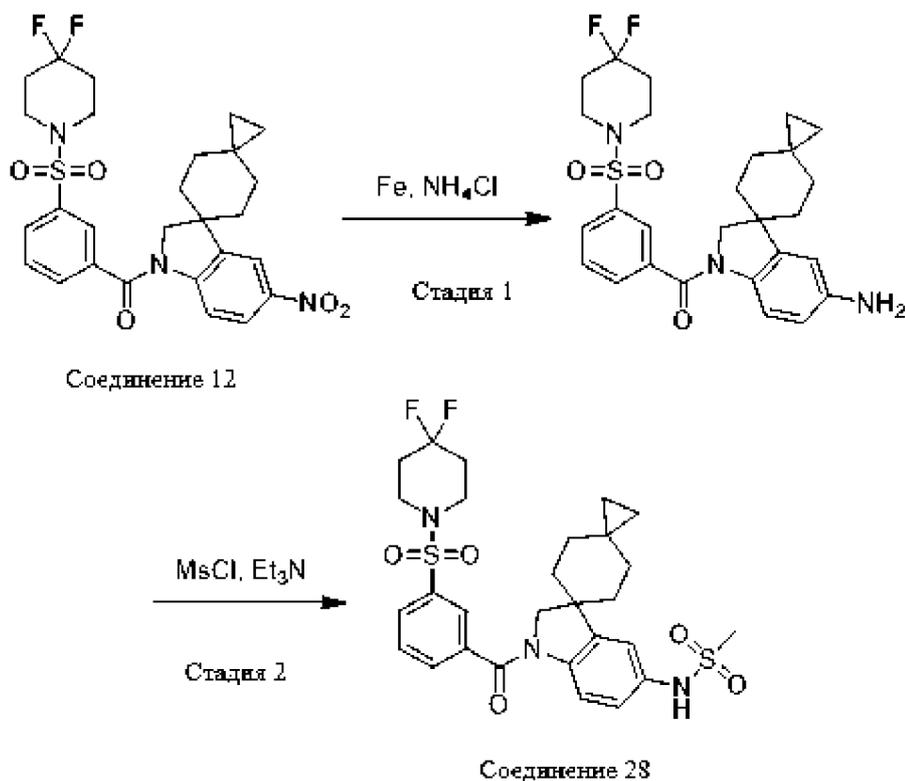
Соединение	Структура	Броминдол
Соединение 148		Соединение 9
Соединение 227		Соединение 167
Соединение 228		Соединение 150
Соединение 229		Соединение 154
Соединение 230		Соединение 191
Соединение 274		Соединение 273

Соединение 289		Соединение 288
Соединение 368		Соединение 366
Соединение 371		Соединение 370

Пример синтеза S-004

Синтез

N-(1''-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида  
(соединение 28)



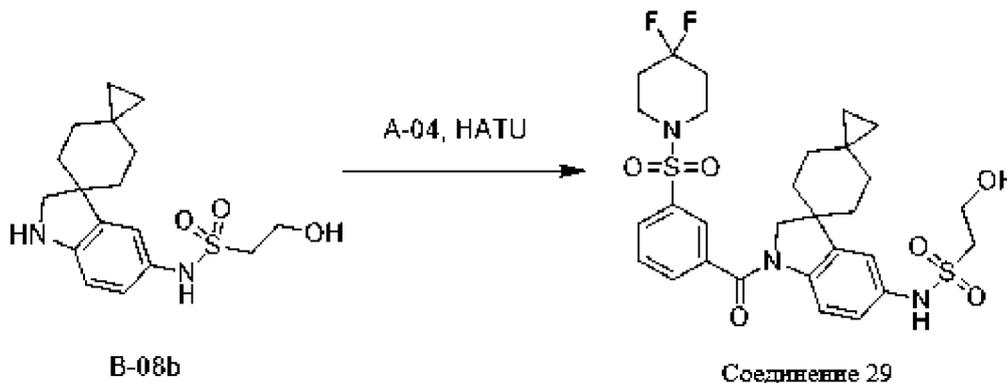
[247] Стадия 1. К смеси соединения 12 (0,18 г, 0,33 ммоль) и Fe (0,20 г, 3,6 ммоль), EtOH (10 мл), ТГФ (10 мл) и H<sub>2</sub>O (4,0 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (0,2 г, 3,7 ммоль) и смесь

перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали ТГФ (10 мл x 2) и MeOH (10 мл x 2). Фильтрат концентрировали до ~20 мл, разбавляли EtOAc (30 мл), промывали H<sub>2</sub>O (15 мл x 2), солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до (5"-аминодиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-1"-ил)(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанона (0,17 г).

[248] **Стадия 2.** К смеси (5"-аминодиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-1"-ил)(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)метанона (0,15 г, 0,29 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (88 0,12 мл, 0,87 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 мл) медленно добавляли смесь метансульфонилхлорида (68 мкг, 0,87 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) и экстракт промывали H<sub>2</sub>O (5,0 мл x 2) и солевым раствором (5,0 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (40-70% MeCN в воде [0,1% муравьиная кислота]) с получением N-(1"-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-5"-ил)метансульфонамида (**соединение 28**, 55 мг).

Пример синтеза S-005

N-(1"-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-5"-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид (**соединение 29**)

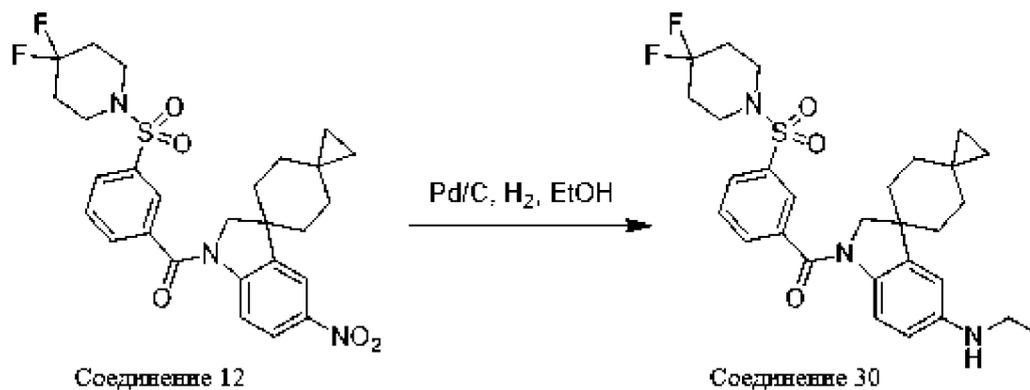


[249] Смесь **A-04** (16 мг, 53 мкмоль), ДМФА (1,0 мл), HATU (46 мг, 0,12 ммоль) и iPr<sub>2</sub>NEt (18 мкг, 0,10 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 15 мин и добавляли смесь N-{1",2"-дигидродиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индол]-5"-ил}-2-гидроксиэтан-1-сульфонамида (42 мг, 48 мкмоль), iPr<sub>2</sub>NEt (89 мкг, 0,51 мкмоль) и ДМФА (1,0 мл). После перемешивания при 25°C в течение 5 ч смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (20-60% MeCN в H<sub>2</sub>O [0,1% муравьиная кислота]) с получением N-(1"-(3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-5"-ил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамида (**соединение 29**, 2 мг).

Пример синтеза S-006

Синтез (3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(5"-(этиламино)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3"-индолин]-1"-ил)метанона

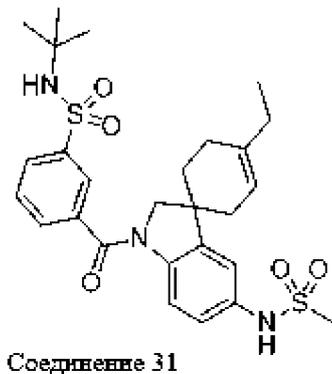
(соединение 30)



[250] Смесь **соединения 12** (0,15 г, 0,28 ммоль), Pd/C (0,15 г, 10%) и EtOH (15 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. Смесь продували N<sub>2</sub>, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали, а второстепенный продукт выделяли препаративной ВЭЖХ (45-80% MeCN в H<sub>2</sub>O [10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]) и дополнительно препаративной ВЭЖХ (35-75% MeCN в H<sub>2</sub>O [0,1% муравьиная кислота]) с получением (3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)(5''-(этиламино)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-ил)метанона (**соединение 30**, 7,9 мг).

Пример синтеза S-007

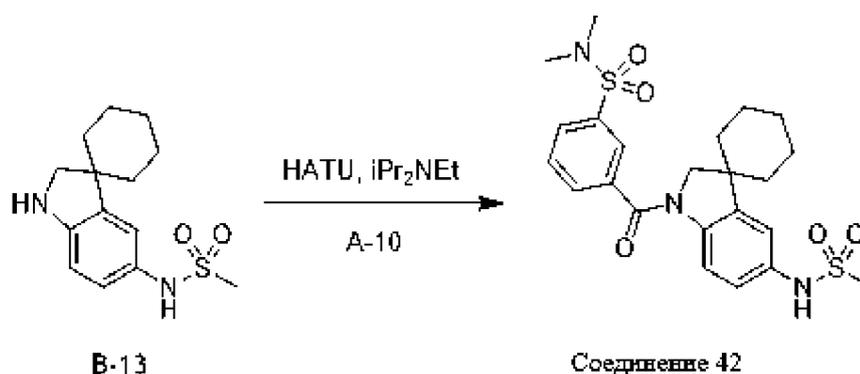
Выделение N-(трет-бутил)-3-(4-этил-5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-3-ен-1'-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 31**)



[251] **Соединение 31** выделяли как побочный продукт в ходе очистки **соединения 22**: препаративной ВЭЖХ (40-60% MeCN в H<sub>2</sub>O [10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]).

Пример синтеза S-008

Получение N,N-диметил-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамид (**соединение 42**)

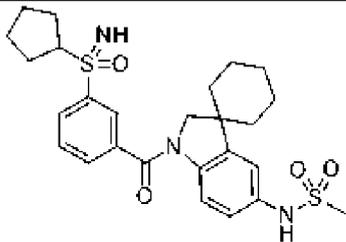
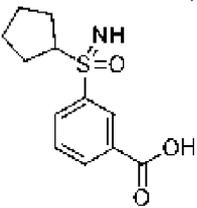
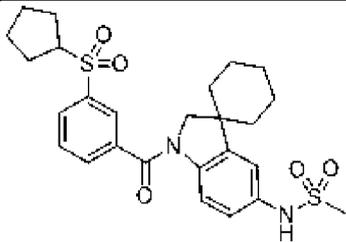
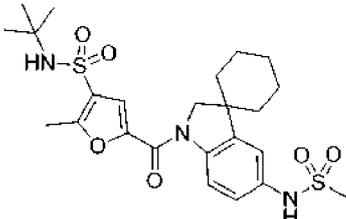
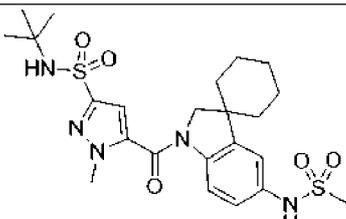
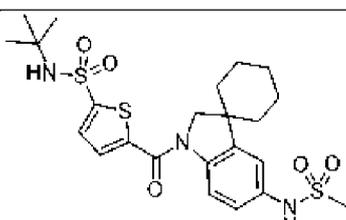
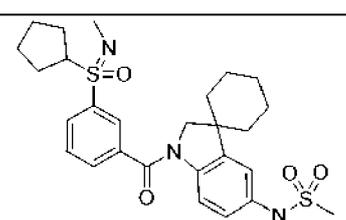
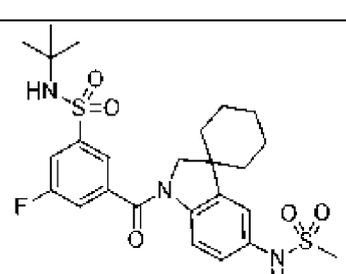


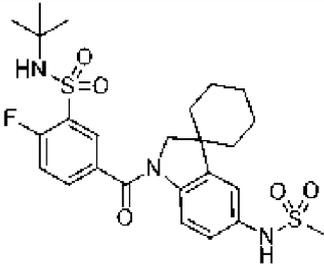
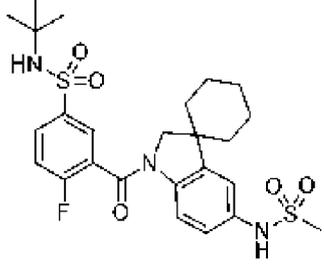
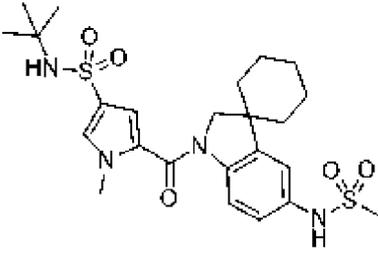
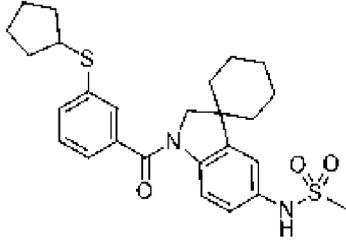
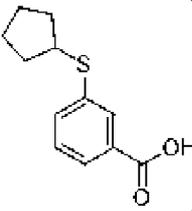
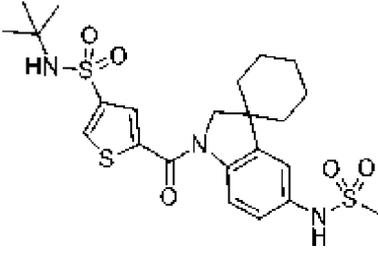
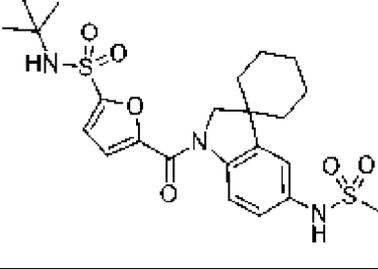
[252] К смеси **A-10** (50 мг, 0,22 ммоль) и ДМФА (3 мл) добавляли HATU (0,12 г, 0,33 ммоль) и  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,11 мл, 0,65 ммоль). Через 20 мин добавляли **B-13** (73 мг, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (45-65% MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 М HCl)) с получением N, N-диметил-3-(5'-(метилсульфонамидо)спиро [циклогексан-1,3'-индолин]-1'-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 42**, 50 мг).

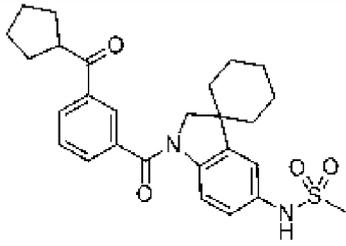
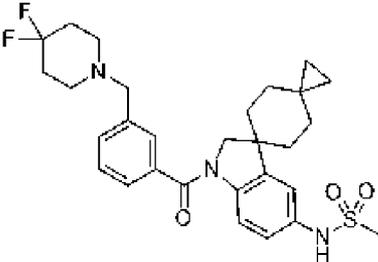
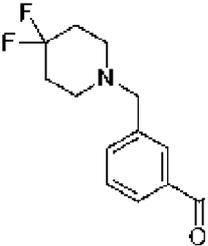
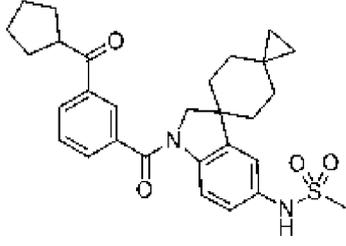
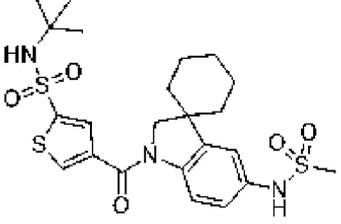
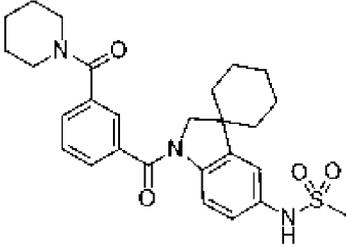
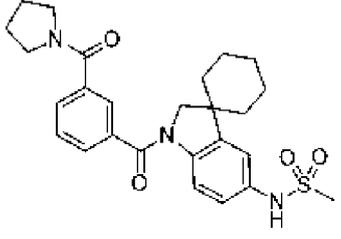
[253] Соединения в **таблице 7.2** получали из указанных индолина и карбоновой кислоты аналогичным образом, что и **соединение 42**.

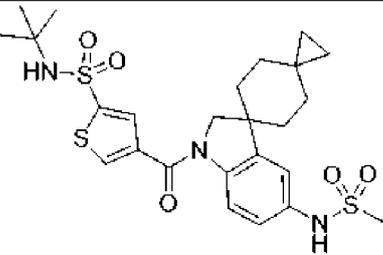
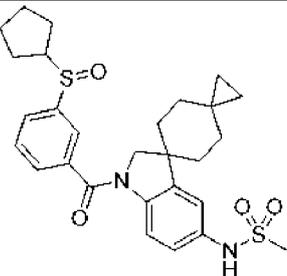
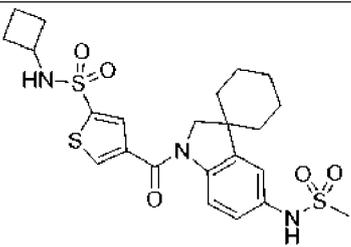
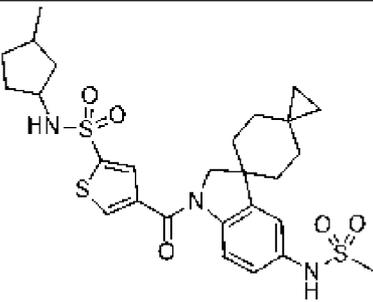
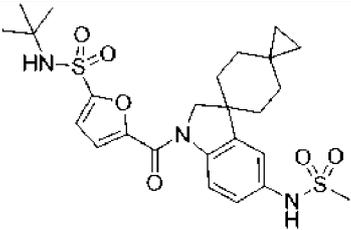
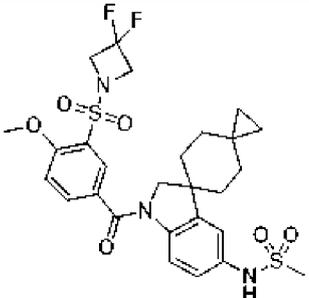
Таблица 7.2

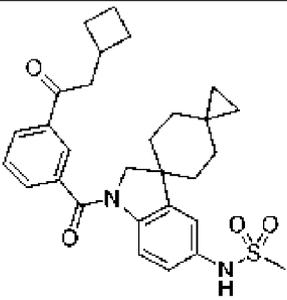
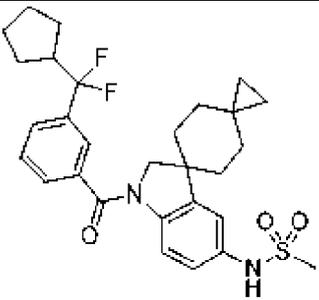
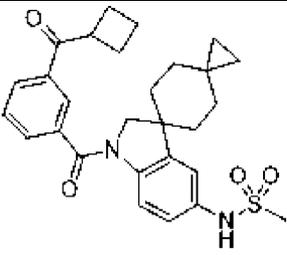
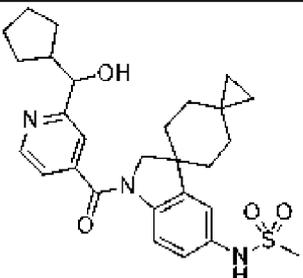
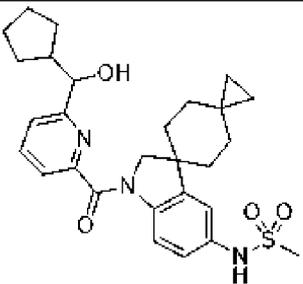
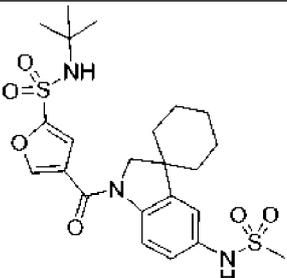
Соединение	Структура	Индолин	Карбоновая кислота
Соединение 166		<b>B-15</b>	<b>A-14</b>
Соединение 55		<b>B-13</b>	<b>A-12</b>
Соединение 43		<b>B-13</b>	<b>A-51</b>

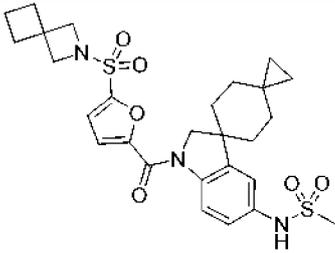
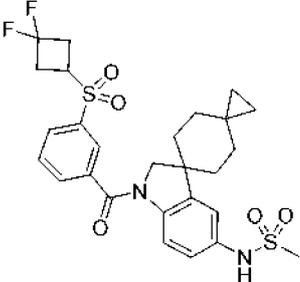
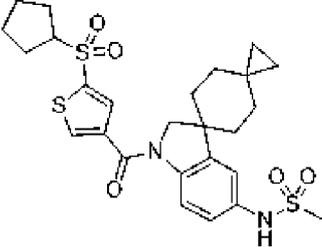
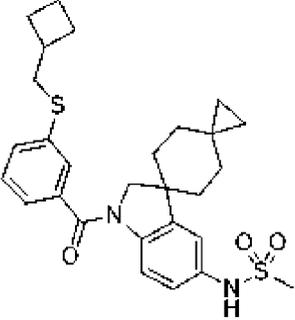
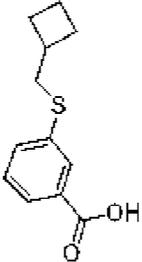
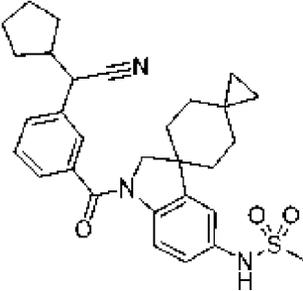
Соединение 49		B-13	
Соединение 50		B-13	A-52
Соединение 57		B-13	A-16
Соединение 59		B-13	A-15
Соединение 60		B-13	A-21
Соединение 67		B-13	A-53
Соединение 95		B-13	A-20

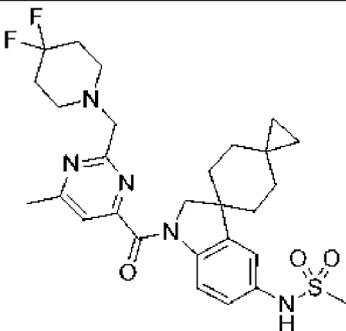
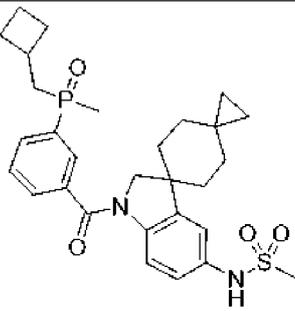
Соединение 96		B-13	A-22
Соединение 97		B-13	A-18
Соединение 145		B-13	A-17
Соединение 146		B-13	
Соединение 147		B-13	A-19
Соединение 149		B-13	A-23

Соединение 156		B-13	A-54
Соединение 163		B-14	 CAS: 1783412-42- 9
Соединение 164		B-14	A-54
Соединение 231		B-09	A-55
Соединение 240		B-13	A-01
Соединение 241		B-13	A-02

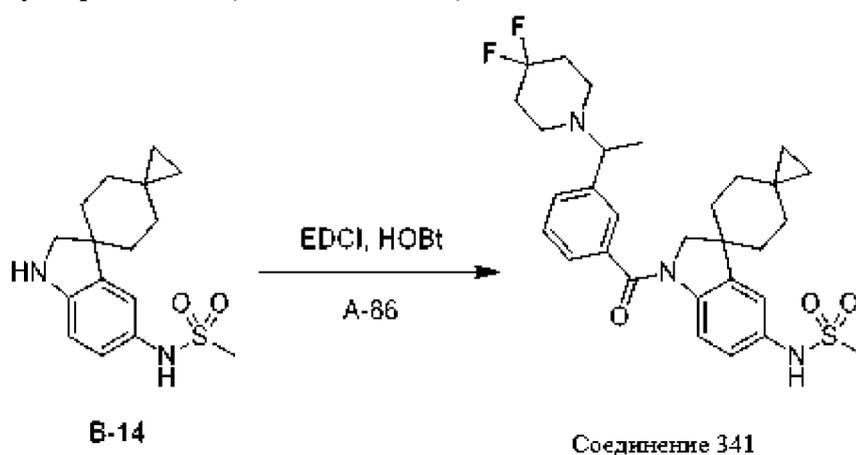
Соединение 262		B-14	A-55
Соединение 270		B-14	A-51
Соединение 284		B-13	A-70
Соединение 285		B-14	A-71
Соединение 299		B-14	A-23
Соединение 302		B-14	A-74

Соединение 304		B-14	A-75
Соединение 306		B-14	A-76
Соединение 312		B-14	A-77
Соединение 316		B-14	A-78
Соединение 317		B-14	A-79
Соединение 318		B-13	A-80

Соединение 321		B-14	A-81
Соединение 322		B-14	A-82
Соединение 330		B-14	A-83
Соединение 334		B-14	 <b>A-84</b> CAS: 1468983-59- 6
Соединение 339		B-14	A-85

Соединение 343		В-14	А-88
Соединение 362		В-14	А-97

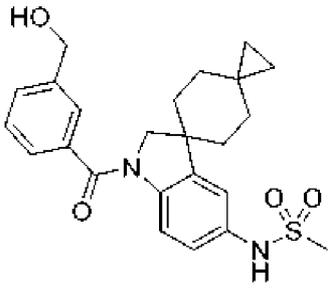
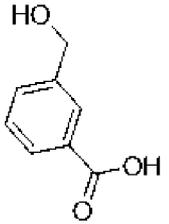
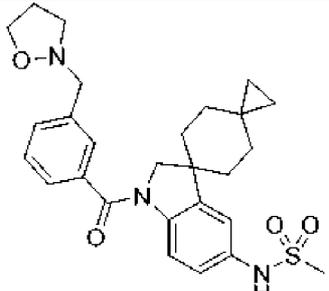
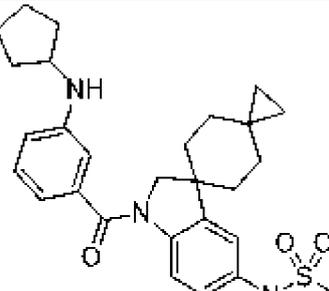
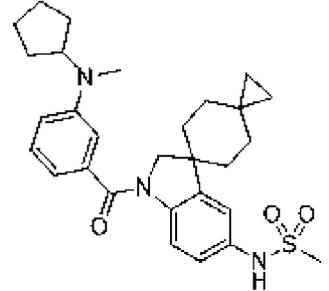
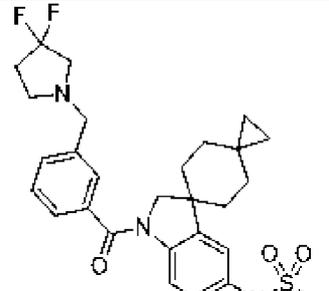
Получение *N*-(1''-(3-(1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (соединение 341)

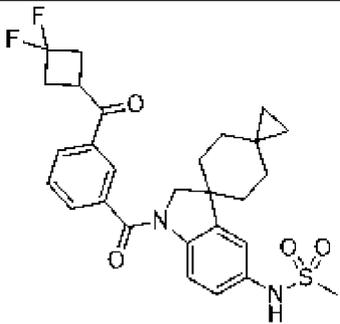
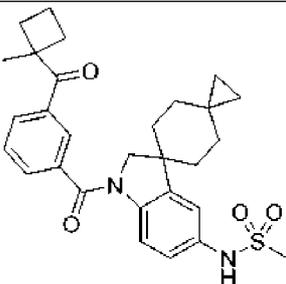
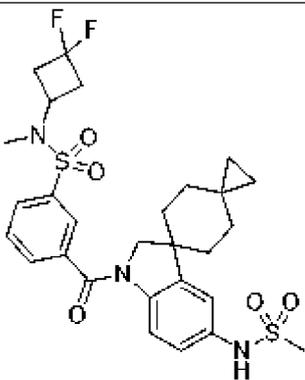
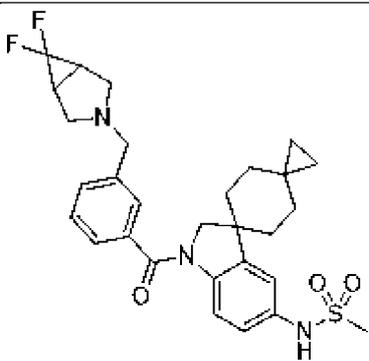
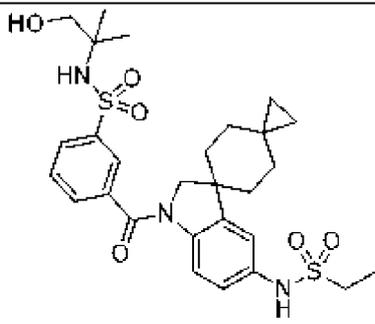


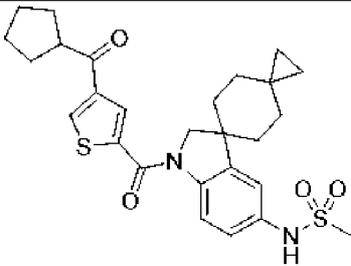
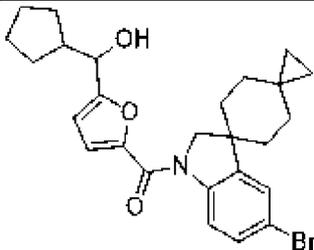
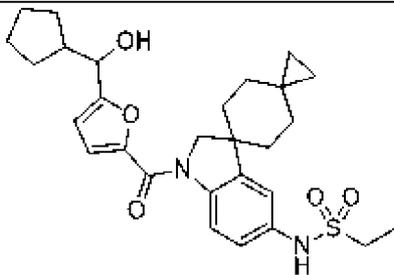
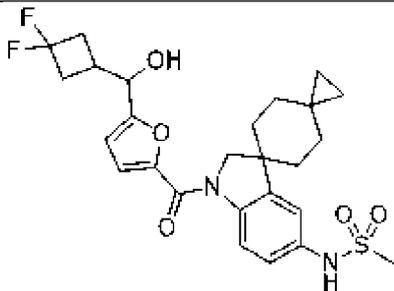
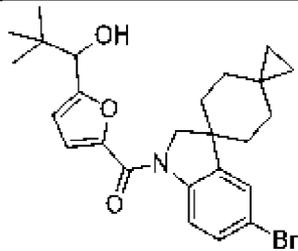
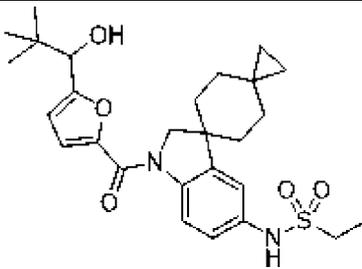
[254] Смесь **А-86** (0,55 г, 2,0 ммоль), ДМФА (5,5 мл), Et<sub>3</sub>N (0,85 мл, 6,1 ммоль), EDCI (1,4 г, 7,1 ммоль), HOBT (0,96 г, 7,1 ммоль) перемешивали 20°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли **В-14** (0,25 г, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, выливали в H<sub>2</sub>O (16 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 16 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (С18, 20-55% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением *N*-(1''-(3-(1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 341**, 30 мг).

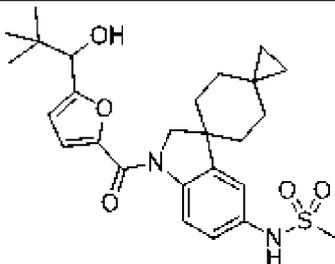
[255] Соединения в **таблице 7.3** получали из указанных индолина и карбоновой кислоты аналогичным образом, что и **соединение 341**.

**Таблица 7.3**

Код	Структура	Карбоновая кислота	Индолин
Пример 344			В-14
Соединение 346		А-89	В-14
Соединение 347		А-90	В-14
Соединение 348		А-91	В-14
Соединение 349		А-92	В-14

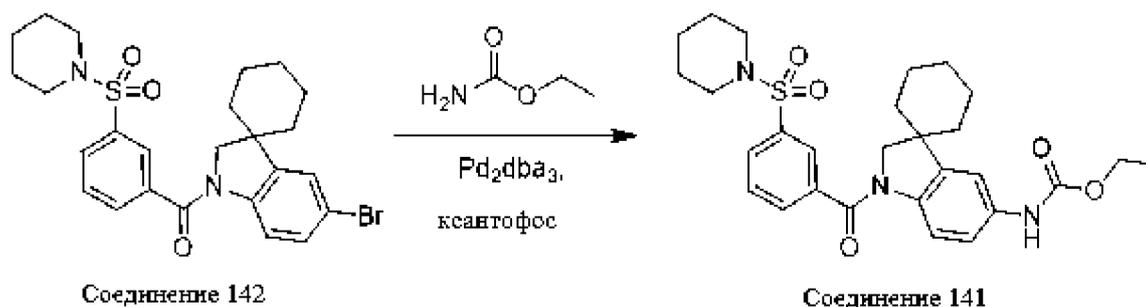
Соединение 350		A-93	B-14
Соединение 353		A-94	B-14
Соединение 356		A-95	B-14
Соединение 358		A-96	B-14
Соединение 359		A-49	B-23

Соединение 363		A-98	B-14
Соединение 366		A-99	B-07
Соединение 367		A-99	B-23
Соединение 368		A-100	B-14
Соединение 370		A-101	B-07
Соединение 372		A-101	B-23

Соединение 373		A-101	B-14
----------------	---	-------	------

### Пример синтеза S-009

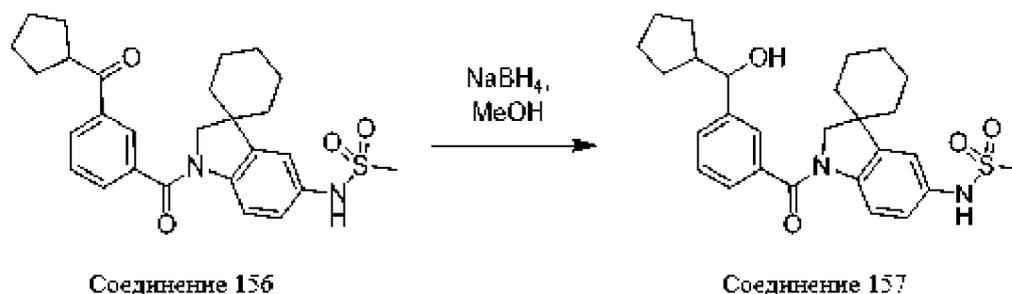
Получение этил (1'-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)карбамата (соединение 141)



[256] Смесь **соединения 142** (0,20 г, 0,39 ммоль), диоксана (10 мл),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,38 г, 1,2 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (35 мг, 39 мкмоль), Xantphos (22 мг, 39 мкмоль) и этилкарбамата (52 мг, 0,58 ммоль) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (70-90% MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$  [0,1 М HCl]) с получением этил (1'-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)карбамата (**соединение 141**, 21 мг).

### Пример синтеза S-010

Получение **N**-(1'-(3-(циклопентил(гидрокси)метил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамида (**соединение 157**)



[257] Дегазированную смесь **соединения 156** (0,10 г, 0,21 ммоль),  $\text{NaBH}_4$  (16 мг, 0,42 ммоль) и MeOH (2 мл) перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc (10 мл). Экстракты промывали водой (5 мл x 2) и соевым раствором (3 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (42-72% MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$  [0,1% муравьиная кислота]) с получением **N**-(1'-(3-(циклопентил(гидрокси)метил)бензоил)спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-ил)метансульфонамида (**соединение 157**, 20 мг).

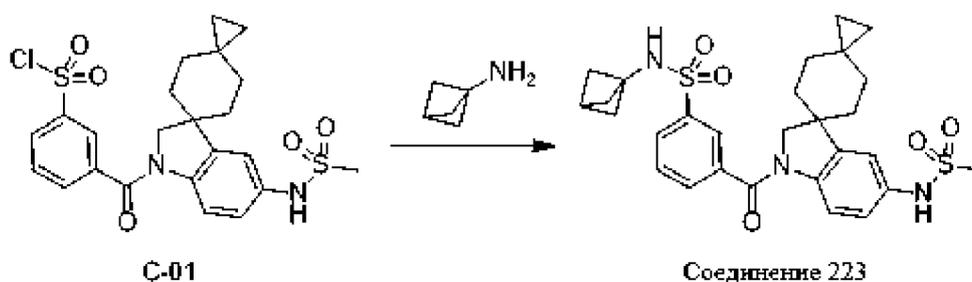
[258] Соединения **таблице 7.4** были получены из указанного кетона способом, описанным для синтеза **соединения 157**.

**Таблица 7.4**

Соединение	Структура	Кетон
Соединение 165		Соединение 164
Соединение 305		Соединение 304
Соединение 313		Соединение 312
Соединение 351		Соединение 350
Соединение 354		Соединение 353
Соединение 364		Соединение 363

**Пример синтеза S-011**

**Получение** **N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида**

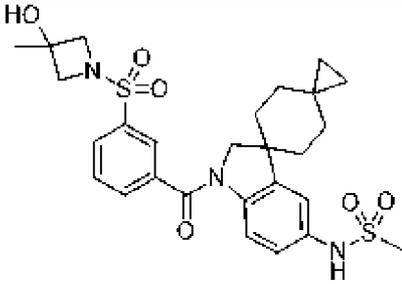
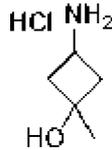
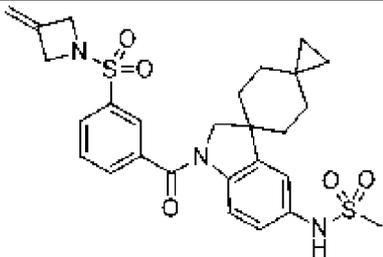
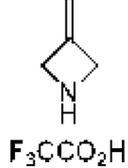
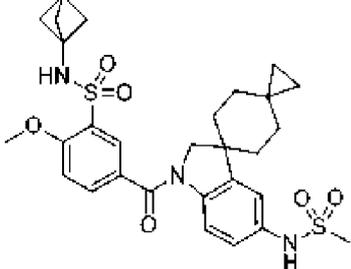
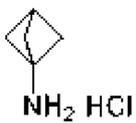
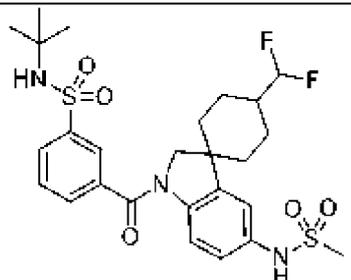
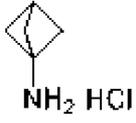
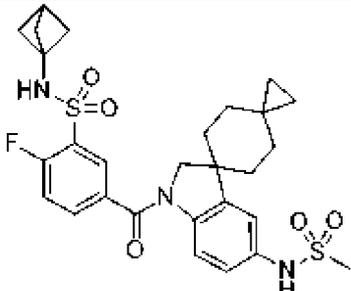
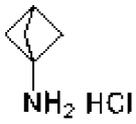
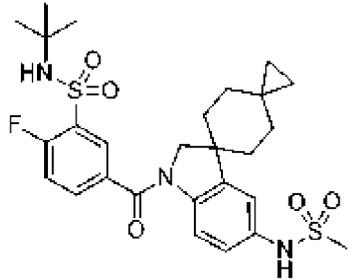
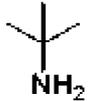


[259] К смеси бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (16 мг, 196 мкмоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (82 мкг, 0,59 ммоль) и **C-01** (100 мг, 0,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем концентрировали, и распределяли между  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (35-65%  $\text{MeCN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  [0,1% муравьиная кислота]) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 223**, 15 мг).

[260] Соединения в **таблице 7.5** получали из указанных сульфонилхлорида и амина аналогичным образом, что и **соединение 223**.

Таблица 7.5

Соединение	Структура	Сульфонилхлорид	Амин
Соединение 224		C-01	
Соединение 225		C-01	
Соединение 226		C-01	

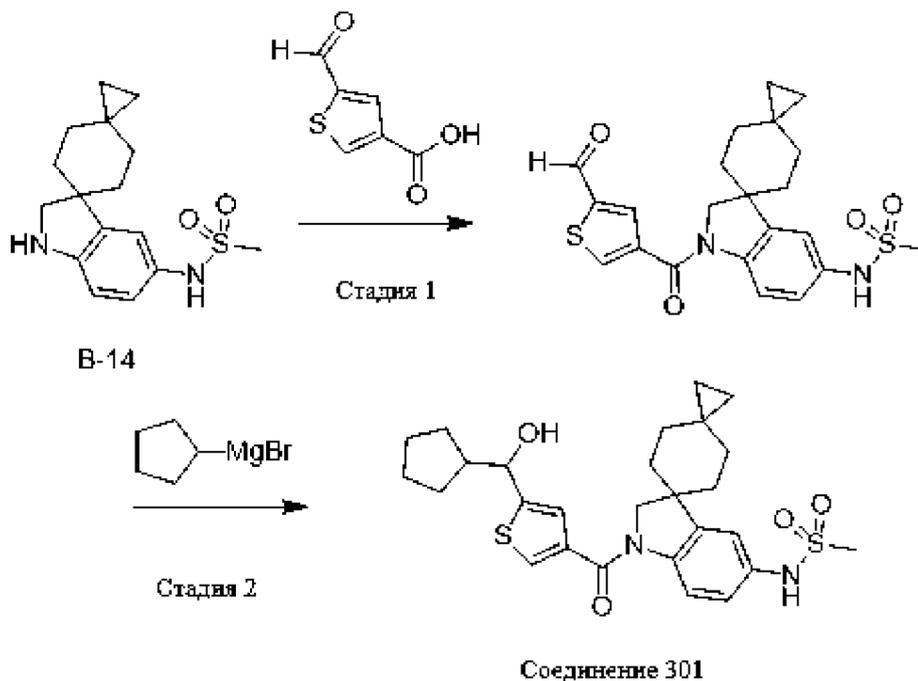
Соединение 255		C-01	
Соединение 258		C-01	
Соединение 311		C-02	
Соединение 336		C-03	
Соединение 337		C-04	
Соединение 340		C-05	

Пример синтеза S-012

Получение

N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)тиофен-3-

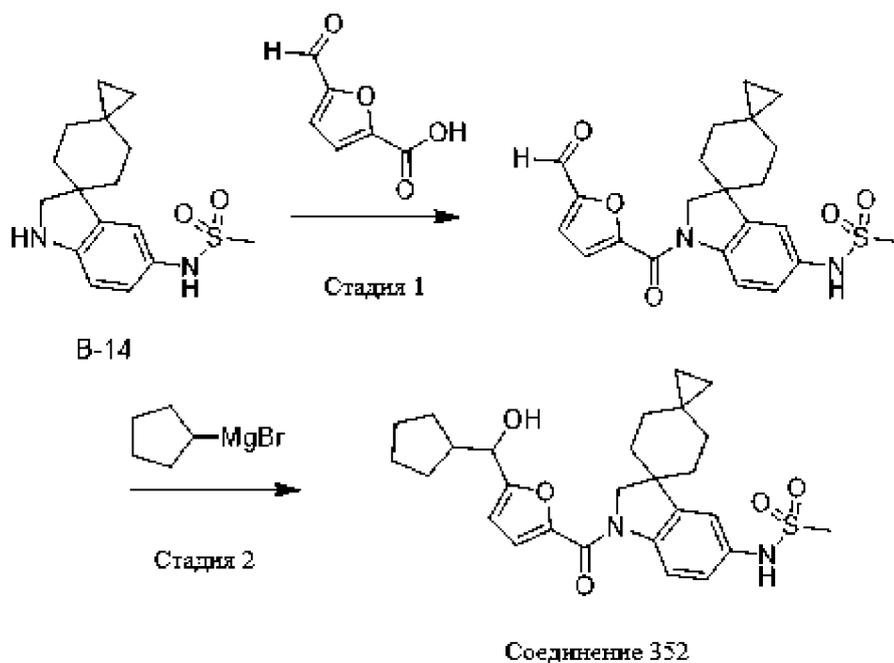
**карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (соединение 301)**



[261] **Стадия 1.** К смеси 5-формилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,12 мг, 0,74 ммоль) и ДМФА (1,5 мл) добавляли НАТУ (0,42 г, 1,1 ммоль) и  $iPr_2NEt$  (0,39 мл, 2,2 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли **B-14** (0,27 мг, 0,88 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч, разбавляли  $H_2O$  (4 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (10 мл  $\times$  3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100%  $EtOAc/PE$ ) с получением *N*-(1''-(5-формилтиофен-3-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,31 г).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d^6$ )  $\delta$  м.д. 10,00-9,91 (м, 1 H) 8,14 (с, 1 H) 8,08-7,96 (м, 1 H) 7,26-7,19 (м, 2 H) 7,15-7,00 (м, 1 H) 4,08 (д,  $J=6,58$  Гц, 2 H) 2,98 (с, 3 H) 1,27-1,24 (м, 8 H) 0,36-0,28 (м, 4 H).

[262] **Стадия 2.** К смеси *N*-(1''-(5-формилтиофен-3-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,25 г, 0,56 ммоль) и ТГФ (3 мл) добавляли бром(циклопентил)магний (1 М, 2,8 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2, медленно выливали в ледяную (5 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (10 мл  $\times$  3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 45%-75%  $MeCN$  в  $H_2O$  [ $NH_4HCO_3$ ]) с получением *N*-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)тиофен-3-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 301**, 3,5 мг).

**Получение** ***N*-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (соединение 352)**

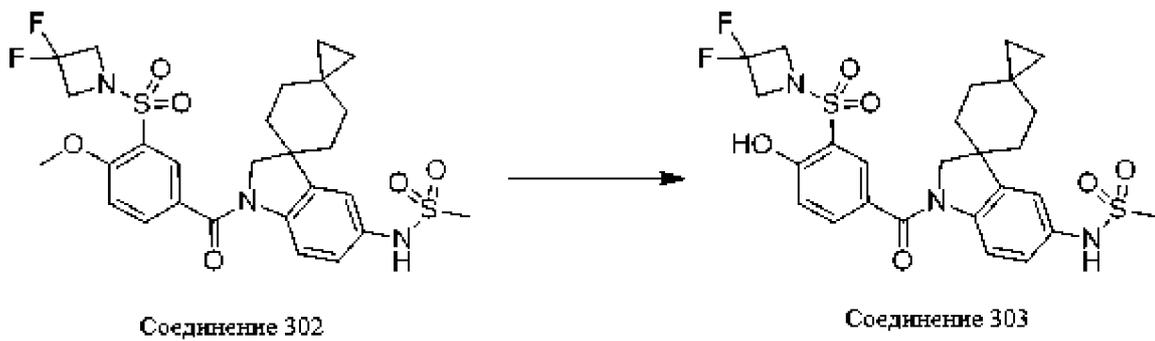


[263] **Стадия 1.** Смесь 5-формилфуран-2-карбоновой кислоты (0,20 г, 1,4 ммоль), ДМФА (3 мл), EDCI (0,55 г, 2,9 ммоль), HOBT (0,39 г, 2,9 ммоль) и  $iPr_2Net$  (0,75 мл, 4,3 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 30 мин и по каплям добавляли **B-14** (0,44 г, 1,4 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10-50% EtOAc в PE) с получением N-(1''-(3-формилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,23 г).

[264] **Стадия 2.** К смеси N-(1''-(3-формилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,20 г, 0,37 ммоль) и ТГФ (3 мл) добавляли бром(циклопентил)магний (1 М, 0,47 мл). Смесь перемешивали при -60°C в течение 0,5 ч, выливали в насыщенный  $NH_4Cl$  (5 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 30-70% MeCN в  $H_2O$  [муравьиная кислота]) с получением N-(1''-(5-(циклопентил(гидрокси)метил)фуран-2-карбонил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 352**, 7,0 мг).

### Пример синтеза S-013

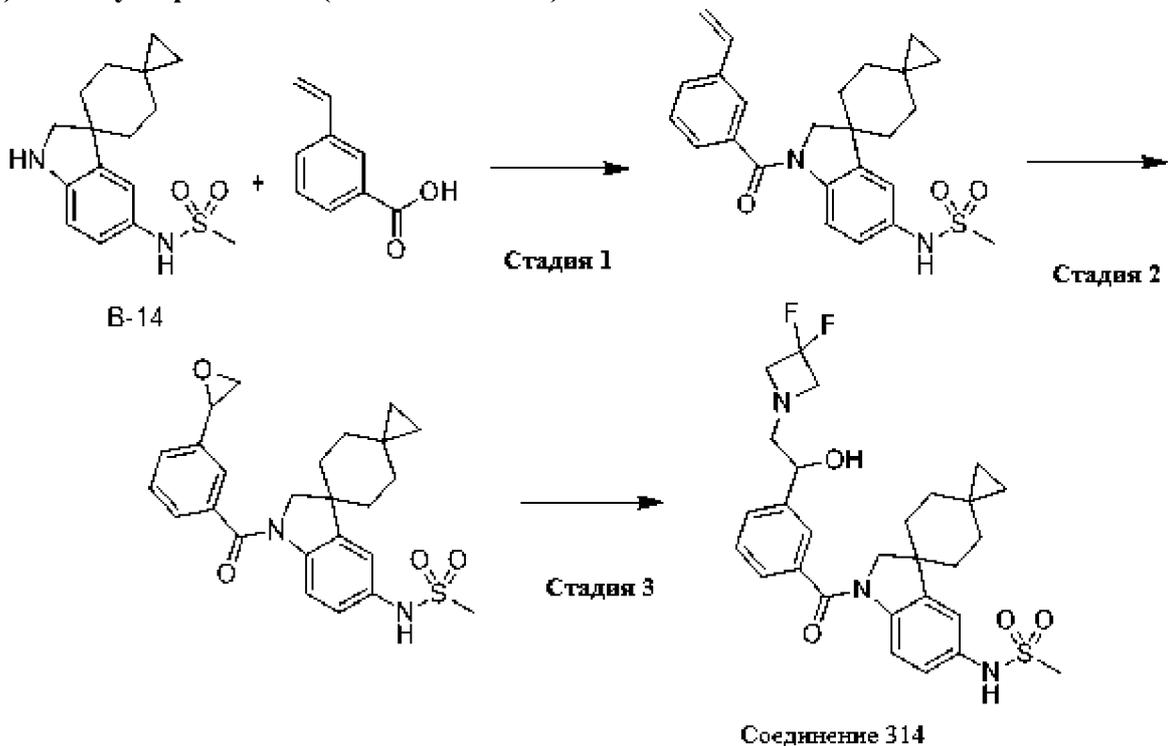
**Получение** N-(1''-(3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)-4-гидроксibenзоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 303**)



[265] Две смеси **соединения 302** (90 и 40 мг, 0,15 и 0,067 ммоль), ДМФА (3 и 1,3 мл), LiCl (19 и 8,5 мг, 0,45 и 0,20 ммоль) перемешивали при 160°C в течение 4 ч. Смеси объединяли, выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 15-55% MeCN в H<sub>2</sub>O [NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>]) с получением *N*-(1''-(3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)-4-гидроксибензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 303**, 10 мг).

### Пример синтеза S-014

**Получение** *N*-(1''-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 314**)



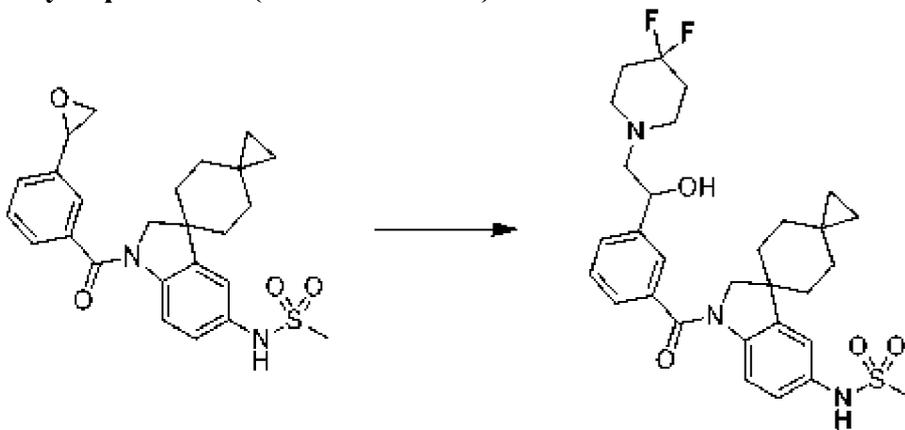
[266] **Стадия 1.** Смесь 3-винилбензойной кислоты (0,13 г, 0,89 ммоль), ДМФА (3 мл), **B-14** (0,30 мг, 0,98 ммоль), HOBT (0,24 мг, 1,8 ммоль), EDCI (0,34 г, 1,8 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,37 мл, 2,7 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2x30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на

силикагеле (0-40% EtOAc в PE) с получением *N*-(1''-(3-винилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,30 г).

[267] **Стадия 2.** К смеси *N*-(1''-(3-винилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,15 г, 0,34 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) добавляли *m*-CPBA (0,14 г, 0,60 ммоль, чистота 85%) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, выливали в Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1M, 30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в PE) с получением *N*-(1''-(3-(оксиран-2-ил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,10 г).

[268] **Стадия 3.** Смесь 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (39 мг, 0,30 ммоль), *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,10 мл, 0,60 ммоль), EtOH (1 мл) и *N*-(1''-(3-(оксиран-2-ил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (90 мг, 0,20 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (35-65% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением *N*-(1''-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 314**, 22 мг).

**Получение** *N*-(1''-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 315**)

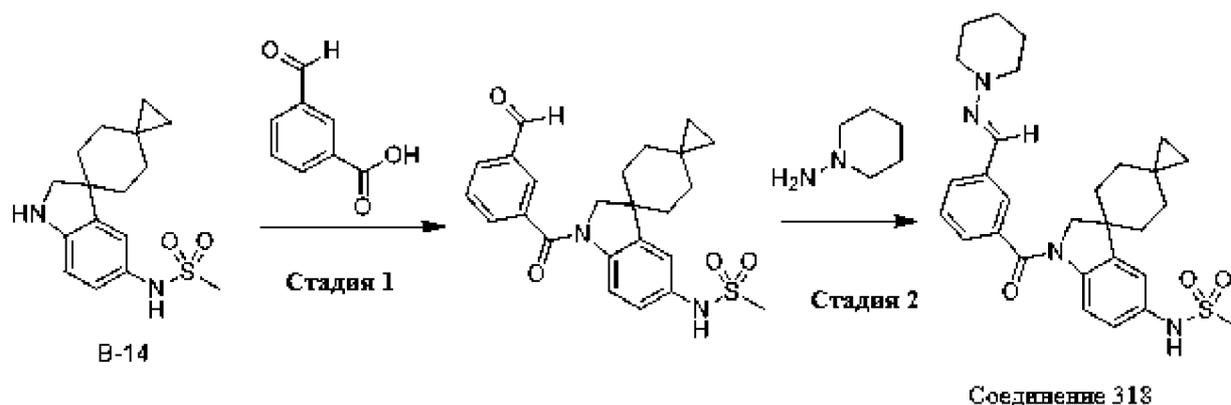


**Соединение 315**

[269] (**Соединение 315**) получали из *N*-(1''-(3-винилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида и 3,3-дифторпиперидина гидрохлорида способом, описанным для **соединения 314**.

#### Пример синтеза S-015

**Получение** *N*-(1''-(3-((пиперидин-1-илимино)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 318**)

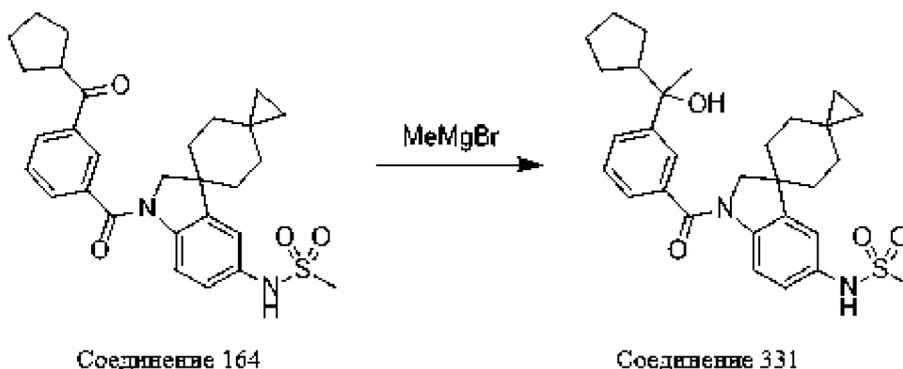


[270] **Стадия 1.** Три смеси 3-формилбензойной кислоты (0,20, 0,10 и 0,10 г, 1,3, 0,65 и 0,65 ммоль), ТГФ (10, 5 и 5 мл), EDCI (0,51, 0,25 и 0,25 г, 2,7, 1,4 и 1,4 ммоль), НОВt (0,36, 0,18 и 0,18 г, 2,7, 1,4 и 1,4 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,56, 0,28 и 0,28 мл, 4,0, 2,0 и 2,0 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, а затем в смеси добавляли **В-14** (0,41, 0,21, 0,21 г, 1,3, 0,65 и 0,65 ммоль) и их перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смеси объединяли, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в PE) с получением *N*-(1''-(3-формилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,36 г).

[271] **Стадия 2.** Смесь *N*-(1''-(3-формилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,31 г, 0,73 ммоль), EtOAc (3 мл), ТФУ (81 мкг, 1,1 ммоль) и пиперидин-1-амина (0,47 г, 4,4 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, добавляли в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (С18, 40-80% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением *N*-(1''-(3-((пиперидин-1-илимино)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,17 г).

### Пример синтеза S-016

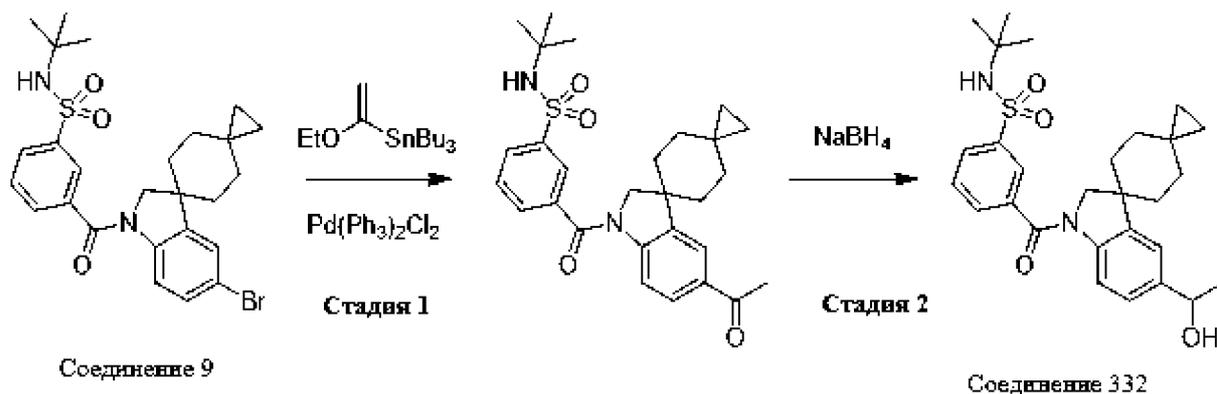
**Получение** *N*-(1''-(3-(1-циклопентил-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (соединение 331)



[272] К соединению 164 (50 мг, 99 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 99 мкл, 0,30 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, выливали в H<sub>2</sub>O (3 мл), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (40-80% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением N-(1''-(3-(1-циклопентил-1-гидроксиэтил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (соединение 331, 6 мг).

#### Пример синтеза S-017

**Получение** N-(трет-бутил)-3-(5''-(1-гидроксиэтил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (соединение 332)

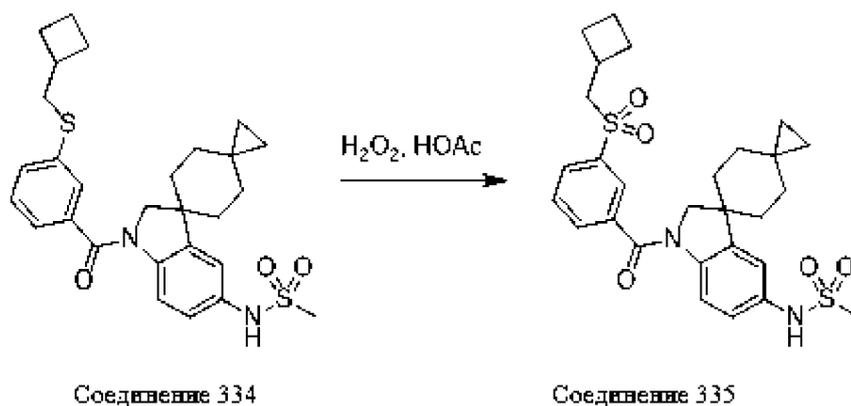


[273] **Стадия 1.** Дегазированную смесь соединения 9 (0,20 г, 0,38 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (0,19 мл, 0,56 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53 мг, 75 мкмоль), CsF (0,11 г, 0,75 ммоль) и диоксана (4 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор KF (0,10 г) в H<sub>2</sub>O (20 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (20×2 мл) и объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в PE) с получением 3-(5''-ацетилдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамида (0,11 г).

[274] **Стадия 1.** К смеси 3-(5''-ацетилдиспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)-N-(трет-бутил)бензолсульфонамида (0,11 г, 0,22 ммоль) и MeOH (10 мл) медленно добавляли NaBH<sub>4</sub> (25 мг, 0,67 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, выливали в насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 45-75% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением N-(трет-бутил)-3-(5''-(1-гидроксиэтил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (соединение 332, 25 мг).

#### Пример синтеза S-018

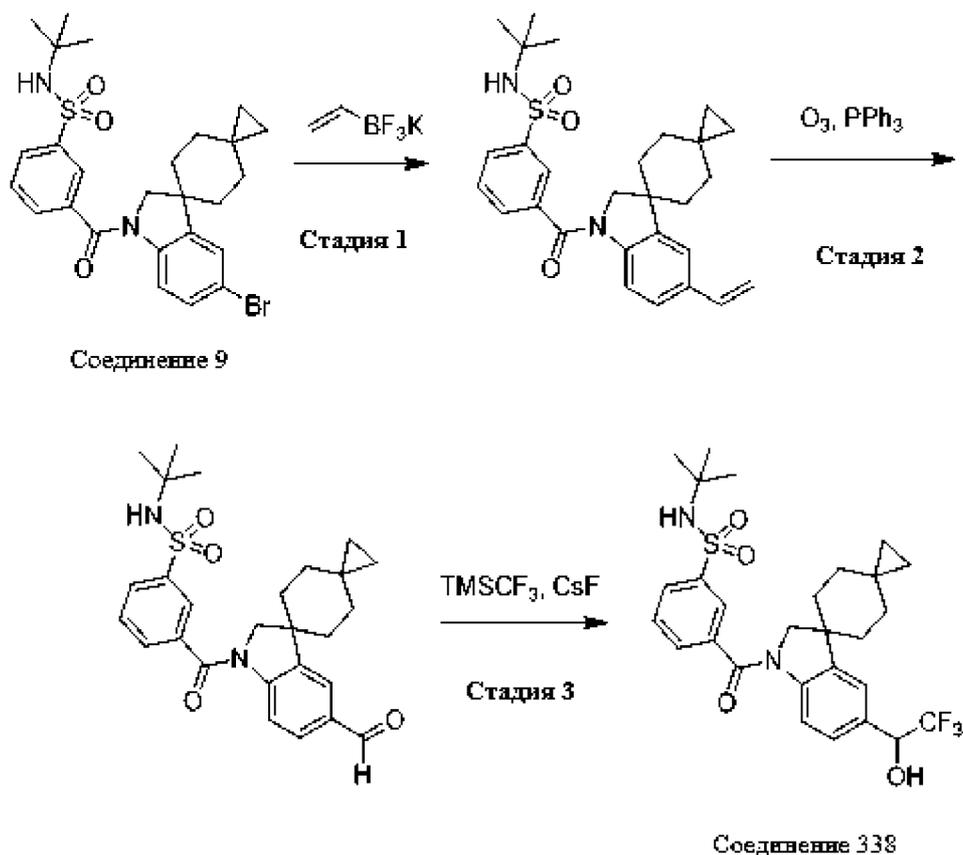
**Получение** N-(1''-(3-((циклобутилметил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (соединение 335)



[275] Смесь **соединения 334** (0,20 г, 0,39 ммоль), HOAc (2 мл) и 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,11 мл, 1,2 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь объединяли с насыщенным Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 35-65% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением N-(1''-(3-((циклобутилметил)сульфонил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 335**, 76 мг, выход 35,40%, чистота 99,00%) в виде белого твердого вещества.

### Пример синтеза S-019

**Получение** *N*-(трет-бутил)-3-(5''-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 338**)



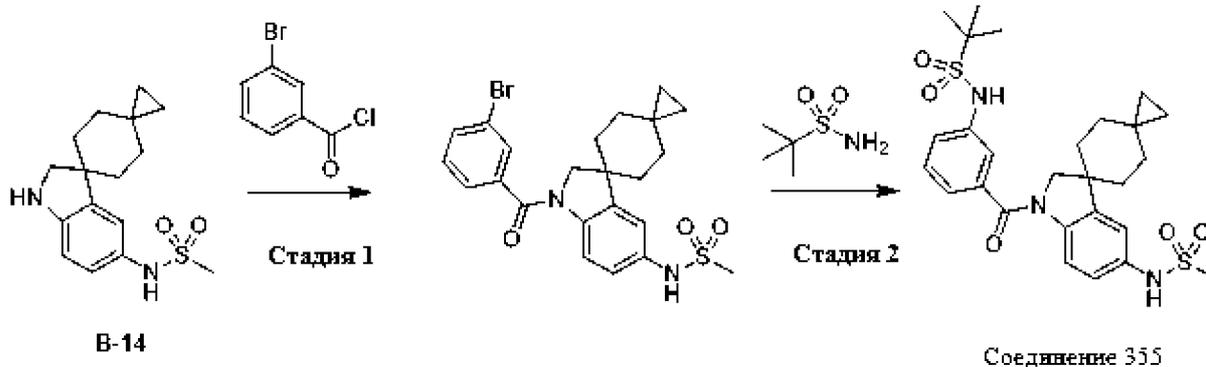


(0,27 г, 1,3 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 ч, разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), промывали H<sub>2</sub>O (5 мл), насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), соевым раствором (5 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в PE) с получением N-(1''-(3-формилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,18 г).

[280] **Стадия 2.** Смесь N-(1''-(3-формилбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,10 г, 0,23 ммоль), MeOH (1 мл), ТГФ (1 мл), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (44 мг, 0,34 ммоль) и HOAc (26 мкл, 0,46 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 ч, добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (43 мг, 0,68 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Смесь обрабатывали H<sub>2</sub>O (5 мл) при 0°C и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Объединенные экстракты промывали H<sub>2</sub>O (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 25-65% MeCN в H<sub>2</sub>O [муравьиная кислота]) с получением N-(1''-(3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 345**, 6 мг).

#### Пример синтеза S-21

[281] **Получение 2-метил-N-(3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)фенил)пропан-2-сульфонамида (соединение 355)**



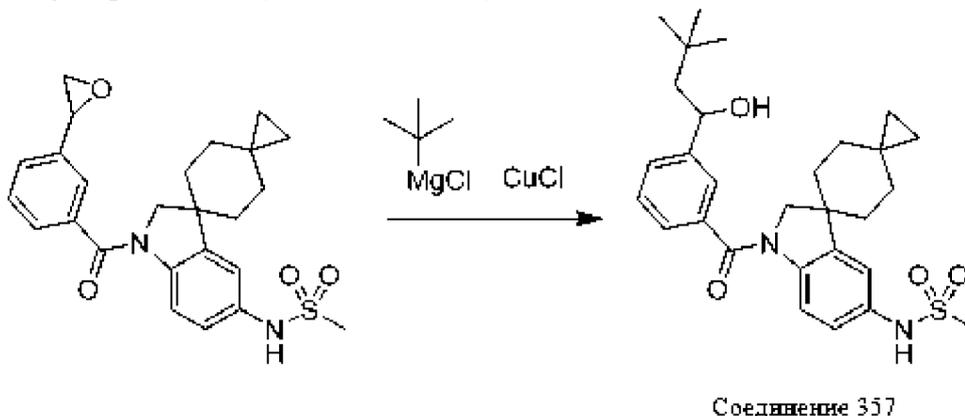
[282] **Стадия 1.** Смесь **В-14** (0,20 г, 0,65 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл), iPr<sub>2</sub>NEt (0,34 мл, 2,0 ммоль) и 3-бромбензоилхлорид (0,10 мл, 0,78 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем концентрировали и выливали в воду (5 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 2), а объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в PE) с получением N-(1''-(3-бромбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,21 г).

[283] **Стадия 2.** Дегазированную смесь N-(1''-(3-бромбензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (0,10 г, 0,20 ммоль), 2-метилпропана-2-сульфонамида (0,11 г, 0,82 ммоль), CuI (78 мг, 0,41 ммоль), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина дигидрохлорида

(88 мг, 0,41 ммоль),  $K_3PO_4$  (0,13 г, 0,61 ммоль) и ДМФА (2 мл) перемешивали при  $160^\circ C$  в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 2), а объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 35-65% MeCN в  $H_2O$  [ $NH_4CO_3$ ]) с получением 2-метил-N-(3-(5''-(метилсульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)фенил)пропан-2-сульфонамида (**соединение 355**, 16 мг).

### Пример синтеза S-22

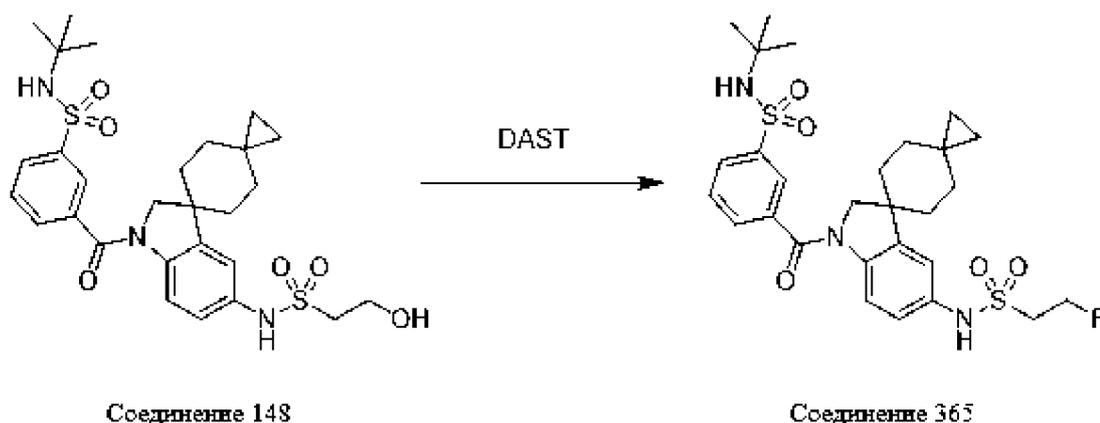
[284] **Получение** N-(1''-(3-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (**соединение 357**)



[285] К смеси N-(1''-(3-(оксиран-2-ил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (50 мг, 0,11 ммоль),  $CuCl_2$  (15 мг, 0,11 ммоль),  $LiCl$  (5 мг, 0,11 ммоль) и ТГФ (1 мл) по каплям добавляли t-BuMgCl (1 М, 0,44 мл). Смесь перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 2 ч, выливали в насыщенный водный  $NH_4Cl$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 45-85% MeCN в  $H_2O$  [муравьиная кислота]) с получением N-(1''-(3-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)бензоил)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-5''-ил)метансульфонамида (8,0 мг).

### Пример синтеза S-23

**Получение** N-(трет-бутил)-3-(5''-((2-фторэтил)сульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 365**)



[286] К смеси **соединения 148** (50 мг, 87 мкмоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 мл) добавляли DAST (23 мкл, 0,18 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ , выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ (C18, 45-75% MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$  [муравьиная кислота]) с получением N-(трет-бутил)-3-(5''-((2-фторэтил)сульфонамидо)диспиро[циклопропан-1,1'-циклогексан-4',3''-индолин]-1''-карбонил)бензолсульфонамида (**соединение 365**, 13 мг).

[287] В **таблице 7с** описано хроматографическое разделение изомеров для конкретных примеров.

**Таблица 7с.**

Соединение	Условия	Первый	Чистота, %	Второй	Чистота, %
<b>24</b>	Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 15-40% [0,1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ в iPrOH] в сверхкритическом $\text{CO}_2$	<b>24a</b>	100% (er)	<b>24b</b>	99,5% (er)
<b>140</b>	Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 45-75% [0,1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ в EtOH] в сверхкритическом $\text{CO}_2$	<b>140a</b>	100%	<b>140b</b>	99,5%
<b>162</b>	Phenomenex Luna C18 (200x40 мм, 10 мкм) 30- 60% MeCN в $\text{H}_2\text{O}$ [0,1 М муравьиная кислота]	<b>162a</b>	100%	<b>162b</b>	100%

<b>165</b>	Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 35% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>165a</b>	> 99,5% (er)	<b>165b</b>	98,9% (er)
<b>249</b>	Chiralpak OD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 45% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в iPrOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>(R)-249</b>	100% (er)	<b>(S)-249</b>	98,9% (er)
<b>287</b>	Regis (S, S)-Whelk-O <sup>®</sup> 1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм) 60% EtOH в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>287a</b>	99,7% (er)	<b>287b</b>	97,8% (er)
<b>305</b>	Chiralcel OD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 44% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>305a</b>	99,7% (er)	<b>205b</b>	99,0% (er)
<b>313</b>	Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 35% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>313a</b>	> 99,5% (er)	<b>313b</b>	99,2% (er)
<b>316</b>	Chiralcel OD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 45% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в iPrOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>316a</b>	> 99,5% (er)	<b>316b</b>	99,7% (er)
<b>317</b>	Chiralcel OD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 40% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в iPrOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>317a</b>	> 99,5% (er)	<b>317b</b>	98,7 (er)

<b>333</b>	Phenomenex Luna C18 (100×40 мм, 3 мкм) 20-60% MeCN в H <sub>2</sub> O [0,1 М муравьиная кислота]	<b>333a</b> 100%	<b>333b</b> 100%
<b>336</b>	Phenomenex Luna C18 (200×40 мм, 10 мкм) 45- 80% MeCN в H <sub>2</sub> O [0,1 М муравьиная кислота]	<b>336a</b> 100%	<b>336b</b> 100%
<b>338</b>	Chiralpak AD (250 мм х 30 мм, 10 мкм) 27-75% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>338a</b> > 99,9% (er)	<b>338b</b> 99,2% (er)
<b>341</b>	Chiralpak AD (250 мм х 30 мм, 10 мкм) 25% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в iPrOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>341a</b> > 99,9% (er)	<b>341b</b> 99,8% (er)
<b>351</b>	Chiralpak IC (250 мм х 30 мм, 10 мкм) 50% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в iPrOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>351a</b> 99,9% (er)	<b>351a</b> 99,2% (er)
<b>352</b>	Chiralpak AD (250 мм х 30 мм, 10 мкм) 40% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>352a</b> > 99,9% (er)	<b>352b</b> > 99,95% (er)
<b>367</b>	Chiralpak AD (250 мм х 30 мм, 10 мкм) 40% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>367a</b> > 99,9% (er)	<b>367b</b> > 99,9% (er)

<b>368</b>	Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 40% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>368</b> <b>a</b> > 99,9% (er)	<b>368</b> <b>b</b> > 99,9% (er)
<b>371</b>	Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 22% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>371</b> <b>a</b> > 99,9% (er)	<b>371</b> <b>b</b> 98,6% (er)
<b>372</b>	Chiralcel OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 30% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в MeOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>372</b> <b>a</b> > 99,9% (er)	<b>372</b> <b>b</b> 99,9% (er)
<b>373</b>	Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм) 30% [0,1% NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O в EtOH] в сверхкритическом CO <sub>2</sub>	<b>373</b> <b>a</b> > 99,9% (er)	<b>373</b> <b>b</b> 99,3% (er)

Таблица 8.

Соединение	МС (ИЭР) (m/z)	Краткий обзор ЯМР (400 МГц) м. д.
<b>Соединение 1</b>	479,2 (M+H)	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 7,98 (дт, J=15,13, 7,44 Гц, 4H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,29 (ушир. с, 1H), 6,94 (ушир. т, J=8,94 Гц, 1H), 3,85 (ушир. с, 2H), 3,33 (с, 1H), 3,15 (ушир. д, J=5,00 Гц, 4H), 2,14-1,96 (м, 6H), 1,86 (ушир. с, 2H), 1,77 (ушир. с, 2H), 1,56 (ушир. с, 2H).
<b>Соединение 2</b>		(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,1-7,89 (м, 3H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,51 (д, J=2,00 Гц, 2H), 3,82 (ушир. с, 2H), 3,21-3,09 (м, 4H), 2,16-1,98 (м, 4H), 1,91-1,70 (м, 6H), 1,66-1,43 (м, 2H)
<b>Соединение 3</b>	461,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,33-7,83 (м, 3H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,45-6,95 (м, 3H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,12 (ушир. д, J=4,88 Гц, 4H), 2,13-1,98 (м, 4H), 1,87-1,69 (м, 6H), 1,65-1,48 (м, 2H).

<b>Соединение 4</b>	501,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 7,88-8,27 (м, 4 Н) 7,77-7,85 (м, 1 Н) 7,31 (ушир. д, J=7,82 Гц, 1 Н) 6,98-7,30 (м, 1 Н) 6,98-7,30 (м, 1 Н) 3,89 (ушир. с, 2 Н) 3,13 (ушир. с, 4 Н) 2,01-2,12 (м, 4 Н) 1,36-1,90 (м, 6 Н) 0,85 (ушир. д, J=10,64 Гц, 2 Н) 0,26 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 6</b>	465,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,21-7,86 (м, 4Н) 7,83-7,73 (м, 1Н), 7,31 (д, J=7,88 Гц, 2Н) 7,11 (ушир. д, J=2,25 Гц, 1Н), 3,92 (ушир. с, 2 Н) 2,98-2,88 (м, 4Н), 1,77-1,62 (м, 5 Н), 1,55 (ушир. с, 5Н), 1,41-1,32 (м, 2Н), 0,93-0,79 (м, 2Н), 0,33-0,20 (м, 4Н).
<b>Соединение 8</b>	451,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,22-7,85 (м, 4Н), 7,80-7,73 (м, 1Н), 7,30 (д, J=8,38 Гц, 2Н), 7,10 (м, 1Н), 3,95-3,82 (м, 2Н), 3,18 (ушир. с, 4Н), 1,79-1,50 (м, 10Н), 0,93-0,78 (м, 2Н), 0,34-0,17 (м, 4Н).
<b>Соединение 9</b>		(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,04 (с, 1Н), 7,99 (д, J=7,2 Гц 2Н), 7,85 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,73- 7,69 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,41 (ушир. с, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 1,77-1,74 (м, 2Н), 1,65-1,62 (м, 4Н), 1,11 (с, 9Н), 0,84-0,81 (ушир. д, J=12,8 Гц, 2Н), 0,26 (м, 4Н)
<b>Соединение 10</b>	453,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,19-7,92 (м, 3Н) 7,83 (ушир. д, J=5,63 Гц, 1Н) 7,75-7,60 (м, 2Н), 7,31 (д, J=8,25 Гц, 2Н), 7,10 (ушир. с, 1Н), 3,92-3,83 (м, 2Н), 1,81-1,55 (м, 6Н), 1,10 (с, 9Н) 0,88-0,81 (м, 2Н), 0,26 (ушир. с, 4Н)
<b>Соединение 15</b>	567,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,12-7,91 (м, 4Н), 7,87-7,76 (м, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,53-7,35 (м, 1Н), 3,92-3,75 (м, 2Н), 3,19-3,06 (м, 4Н), 2,15-1,99 (м, 4Н), 1,85-1,77 (м, 1Н), 1,71-1,31 (м, 8Н), 1,04 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1Н), 0,90-0,73 (м, 3Н)
<b>Соединение 18</b>	554,0 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,23-7,96 (м, 3Н), 7,93 (ушир. д, J=5,63 Гц, 1Н), 7,85-7,77 (м, 1Н), 7,32-6,96 (м, 2Н), 4,09-3,83 (м, 2Н), 3,26 (ушир. с, 4Н), 2,96 (ушир. с, 3Н), 2,18-2,04 (м, 4Н), 1,89 (ушир. с, 6Н), 1,80-1,57 (м, 2Н).

<b>Соединение 19</b>	568,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (ушир. с, 1H), 8,09-8,08 (м, 1H), 8,10-7,89 (м, 4H), 7,87-7,75 (м, 1H), 7,11 (с, 2H), 3,84 (ушир. с, 2H), 3,13 (ушир. с, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,14-1,97 (м, 4H), 1,77-1,45 (м, 8H), 1,24 (ушир. с, 1H), 1,13 (ушир. д, J=14,26 Гц, 1H)
<b>Соединение 20</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. д, J=2,13 Гц, 1H), 8,12-7,84 (м, 4H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,13 (д, J=1,75 Гц, 2H), 3,92 (ушир. с, 2H), 2,94 (с, 7H), 1,72-1,49 (м, 10H), 1,37 (ушир. д, J=5,00 Гц, 2H), 0,96-0,79 (м, 2H), 0,35-0,19 (м, 4H).
<b>Соединение 21</b>	544,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,11-7,89 (м, 4H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,18-7,03 (м, 2H), 3,90 (ушир. д, J=2,88 Гц, 2H), 3,22-3,16 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 1,74-1,49 (м, 10H), 0,94-0,80 (м, 2H), 0,28 (ушир. с, 4H).
<b>Соединение 22</b>	546,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,11-7,91 (м, 3H), 7,88-7,67 (м, 1H), 7,74-7,59 (м, 2H), 7,14 (д, J=1,88 Гц, 2H) 3,88 (ушир. д, J=1,63 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,74-1,49 (м, 6H), 1,11 (с, 9H), 0,94-0,80 (м, 2H), 0,34-0,18 (м, 4H).
<b>Соединение 23</b>	568,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,67-9,54 (м, 1H), 8,17-7,89 (м, 4H), 7,86-7,73 (м, 1H), 7,02 (ушир. д, J=3,5 Гц, 2H), 3,96-3,75 (м, 2H), 3,22-3,06 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,16-2,01 (м, 6H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 1H), 1,47-1,28 (м, 1H), 1,20-1,08 (м, 1H), 1,07-0,92 (м, 3H)
<b>Соединение 24</b>	582,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,24-9,51 (м, 1H), 7,72-8,05 (м, 4H), 7,35-7,42 (м, 1H), 7,19-6,99 (м, 2H), 3,95-3,70 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 3H), 2,99-2,91 (м, 4H), 2,17-1,98 (м, 4H), 1,77-1,57 (м, 6H), 1,52-1,35 (м, 2H), 1,04 (д, J=6,7 Гц, 1H), 0,91-0,76 ч./млн (м, 3H)
<b>Соединение 24а</b>	582,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,52 (с, 1H), 8,15-7,89 (м, 4H), 7,86-7,73 (м, 1H), 7,35 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,22-7,03 (м, 1H), 3,88-3,67 (м, 2H), 3,19-3,07 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,14-2,00 (м, 5H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,54-1,34 (м, 6H), 1,06-0,96 (м, 3H)

<b>Соединение 24b</b>	582,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,65-9,54 (м, 1H), 8,12-7,89 (м, 4H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,09 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,95-3,75 (м, 2H), 3,19-3,09 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,13-1,96 (м, 5H), 1,74-1,52 (м, 7H), 1,47-1,37 (м, 2H), 0,87-0,75 (м, 3H)
<b>Соединение 25</b>	530,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,32-8,09 (м, 1H), 8,03-7,87 (м, 2H), 7,80 (ушир. д, J=7,25 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,10-6,93 (м, 1H), 6,49-6,37 (м, 1H), 3,99-3,70 (м, 2H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,22-3,08 (м, 2H), 3,04-2,93 (м, 3H), 1,80-1,62 (м, 8H), 1,50-1,44 (м, 2H), 1,38-1,23 (м, 2H), 0,66-0,56 (м, 1H), 0,39-0,31 (м, 1H)
<b>Соединение 26</b>	520,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,32-7,92 (м, 3H), 7,81-7,70 (м, 1H), 7,68-7,57 (м, 1H), 7,21-7,11 (м, 1H), 7,08-6,90 (м, 1H), 6,65-6,43 (м, 1H), 4,85-4,51 (м, 1H), 4,06-3,65 (м, 2H), 3,07-2,91 (м, 3H), 1,71 (ушир. д, J=11,88 Гц, 10H), 1,28-1,21 (м, 9H)
<b>Соединение 27</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,10 (ушир. д, J=2,13 Гц, 4H), 7,84-7,69 (м, 1H), 7,21-6,94 (м, 2H), 3,91-3,76 (м, 2H), 3,73 (ушир. т, J=6,57 Гц, 2H), 3,19-3,05 (м, 6H), 2,14-1,99 (м, 4H), 1,92-1,69 (м, 6H), 1,63-1,44 (м, 2H).
<b>Соединение 28</b>	594,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,68-9,48 (м, 1H), 8,21-7,88 (м, 1H), 8,15-7,88 (м, 3H), 7,86-7,74 (м, 1H), 7,13 (ушир. д, J=1,75 Гц, 2H), 4,02-3,79 (м, 2H), 3,13 (ушир. с, 4H), 3,02-2,84 (м, 3H), 2,17-1,97 (м, 3H), 2,15-1,96 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 1H), 1,74-1,48 (м, 1H), 1,67 (ушир. с, 4H), 0,93-0,78 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 3H), 0,37-0,12 (м, 1H)
<b>Соединение 29</b>	624,0 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,17 (ушир. д, J=7,25 Гц, 1H), 8,03-7,89 (м, 2H), 7,84 (ушир. д, J=7,50 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,25 (д, J=1,88 Гц, 1H), 7,20-6,99 (м, 1H), 6,67 (ушир. с, 1H), 4,13 (ушир. т, J=4,88 Гц, 1H), 3,89 (ушир. с, 2H), 3,25 (ушир. с, 6H), 2,51 (ушир. с, 1H), 2,18-2,03 (м, 4H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,69 (ушир. д, J=12,26 Гц, 4H), 0,94 (ушир. д, J=11,76 Гц, 2H), 0,32 (ушир. с, 4H)

Соединение 30	544,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,39-8,30 (м, 1H), 8,01-7,83 (м, 3H), 7,82-7,75 (м, 1H), 8,02-7,73 (м, 1H), 6,49 (д, J=2,13 Гц, 1H), 6,44 (ушир. д, J=8,00 Гц, 1H), 5,50-5,39 (м, 1H), 3,84-3,75 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,13 (ушир. с, 2H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,14-1,98 (м, 4H), 1,75-1,47 (м, 6H), 1,16 (ушир. т, J=7,00 Гц, 2H), 1,22-1,03 (м, 1H), 0,83 (ушир. д, J=12,76 Гц, 2H), 0,41-0,16 (м, 1H), 0,23 (ушир. д, J=6,13 Гц, 3H)
Соединение 31	546,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 7,92-8,02 (м, 2H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,38 (ушир. с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (ушир. с, 1H), 5,39 (ушир. с, 1H), 3,84-3,67 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,29-2,10 (м, 2H), 1,90-2,08 (м, 4H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,15 (с, 9H), 0,98-0,94 (м, 3H)
Соединение 32	622,2 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,38-8,11 (м, 1H), 7,97 (ушир. с, 1H), 7,93 (ушир. д, J=7,75 Гц, 1H), 7,84 (ушир. д, J=7,51 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,26-7,08 (м, 2H), 4,06-3,81 (м, 2H), 3,73 (ушир. д, J=6,91 Гц, 2H), 3,26 (ушир. т, J=5,30 Гц, 4H), 2,90 (с, 3H), 2,18-2,03 (м, 4H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,72 (ушир. д, J=11,80 Гц, 4H), 1,16 (ушир. т, J=7,03 Гц, 3H), 0,96 (ушир. с, 2H), 0,33 (с, 4H)
Соединение 42	492,0 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,77-9,41 (м, 1H), 8,15-7,83 (м, 4H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,15-7,00 (м, 2H), 3,93-3,79 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 3H), 2,64 (с, 6H), 1,79-1,43 (м, 7H), 1,38-0,89 (м, 3H)
Соединение 43	501,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,14-7,97 (м, 1H), 7,95-7,85 (м, 1H), 7,81 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 2H), 7,19-6,96 (м, 2H), 3,95-3,79 (м, 2H), 3,39-3,29 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 3H), 1,97-1,78 (м, 3H), 1,67-1,39 (м, 12H), 1,34-1,05 (м, 3H)
Соединение 45	504,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,31-8,10 (ушир. с, 1H), 8,09-7,95 (м, 2H), 7,85 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,10-6,90 (ушир. с, 1H), 6,36 (ушир. с, 1H), 4,25-3,68 (м, 6H), 2,99 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,88-1,62 (м, 7H), 1,40-1,10 (м, 3H)

<b>Соединение 46</b>	504,2 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,73-9,40 (м, 1H), 8,18-7,82 (м, 5H), 7,81-7,72 (м, 1H), 7,23-7,00 (м, 2H), 3,99-3,79 (м, 2H), 3,05-2,86 (м, 3H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,74-1,47 (м, 7H), 1,35-1,01 (м, 3H), 0,55-0,44 (м, 2H), 0,41-0,31 (м, 2H)
<b>Соединение 48</b>	506,0 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,35-7,91 (м, 3H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,77-7,63 (м, 2H), 7,20-6,92 (м, 2H), 3,97-3,65 (м, 2H), 3,06-2,81 (м, 3H), 1,75-1,59 (м, 4H), 1,58-1,40 (м, 3H), 1,35-1,04 (м, 3H), 1,02-0,87 (м, 6H)
<b>Соединение 49</b>	516,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,68-9,49 (ушир. с, 1H), 8,08-8,02 (м, 3H), 7,93-7,85 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,11-6,99 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,72-3,63 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 1,94-1,70 (м, 4H), 1,64-1,52 (м, 12H), 1,27 (м, 1H), 1,24-1,23 (м, 1H)
<b>Соединение 50</b>	517,0 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,40-7,95 (м, 3H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 7,11-6,9 (м, 1H), 6,36-6,24 (м, 1H), 4,15-3,75 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 3H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,98-1,64 (м, 14H), 1,31-1,22 (м, 2H)
<b>Соединение 55</b>	520,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,67-9,51 (м, 1H), 8,10-7,87 (м, 3H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,23-6,99 (м, 2H), 4,15-4,02 (м, 1H), 3,94-3,77 (м, 2H), 3,02-2,86 (м, 3H), 2,79-2,64 (м, 3H), 1,77-1,47 (м, 7H), 1,34-1,03 (м, 3H), 0,98-0,81 (м, 6H)
<b>Соединение 57</b>	524,2 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,60 (ушир. с, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 2H), 7,07-7,05 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,73-1,49 (м, 6H), 1,44-1,26 (м, 4H), 1,24-1,13 (м, 9H)
<b>Соединение 59</b>	541,3 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,69-9,55 (м, 1H), 8,15-7,97 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,04 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 1,78-1,59 (м, 5H), 1,55-1,43 (м, 2H), 1,37-1,21 (м, 3H), 1,17 (с, 9H)

<b>Соединение 60</b>	526,0 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,10-8,01 (ушир. с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,50 (ушир. д, J=3,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,04-7,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,78-1,65 (м, 8H), 1,59 (м, 1H), 1,35 (с, 9H), 1,26 (с, 1H)
<b>Соединение 67</b>	530,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,25-8,00 (м, 3H), 7,91 (д, J=7,63 Гц, 1H) 7,83-7,72 (м, 1 H), 7,16-7,08 (м, 1H), 6,54-6,35 (м, 1H), 3,94-3,74 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,36-2,11 (м, 3H), 1,72-1,55 (м, 10H), 1,50-0,92 (м, 5H)
<b>Соединение 70</b>	531,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,15-7,85 (м, 4H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,2-6,92 (м, 2H), 3,85 (ушир. с, 2H), 3,30 (ушир. с, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,70-1,47 (м, 8H), 1,34-1,05 (м, 8H)
<b>Соединение 71</b>	532,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,64-9,52 (м, 1H), 8,18-7,84 (м, 4H), 7,82-7,72 (м, 1H), 7,16-7,02 (м, 2H), 3,93-3,76 (м, 2H), 3,25-3,14 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,78-2,62 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,72-1,44 (м, 7H), 1,35-1,02 (м, 4H), 0,84-0,74 (м, 3H)
<b>Соединение 83</b>	536,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,36-8,07 (м, 1H), 8,06-7,90 (м, 2H), 7,88-7,77 (м, 1H), 7,74-7,60 (м, 1H), 7,22-6,90 (м, 2H), 6,69-6,38 (м, 1H), 5,31-5,02 (м, 1H), s3,85 (ушир. д, J=3,25 Гц, 2H), 3,69-3,48 (м, 3H), 3,42-3,21 (м, 1H), 2,99 (ушир. с, 3H), 2,27-2,14 (м, 1H), 2,09-1,88 (м, 1H), 1,71 (ушир. д, J=11,01 Гц, 7H), 1,38-1,02 (м, 3H)
<b>Соединение 95</b>	538,0 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,60 (с, 1H), 8,06-7,96 (м, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,80-7,74 (м, 3H), 7,15-7,06 (м, 2H), 3,82 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,62-1,52 (м, 8H), 1,28-1,21 (м, 2H), 1,13 (с, 9H)
<b>Соединение 96</b>	538,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,15-8,10 (м, 1H), 7,87-7,79 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 3,91- 3,80 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,76-1,62 (м, 7H), 1,35-1,31 (м, 1H), 1,27 (с, 9H), 1,25 (м, 2H)

<b>Соединение 97</b>	538,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,08-8,03 (м, 3H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,99-2,94 (м, 3H), 1,64-1,61 (м, 9H), 1,26-1,22 (м, 1H), 1,13 (с, 9H)
<b>Соединение 107</b>	548,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,15-7,85 (м, 4H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,17-7,01 (м, 2H), 3,95-3,79 (м, 3H), 3,63-3,45 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,33-2,27 (м, 1H), 1,97 (т, J=11,13 Гц, 1H), 1,72-1,47 (м, 7H), 1,32-1,11 (м, 2H), 1,05 (д, J=6,00 Гц, 3H)
<b>Соединение 129</b>	544,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,79-9,43 (м, 1H), 8,17-7,90 (м, 4H), 7,89-7,75 (м, 1H), 7,24-6,92 (м, 2H), 3,97-3,81 (м, 2H), 3,77-3,62 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 1,92-1,78 (м, 4H), 1,73-1,58 (м, 6H), 1,58-1,45 (м, 3H), 1,33-1,20 (м, 1H), 1,16-1,02 (м, 1H)
<b>Соединение 134</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,69 (ушир. с, 1H), 8,03-7,96 (м, 3H), 7,84 (ушир. с, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,05-3,03 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 6H), 1,20-1,16 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,10 (с, 9H), 0,88~0,85 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 140</b>	534,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,68-9,49 (м, 1H), 8,10-7,92 (м, 3H), 7,89-7,77 (м, 1H), 7,77-7,62 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,16-7,02 (м, 1H), 3,88-3,72 (м, 2H), 2,95 (д, J=3,88 Гц, 3H), 1,83-1,33 (м, 9H), 1,13-1,09 (м, 9H), 0,88-0,74 (м, 3H)
<b>Соединение 141</b>	526,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,52-9,67 (м, 1H), 8,08-7,85 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,32-7,18 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,98-3,80 (м, 2H), 2,93 (ушир. с, 4H), 1,54 (ушир. с, 11H), 1,42-1,29 (м, 3H), 1,27-1,23 (м, 3H), 1,22-0,99 (м, 2H)
<b>Соединение 144</b>	556,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,52-9,51 (ушир. с, 1H), 8,03-7,97 (м, 3H), 7,83 (м, 1H), 7,83-7,61 (м, 2H), 7,11 (ушир. с, 2H), 4,00 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,04-2,03 (м, 2H), 1,82 (м, 6H), 1,15 (с, 9H)

<b>Соединение 145</b>	523,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,56 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,04-7,02 (дд, J=8,69, 1,81 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,68-1,62 (м, 5H), 1,59-1,49 (м, 2H), 1,31-1,25 (м, 3H), 1,16 (с, 9H)
<b>Соединение 146</b>	485,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,48-7,92 (м, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,09-6,88 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,02-3,82 (ушир. с, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,09-2,92 (м, 3H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,79-1,62 (м, 14H), 1,19-1,14 (м, 2H)
<b>Соединение 147</b>	524,1 (M-H) <sup>-</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,61 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,25 Гц, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 1,74-1,52 (м, 8H), 1,34-1,26 (м, 2H), 1,14 (с, 9H)
<b>Соединение 148</b>	576,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,14-7,09 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,75-3,71 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,19-3,16 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 6H), 1,11 (с, 9H), 1,10 (с, 1H), 0,97-0,86 (м, 2H), 0,38-0,18 (м, 4H)
<b>Соединение 149</b>	510,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,62 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,39 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,08-7,06 (дд, J=8,69, 2,06 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,68-1,65 (м, 5H), 1,56-1,52 (м, 3H), 1,34-1,38 (м, 2H), 1,20 (с, 9H)
<b>Соединение 151</b>	570,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (с, 1H), 8,06-7,0 (м, 5H), 7,13-7,11 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,72 (с, 4H), 2,94 (с, 3H), 1,85-1,83 (м, 4H), 1,68-1,55 (м, 8H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,28-0,23 (м, 4H)
<b>Соединение 153</b>	572,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,59-9,57 (ушир. с, 1H), 8,04-7,96 (м, 4H), 7,81-7,85 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 4,28-4,25 (ушир. т, J=7,2 Гц, 2H), 4,09 (д, J=10,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,76 (ушир. д, J=10,8 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,65-2,53 (м, 2H), 1,68-1,60 (м, 6H), 0,87-0,85 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 155</b>	543,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,66-9,57 (ушир. с, 1H), 8,12-8,03 (м, 3H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 3,94-3,85 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,93-1,83 (м, 4H), 1,66-1,57 (м, 10H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,27-0,22 (ушир. с, 4H).

<b>Соединение 157</b>	483,4 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,54 (ушир. с, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 4H), 7,10 (м, 2H), 5,24 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,37 (ушир. дд, J=7,50, 4,50 Гц, 1H), 3,86 (ушир. с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,64-1,44 (м, 13H), 1,28-1,22 (м, 5 H)
<b>Соединение 159</b>	564,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (ушир. с, 1H), 8,03-7,98 (м, 3H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,69-1,61 (м, 4H), 1,14 (с, 9H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 160</b>	572,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,60 (ушир. с, 1H), 8,04-7,95 (м, 3H), 7,84 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,32 (с, 1H), 1,66-1,56 (м, 6H), 1,10 (с, 9H), 0,91-0,87 (м, 6H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 162a</b>	570,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,60 (с, 1H), 8,07-7,96 (м, 2H), 7,89-7,79 (м, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,66(м, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 5,98-5,70 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 6H), 1,10-1,05 (м, 11H)
<b>Соединение 162b</b>	570,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,68 (ушир. с, 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,95-7,81 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,23-7,09 (м, 1H), 6,29-5,99 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,94 (м, 3H), 1,91-1,80 (м, 3H), 1,66-1,53 (м, 6H), 1,11 (с, 9H)
<b>Соединение 163</b>	544,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 11,57-11,53 (ушир. с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,04-7,61 (м, 5H), 7,59-7,11 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,14-3,13 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,49-2,32 (м, 4H), 1,66 (м, 6H), 0,89-0,87 (м, 2H), 0,28 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 164</b>	507,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ=9,68-9,37 (м, 1H), 8,25-8,06 (м, 3H), 7,86-7,84 м, 1H), 7,66 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,18-6,97 (м, 2H), 3,91- 3,80 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,89 (м, 2H), 1,77-1,51 (м, 12H), 0,96-0,87 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 4H)

<b>Соединение 165</b>	509,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,67 (ушир. с, 1H), 8,24-8,00 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 4H), 7,19-7,03 (м, 2H), 5,25 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,07 (м, 1H), 1,77-1,45 (м, 12H), 1,35-1,14 (м, 2H), 0,93-0,86 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 165a</b>	509,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,68 (ушир. с, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,63-7,26 (м, 4H), 7,29-6,80 (м, 2H), 5,25 (с, 1H), 4,47-4,43 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,78-1,36 (м, 12H), 1,31-1,23 (м, 2H), 0,89-0,86 (м, 2H), 0,39-0,16 (м, 4H)
<b>Соединение 165b</b>	509,3 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,71 (ушир. с, 1H), 8,22-7,85 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 4H), 7,11-6,90 (м, 2H), 5,26 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,38-4,35 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,65-1,45 (м, 12H), 1,35-1,18 (м, 2H), 0,89-0,86 (м, 2H), 0,44-0,07 (м, 4H)
<b>Соединение 166</b>	455,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,39-9,19 (ушир. с, 1H), 7,91-7,84 (м, 3H), 7,78-7,74 (м, 1H), 6,67 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,92 (м, 4H), 1,75-1,59 (м, 11H), 1,53 (м, 2H), 1,37-0,98 (м, 3H)
<b>Соединение 168</b>	544,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,11-8,09 (м, 1H), 7,97-7,86 (м, 4H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 2,94 (м, 3H), 1,81-1,96 (м, 2H), 1,74-1,45 (м, 10H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,13-0,36 ч./млн (м, 4H)
<b>Соединение 170</b>	546,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,56 (ушир. с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,84-7,66 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,11-3,15 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,65-1,28 (м, 6H), 1,22-1,28 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 5H), 0,71-0,68 (м, 3H), 0,27 (м, 4H)
<b>Соединение 172</b>	556,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (с, 1H), 8,04-7,87 (м, 5H), 7,70-7,79 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 5,57-5,54 (м, 2H), 3,89-3,81 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,35-2,32 (м, 3H), 1,99-2,15 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 6H), 0,87-0,85 (м, 2H), 0,21-0,18 (м, 4H)

<b>Соединение 174</b>	546,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,70-9,33 (ушир. с, 1H), 9,01-8,45 (м, 1H), 8,10-7,91 (м, 4H), 7,64-7,83 (м, 1H), 7,14-6,97 (м, 2H), 4,36-4,58 (м, 3H), 4,13-4,33 (м, 2H), 3,73-4,00 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,81-1,49 (м, 5H), 0,99-0,79 (м, 2H), 0,39-0,05 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 176</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 8,11-7,85 (м, 3H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,75-7,71 (м, 2H), 7,10-7,18 (м, 1H), 3,98 (ушир. с, 2H), 3,39-3,57 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,77-1,53 (м, 10H), 1,44-1,18 (м, 4H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,27-0,14 (м, 4H)
<b>Соединение 178</b>	574,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (с, 1 H) 8,06-7,97 (м, 4 H), 7,79-7,94 (м, 1 H), 7,74-7,72 (м, 1 H), 7,13 (м, 2 H), 3,86 (с, 2 H), 3,64-3,73 (м, 4 H), 2,94 (с, 3 H), 2,06-2,16 (м, 1 H), 1,73-1,58 (м, 7 H) 1,19 (с, 3 H), 0,77-1,00 (м, 2 H) 0,27 (с, 4 H)
<b>Соединение 180</b>	572,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (с, 1 H), 7,99-7,78 (м, 5 H), 7,73-7,69 (м, 1 H), 7,13 (м, 2 H), 3,87 (ушир. с, 2 H), 2,94 (с, 3 H), 1,64-1,54 (м, 10 H), 1,48-1,49 (м, 1 H), 0 1,24-1,09 (м, 6 H), 0,86 (м, 2 H), 0,26-0,23 (м, 4 H)
<b>Соединение 182</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (с, 1H), 8,13-8,00 (м, 4H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,14-6,99 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,08 (м, 2H), 1,65-1,62 (м, 10H), 1,28 (с, 3H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,15-0,36 (м, 4H)
<b>Соединение 184</b>	572,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (ушир. с, 1 H), 8,09-7,93 (м, 3 H), 7,86 (м, 1 H), 7,74-7,70 (м, 1 H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,14-7,11 (м, 2 H), 3,88 (ушир. с, 2 H), 3,08 (м, 1 H), 2,95 (с, 3 H), 2,21-2,09 (м, 1 H), 1,75-1,56 (м, 11 H), 1,47-1,33 (м, 1 H), 0,88-0,85 (м, 2 H), 0,78 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 0,26 (м, 4 H)
<b>Соединение 186</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (ушир. с, 1 H), 8,11-7,94 (м, 3 H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 2 H), 7,74-7,70 (м, 1 H), 7,13 (м, 2 H), 3,88 (с, 2 H), 2,95 (с, 3 H), 2,71-2,59 (м, 1 H), 1,76-1,48 (м, 6 H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 0,89-0,85 (м, 2 H), 0,72 (м, 1 H), 0,21-0,39 (м, 5 H), 0,05-0,20 (м, 2 H), 0,11 (м, 1 H)

<b>Соединение 188</b>	574,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (ушир. с, 1 H), 8,63 (м, 1 H), 7,95-7,94 (м, 4 H), 7,76-7,72 (м, 1 H), 7,15-7,14 (м, 2 H), 4,29 (с, 1 H), 4,05 (с, 2 H), 3,89 (с, 2 H), 2,95 (с, 3 H), 1,72-1,57 (м, 6 H), 1,19 (с, 3 H), 1,11 (с, 3 H), 0,89-0,87 (м, 2 H), 0,33-0,18 (ушир. с, 4 H)
<b>Соединение 190</b>	556,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,33 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,70-7,66 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,05-7,10 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,82-4,77 (м, 1H), 3,93-3,88 (ушир. с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,96-2,91 (м, 2H). 2,60-2,55 (м, 2H), 1,82-1,80 (м, 3H), 1,71-1,68 (м, 3H), 0,97-0,92 (м, 2H), 0,33 (с, 4H)
<b>Соединение 192</b>	580,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,54 (ушир. с, 1 H), 8,42-7,93 (м, 4 H), 7,78-7,75 (м, 1 H), 7,14-6,96 (м, 2 H), 3,96 (с, 2 H), 3,58-3,71 (м, 1 H), 2,95 (с, 3 H), 2,74-2,42 (м, 2 H), 2,46-2,34 (м, 2 H), 1,82-1,61 (м, 6 H), 0,95-0,87 (м, 2 H), 0,37 (м, 4 H)
<b>Соединение 194</b>	574,2 (M-H) <sup>-</sup>	(MeOD) 8,19-8,00 (м, 3 H), 7,82 (м, 1 H), 7,74-7,70 (м, 2 H), 7,21-7,08 (м, 2 H), 3,95 (ушир. с, 1H), 3,71-3,65 (м, 1 H) 2,94 (с, 3 H) 1,84 (м, 2 H) 1,70 (м, 4 H) 1,14-1,11 (м, 8 H) 0,95-0,89 (м, 3 H) 0,32 (с, 4 H).
<b>Соединение 196</b>	570,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (ушир. с, 1 H), 8,10-7,94 (м, 4 H), 7,87 (м, 1 H), 7,76-7,72 (м, 1 H), 7,14-7,15 (м, 2 H), 5,71-5,68 (м, 1 H), 5,25-5,22 (м, 1 H), 3,90 (ушир. с, 2 H), 3,71 (ушир. с, 1 H), 2,95 (с, 3 H), 1,87 (м, 2 H), 1,67-1,57 (м, 8 H), 1,39 (м, 2 H), 0,88-0,85 (д, J=9,6 Гц, 2 H), 0,28-0,26 (м, 4 H)
<b>Соединение 198</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (ушир. с, 1 H), 8,11-7,90 (м, 3 H), 7,85 (м, 1 H), 7,74-7,64 (м, 2 H), 7,14- 7,13 (м, 2 H), 3,88 (ушир. с, 2 H), 2,98 (м, 1 H), 2,95 (с, 3 H), 1,74-1,66 (м, 6 H), 1,36- 1,28 (м, 2 H), 1,26-1,23 (м, 2 H), 0,85-0,80 (м, 2 H), 0,67-0,65 (м, 6 H), 0,28-0,26 (м, 4 H)

<b>Соединение 200</b>	562,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (ушир. с, 1 Н), 8,11-7,95 (м, 3 Н), 7,85-7,83 (м, 2 Н), 7,77-7,70 (м, 1 Н), 7,14 (м, 2 Н), 3,90 (с, 2 Н), 3,17-3,16 (м, 1 Н), 3,12 (м, 1 Н), 3,10 (с, 3 Н), 2,95 (с, 3 Н), 1,67-1,66 (м, 6 Н), 0,92-0,86 (м, 5 Н), 0,27 (м, 4 Н)
<b>Соединение 202</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,12-8,11(м, 1Н),8,07-8,05 (м, 1Н), 7,79 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,68-7,64 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 5,49 (с, 1Н), 3,92-3,86 (м, 2Н), 3,40 (с, 2Н), 3,00 (с, 3Н), 1,83-1,80 (м, 2Н), 1,71-1,58 (м, 4Н), 0,95-0,92 (м, 2Н), 0,88-0,85 (м, 2Н) 0,70-0,67 (м, 2Н) 0,32 (ушир. с, 4Н)
<b>Соединение 204</b>	562,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1 Н), 8,18-8,16 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1 Н), 7,96-7,92 (м, 4 Н), 7,76-7,72 (т, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,14-7,08 (м, 2 Н), 4,73-4,54 (м, 1 Н), 3,88 (ушир. с, 2 Н), 3,23-3,27 (м, 1 Н), 2,94 (с, 3 Н), 2,45-2,41 (м, 2 Н) 1,95-1,96 (м, 2 Н) 1,79-1,50 (м, 6 Н), 0,88-0,86 (м, 2 Н) 0,275 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 206</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58-9,41 (ушир. с, 1 Н) 8,58-8,53 (ушир. с, 1 Н), 8,19-7,89 (м, 4 Н), 7,76-7,72 (м, 1 Н), 7,13 (м, 2 Н), 4,55 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 4,13 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,88 (ушир. с, 2 Н) 2,94 (с, 3 Н) 1,66-1,57 (м, 6 Н), 1,41 (с, 3 Н), 0,88-0,75 (м, 2 Н) 0,27 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 208</b>	562,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,61 (ушир. с, 1 Н), 8,11-7,93 (м, 3 Н), 7,86 (м, 1 Н), 7,73-7,65 (м, 2 Н), 7,13-7,09 (м, 2 Н), 4,60-4,70 (т, J=4,8 Гц, 1 Н), 3,87 (ушир. с, 2 Н), 3,29-3,27 (м, 1 Н), 3,18-3,15 (м, 1 Н), 2,96 (м, 1 Н), 2,94 (с, 3Н), 1,65-1,51 (м, 7 Н), 1,12-1,29 (м, 1 Н), 0,98-0,86 (м, 2 Н), 0,69-0,59 (м, 3 Н), 0,27 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 210</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1 Н), 7,99 (с, 1 Н), 7,95 (д, J=7,8 Гц, 1 Н), 7,86 (ушир. д, J=5,9 Гц, 1 Н), 7,73 (т, J=24,0 Гц, 1 Н), 7,61 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 7,03-7,18 (м, 2 Н), 3,88 (с, 2 Н), 2,98-3,07 (м, 1 Н), 2,95 (с, 3 Н), 1,50-1,72 (м, 7 Н), 0,87 (ушир. д, J=11,9 Гц, 2 Н), 0,74-0,81 (м, 9 Н), 0,21-0,34 (м, 4 Н)

<b>Соединение 212</b>	530,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58-9,53 (м, 1 Н), 8,07-8,04 (с, 1 Н), 8,01-7,97 (м, 3 Н), 7,78-7,74 (м, 1 Н), 7,14-7,08 (м, 2 Н), 3,98 (ушир. с, 2 Н), 2,94 (с, 3 Н), 2,16-2,10 (м, 1 Н), 1,77-1,52 (м, 6 Н), 0,92-0,87 (м, 2 Н), 0,42-0,55 (м, 2 Н), 0,34-0,41 (м, 2 Н), 0,27 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 214</b>	574,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,69-9,43 (ушир. с, 1 Н), 8,15-7,94 (м, 3 Н), 7,84-7,79 (м, 2 Н), 7,71-7,67 (м, 1 Н), 7,14 (м, 1 Н), 4,61 (ушир. с, 1 Н), 3,89 (ушир. с, 2 Н), 3,38-3,52 (м, 2 Н), 2,94 (с, 3 Н), 2,58-2,63 (м, 1 Н), 1,66 (м, 6 Н), 0,87-0,81 (м, 3 Н), 0,27 (ушир. с, 6 Н), 0,15-0,09 (м, 2 Н).
<b>Соединение 216</b>	544,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1 Н), 8,20 (с, 1 Н), 8,05-7,87 (м, 3 Н), 7,76-7,72 (м, 1 Н), 7,13-7,09 (м, 1 Н), 7,10 (с, 1 Н), 3,88 (с, 2 Н), 2,94 (с, 3 Н), 1,46-1,76 (м, 6 Н), 1,07 (с, 3 Н), 0,89-0,86 (м, 2 Н), 0,63-0,60 (м, 2 Н), 0,41-0,38 (м, 2 Н), 0,27 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 218</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (с, 1 Н), 8,09-7,90 (м, 4 Н), 7,66-7,80 (м, 1 Н), 7,14-7,10 (м, 1 Н), 7,15 (с, 1 Н), 5,00-4,91 (м, 1 Н), 3,89-3,62 (м, 3 Н), 3,25-3,07 (м, 1 Н), 2,95 (с, 3 Н), 2,06 (м, 1 Н), 1,83-2,01 (м, 2 Н), 1,66-1,51 (м, 7 Н), 0,96-0,87 (м, 2 Н), 0,22 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 220</b>	562,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,60 (ушир. с, 1 Н), 8,09-7,91 (м, 3 Н), 7,84 (м, 1 Н), 7,75-7,62 (м, 1 Н), 7,51 (с, 1 Н), 7,13-7,09 (м, 2 Н), 4,79 (т, J=6,0 Гц, 1 Н), 3,89 (с, 2 Н), 3,21 (д, J=5,6 Гц, 2 Н), 2,94 (с, 3 Н), 1,74-1,50 (м, 6 Н), 0,96-1,08 (м, 6 Н), 0,93-0,80 (м, 2 Н), 0,27 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 222</b>	574,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1 Н), 8,07-7,95 (м, 2 Н), 7,94-7,88 (м, 3 Н), 7,75-7,71 (м, 1 Н) 7,14-7,11 (м, 1 Н), 3,88-3,80 (ушир. с, 2 Н), 3,41-3,32 (м, 1 Н), 3,00 (с, 3 Н), 2,90 (с, 3 Н), 2,27-2,25 (м, 2 Н), 2,04-1,88 (м, 1 Н), 1,66-1,56 (м, 8 Н), 0,89-0,86 (д, J=10,4 Гц, 2 Н), 0,27 (ушир. с, 4 Н)
<b>Соединение 223</b>	556,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (ушир. с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 7,99-7,88 (м, 4Н), 7,74-7,72 (м, 1Н), 7,13-7,07 (м, 2Н), 3,89 (с, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 2,28 (с, 1Н), 1,71-1,65 (м, 12Н), 0,88-0,85 (м, 2Н), 0,26 (ушир. д, J=6,50 Гц, 3Н)

<b>Соединение 224</b>	594,2 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02-8,15 (м, 3 H), 7,79 (ушир. д, J=7,13 Гц, 1 H), 7,65-7,69 (м, 1 H), 7,20 (с, 1 H), 7,00-7,09 (м, 1 H), 6,45 (с, 1 H), 5,08 (ушир. с, 1 H) 3,88-3,95 (м, 2 H), 3,00 (с, 3 H) 2,84-2,98 (м, 2 H) 2,55-2,63 (м, 2 H) 1,68-1,96 (м, 6 H), 1,49 (с, 3 H), 0,91-0,94 (м, 2 H), 0,32 (ушир. с, 4 H)
<b>Соединение 225</b>	556,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,56 (ушир. с, 1H), 8,07-7,93 (м, 5H), 7,77 (д, J=7,6, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 3,90 (ушир. с, 2H), 3,26-3,30 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,76-1,52 (м, 6H), 0,99-1,10 (м, 1H), 0,88 (ушир. д, J=10,9 Гц, 2H), 0,77-0,82 (м, 1H), 0,65-0,76 (м, 4H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 226</b>	576,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (с, 1 H) 8,38-8,48 (с, 1 H) 7,94-8,10 (м, 2 H) 7,83-7,93 (м, 1 H) 7,70-7,80 (м, 1 H) 7,01-7,19 (м, 2 H) 3,80-3,96 (с, 2 H) 3,48-3,60 (м, 2 H) 2,88-3,00 (с, 3 H) 2,68-2,74 (м, 2 H) 2,11-2,22 (м, 1 H) 1,85-1,95 (м, 1 H) 1,46-1,78 (м, 9 H) 1,35-1,43 (м, 1 H) 1,12-1,30 (м, 1 H) 0,80-0,95 (м, 2 H) 0,18-0,34 (ушир. с, 4 H)
<b>Соединение 227</b>	574,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 7,99-7,91 (м, 2 H), 7,83 (ушир. д, J=7,70 Гц, 2H), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,19 (д, J=1,83 Гц, 1 H), 7,07 (ушир. д, J=8,19 Гц, 1 H), 3,90 (с, 2 H), 3,78 (т, J=6,60 Гц, 4 H), 3,05 (с, 2 H), 1,97-1,93 (м, 2 H), 1,69-1,48 (м, 10 H), 0,96 (ушир. д, J=13,20 Гц, 2 H), 0,54-0,09 (м, 4 H)
<b>Соединение 228</b>	600,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,04-7,94 (м, 4H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 3,91 (мс, 2H), 3,78-3,72 (м, 6H), 3,24-3,18 (м, 2H), 1,87-1,83 (м, 4 H), 1,68-1,55 (м, 8H), 0,87-0,83 (м, 2H), 0,28- 0,23 (м, 4H)
<b>Соединение 229</b>	573,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,52-9,65 (м, 1 H), 7,94-8,16 (м, 4 H), 7,76-7,86 (м, 1 H), 7,04-7,18 (м, 2 H), 4,95 (м, 1 H), 3,81-3,95 (м, 3 H), 3,73 (ушир. т, J=6,32 Гц, 2 H), 3,18 (ушир. т, J=6,44 Гц, 2 H), 1,77-1,92 (м, 4 H), 1,50-1,72 (м, 10 H), 0,88 (ушир. д, J=9,26 Гц, 2 H), 0,28 (ушир. с, 4 H)
<b>Соединение 230</b>	610,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,51-8,22 (м, 1 H), 8,22-7,84 (м, 4 H), 7,82-7,68 (м, 1 H), 7,24-6,96 (м, 2 H), 3,97-3,81 (м, 2 H), 3,79-3,70 (м, 2 H), 3,68-3,59 (м, 1 H), 3,23-3,13 (м, 2 H), 2,80-2,64 (м, 2 H), 2,38-2,29 (м, 2 H), 1,78-1,46 (м, 6 H), 0,97-0,77 (м, 2 H), 0,37-0,12 (м, 4 H)

<b>Соединение 231</b>	534,2 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (с, 1H) 8,36 (с, 1H) 7,81-7,91 (м, 2H) 7,01-7,15 (м, 2H) 4,02 (с, 2H) 2,94 (с, 3H) 1,52-1,67 (м, 7H) 1,22-1,30 (м, 3H) 1,19 (с, 9H)
<b>Соединение 233</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (с, 1H), 8,27-8,44 (м, 1H), 7,71-8,12 (м, 4H), 7,64-7,80 (м, 1H), 6,92-7,23(м, 2H), 4,69 (ушир. д, J=1,6 Гц, 1H), 4,55 (ушир. с, 1H), 4,23-4,39 (м, 1H), 3,77-4,00(м, 2H), 2,95 (с,3H), 2,17-2,34 (м, 2H), 1,84-2,02 (м, 1H), 1,46-1,75 (м, 7H), 0,76-0,98 (м, 2H), 0,15-0,38 (м, 4H)
<b>Соединение 235</b>	570,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,09 (ушир. с, 1H), 8,04 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,79 (ушир. д, J=7,63 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,28 (ушир. с, 1H), 5,67 (ддт, J=9,82, 3,60, 1,67, 1,67 Гц, 1H), 5,56-5,48 (м, 1H), 4,59 (д, J=8,25 Гц, 1H), 4,03-3,78 (м, 2H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,09 (ушир. д, J=2,38 Гц, 2H), 1,93-1,63 (м, 8H), 1,26 (с, 1H), 1,02-0,77 (м, 3H), 0,32 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 237</b>	592,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,15-8,65 (ушир. с, 1H), 7,95-8,00 (м, 2H), 7,83 (д, J=8,0 Гц 3H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,88-3,90 (м, 2H), 3,67 (s,4H), 3,00 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,80-1,82 (м, 3H), 1,71 (м, 3H), 0,92-0,4 (м, 2H), 3,19 (s, 4H)
<b>(R)- Соединение 239</b>	562,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,15-8,30 (ушир. с, 1H), 7,98-8,02 (м, 2H), 7,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,10-5,23 (д, J=53,2 Гц, 2H), 3,89 (м, 2H), 3,59-3,63 (м, 3H), 3,31-3,32 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 0,91-0,93 (м, 2H), 0,31 (s, 4H)
<b>(S)- Соединение 239</b>	562,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,12-8,34 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2H), 7,81-7,88 (м, 1H), 7,67-7,74 (м, 1H), 7,18-7,25 (м, 1H), 6,96-7,15 (м, 1H), 6,25-6,40 (м, 1H), 5,01-5,35 (м, 1H), 3,75-4,17 (м, 2H), 3,59-3,66 (м, 2H), 3,47-3,58 (м, 1H), 3,28-3,39 (м, 1H), 2,98-3,04 (м, 3H), 2,16-2,27 (м, 1H), 1,97 (ушир. с, 1H), 1,86-1,95 (м, 1H), 1,77-1,85 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 3H), 0,88-1,00 (м, 2H), 0,24-0,42 (ушир. с, 4H)

<b>Соединение 240</b>	532,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (с, 1 Н) 7,83-8,11 (м, 3 Н) 7,75-7,82 (м, 1 Н) 6,91-7,21 (м, 2 Н) 3,76-4,00 (с, 2 Н) 2,79-3,06 (м, 7 Н) 1,61-1,43(м, 13 Н) 1,03-1,30 (м, 4 Н)
<b>Соединение 241</b>	518,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (1 Н, ушир. с) 7,81-8,40 (м, 4 Н) 7,72-7,80 (м, 1 Н) 6,78-7,25 (м, 2 Н) 3,85 (с, 2 Н) 3,19 (ушир. с, 4 Н) 2,80-3,03 (м, 3 Н) 1,41-1,90 (м, 11 Н) 0,93-1,38 (м, 3 Н)
<b>Соединение 243</b>	504,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,61 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,95 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,72 -7,66 (м, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 2Н), 5,72 (с, 2Н), 3,93 (с, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 2,60 (с, 4Н), 1,09 (с, 9Н)
<b>Соединение 245</b>	558,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,49-9,56 (м, 1 Н), 7,91-7,98 (м, 3 Н), 7,73-7,74 (м, 1 Н), 6,99-7,12 (м, 2 Н), 3,88-3,90 (ушир. с, 2 Н), 3,65-3,80 (м, 2 Н), 2,91 (с, 3 Н), 1,93-2,08 (м, 2 Н), 1,56-1,75 (м, 6 Н), 1,33 (с, 6 Н), 0,85-0,90 (м, 2 Н), 0,18-0,35 (м, 4 Н)
<b>Соединение 247</b>	562,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,12-8,34 (м, 1Н), 7,97-8,09 (м, 2Н), 7,81-7,88 (м, 1Н), 7,67-7,74 (м, 1Н), 7,18-7,25 (м, 1Н), 6,96-7,15 (м, 1Н), 6,25-6,40 (м, 1Н), 5,01-5,35 (м, 1Н), 3,75-4,17 (м, 2Н), 3,59-3,66 (м, 2Н), 3,47-3,58 (м, 1Н), 3,28-3,39 (м, 1Н), 2,98-3,04 (м, 3Н), 2,16-2,27 (м, 1Н), 1,97 (ушир. с, 1Н), 1,86-1,95 (м, 1Н), 1,77-1,85 (м, 2Н), 1,65-1,76 (м, 3Н), 0,88-1,00 (м, 2Н), 0,24-0,42 (ушир. с, 4Н)
<b>Соединение 249</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (с, 1 Н) 7,87-8,18 (м, 4 Н) 7,75-7,82 (м, 1 Н) 7,14 (д, J=2,00 Гц, 2 Н) 3,90 (ушир. с, 2 Н) 3,41 (дд, J=9,82, 7,19 Гц, 1 Н) 3,30 (ушир. с, 1 Н) 3,16-3,26 (м, 1 Н) 2,95 (с, 3 Н) 2,72 (дд, J=9,88, 7,50 Гц, 1 Н) 1,99-2,09 (м, 1 Н) 1,87 (тд, J=11,73, 6,69 Гц, 1 Н) 1,46-1,76 (м, 6 Н) 1,23-1,35 (м, 1 Н) 0,88 (ушир. д, J=11,76 Гц, 2 Н) 0,80 (д, J=6,63 Гц, 3 Н) 0,28 (ушир. д, J=5,63 Гц, 4 Н)
<b>Соединение 250</b>	517,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,22-7,93 (м, 3Н), 7,91 (м, 1Н), 7,86-7,74 (м, 3Н), 3,96 (с, 2Н), 3,40 (s,4Н), 2,99-2,82 (м, 4Н), 1,76-1,60 (м, 6Н), 1,54 (с, 5Н), 1,38 (д, J=4,0 Гц, 2Н), 1,33-1,09 (м, 3Н)

<b>Соединение 252</b>	520,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (ушир. с, 1 H), 7,92-8,04 (м, 2 H), 7,82 (ушир. д, J=6,85 Гц, 1 H), 7,63-7,74 (м, 2 H), 7,01-7,16 (м, 2 H), 3,77-3,91 (м, 2 H), 2,94 (с, 3 H), 1,85-1,99 (м, 2 H), 1,62-1,84 (м, 2 H), 1,30-1,42 (м, 2 H), 1,20-1,27 (м, 2 H), 1,11 (с, 9 H), 0,92-1,04 (м, 3 H), 0,81-0,90 (м, 1 H).
<b>Соединение 254</b>	556,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,54-9,63 (ушир. с, 1 H), 7,89-8,11 (м, 3 H), 7,75-7,83 (м, 1 H), 7,04-7,18 (м, 2 H), 3,86-3,97 (с, 2 H), 3,42 (ушир. д, J=9,26 Гц, 2 H), 3,11-3,21 (с, 2 H), 2,90-2,98 (с, 3 H), 1,57-1,74 (м, 6 H), 1,45-1,54 (м, 2 H), 0,81-0,96 (м, 2 H), 0,46-0,56 (м, 1 H), 0,19-0,37 (м, 4 H), -0,24-0,14 (м, 1 H).
<b>Соединение 255</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,54-9,63 (с, 1 H), 7,93-8,12 (м, 4 H), 7,79-7,88 (м, 1 H), 7,13 (с, 2 H), 5,64 (с, 1 H), 3,92 (ушир. с, 2 H), 3,50-3,66 (м, 4 H), 2,94 (с, 3 H), 1,68 (с, 6 H), 1,16 (с, 3 H), 0,80-0,95 (м, 2 H), 0,27 (ушир. с, 4 H).
<b>Соединение 257</b>	566,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (ушир. с, 1 H) 8,13-8,02 (м, 3 H) 7,83 (т, J=7,60, 1 H) 7,11 (д, J=1,60 Гц, 2 H) 4,32 (т, J=12,80 Гц, 4 H) 3,83-3,82 (м, 2 H) 2,92 (с, 3 H) 1,67-1,61 (м, 6 H) 0,84-0,80 (м, 2 H) 0,26-0,22 (м, 4 H)
<b>Соединение 258</b>	542,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1 H), 8,20-7,94 (м, 4 H), 7,89-7,81 (м, 1 H), 7,14 (с, 2 H), 4,95 (с, 2H), 4,41 (ушир. с, 4 H), 4,00 -3,82 (м, 2H), 2,94 (с, 3 H), 1,77-1,49(м, 6H), 0,97-0,80(м, 2 H), 0,38-0,19 (м, 4 H)
<b>Соединение 260</b>	544,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (ушир. с, 1 H), 8,14-7,91 (м, 4 H), 7,86-7,82 (м, 1 H), 7,13 (J=2,0 Гц, ушир. д, 2 H), 3,92-3,86 (м, 4 H), 3,29-3,26 (м, 2 H), 2,94 (с, 3 H), 2,52-2,51 (м, 1 H), 1,68 (ушир. с, 6 H), 0,86 (J=6,8 Гц, ушир. д, 5 H), 0,27-0,24 (м, 4 H)
<b>Соединение 261</b>	558,7 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,43-9,95 (ушир. с, 1H), 8,08-8,18 (м, 1H), 7,81-8,00 (м, 3H), 7,66-7,78 (м, 1H), 7,05-7,20 (м, 2H), 3,81-3,95 (с, 2H), 3,57-3,75 (м, 1H), 3,00-3,11 (м, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 1,43-1,76 (м, 10H), 1,15-1,22 (м, 3H), 0,82-0,91 (м, 2H), 0,19-0,33 (м, 4H)

<b>Соединение 262</b>	552,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,54-9,74 (ушир. с, 1 H) 8,40 (с, 1 H) 7,69-8,19 (м, 3 H) 6,94-7,24 (м, 2 H) 4,06 (с, 2 H) 2,89 (с, 3 H) 1,69-1,76 (м, 6 H) 1,19 (с, 9 H) 0,89-0,90 (м, 2 H) 0,24 (с, 4 H)
<b>Соединение 264</b>	555,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,57 (ушир. с, 1 H) 9,28 (ушир. с, 1 H) 8,03-7,97 (м, 4 H) 7,82-7,78 (м, 1 H) 7,14-7,12 (м, 2 H) 3,91 (ушир. с, 2 H) 2,95 (с, 3 H) 1,65 (ушир. с, 6 H) 1,44-1,35 (м, 4 H) 0,83 (ушир. с, 2 H) 0,25 (ушир. с, 4 H)
<b>Соединение 266</b>	559,2 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,60 (ушир. с, 1 H) 7,94-8,03 (м, 2 H) 7,83 (м, 1 H) 7,69-7,73 (м, 1 H) 7,57 (м, 1 H) 6,98-7,23 (м, 2 H) 3,88 (с, 2 H) 2,94 (с, 3 H) 1,57-1,65 (м, 6 H) 1,36-1,50 (м, 2 H) 1,04 (с, H) 0,85-0,88 (м, 2 H) 0,71-0,74 (м, 3 H) 0,27 (м, 4 H)
<b>Соединение 268</b>	552,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,60 (ушир. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,87-8,14 (м, 2H), 7,55-7,80 (м, 1H), 7,01-7,27 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,62-1,92 (м, 6H), 1,17 (с, 9H), 0,86-1,02 (м, 2H), 0,31 ч./млн (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 269</b>	566,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,69 (ушир. с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,01-7,24 (м, 2H), 4,19-4,38 (м, 2H), 3,05 (q, 2H), 1,62-1,89 (м, 6H), 1,07-1,29 (м, 12H), 0,92 (ушир. д, J=13,0 Гц, 2H), 0,31 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 270</b>	527,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,64-9,54 (м, 1H), 8,20-8,00 (м, 1H), 7,92-7,80 (м, 2H), 7,78-7,66 (м, 2H), 7,19-7,07 (м, 2H), 3,99-3,79 (с, 2H), 2,97-2,91 (с, 3H), 1,94-1,75 (м, 4H), 1,72-1,64 (м, 4H), 1,61-1,49 (м, 6H), 1,44-1,36 (м, 1H), 0,92-0,83 (м, 2H), 0,32-0,21 (м, 4H)
<b>Соединение 272</b>	600,0 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,81-9,58 (м, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,11-7,82 (м, 2 H), 7,24-7,01 (м, 2 H), 4,58-4,31 (с, 2 H), 3,86-3,71 (м, 6 H), 3,14-2,99 (м, 2 H), 2,16-1,99 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 8 H), 1,67-1,61 (м, 2 H), 1,30-1,13 (м, 3 H)

<b>Соединение 274</b>	582,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1 Н) 8,38 (с, 1 Н) 8,08-7,94 (м, 1 Н) 7,93-7,80 (м, 2 Н) 7,18-7,01 (м, 2 Н) 4,93 (ушир. д, J=2,00 Гц, 1 Н) 4,07 (с, 2 Н) 3,73 (ушир. д, J=2,00 Гц, 2 Н) 3,19 (т, J=6,75 Гц, 2 Н) 1,78-1,58 (м, 6 Н) 1,20 (с, 9 Н) 0,89 (ушир. д, J=10,51 Гц, 2 Н) 0,29 (с, 4 Н)
<b>Соединение 275</b>	566,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,66 (ушир. с, 1 Н), 8,37 (с, 1 Н), 8,07 (м, 1 Н), 7,92-7,82 (м, 2 Н), 7,13 (д, J=1,97 Гц, 2 Н), 4,06 (с, 2 Н), 3,03 (м, 2 Н), 1,80-1,58 (м, 6 Н), 1,21-1,15 (м, 12 Н), 0,88 (ушир. д, J=10,74 Гц, 2 Н), 0,29 (с, 4 Н)
<b>Соединение 277</b>	562,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 8,19-7,95 (м, 1Н), 7,93-7,82 (м, 2Н), 7,18-7,01 (м, 2Н), 4,18 (с, 2Н), 2,96 (с, 3Н), 2,14-1,73 (м, 8Н), 1,20 (с, 9Н)
<b>Соединение 279</b>	576,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,58 (ушир. с, 1 Н), 8,56 (с, 1 Н), 8,03 (ушир. с, 2 Н), 7,18-7,04 (м, 2 Н), 4,07 (с, 2 Н), 3,82 (с, 4 Н), 2,95 (с, 3 Н), 1,99-1,89 (м, 4 Н), 1,68 (ушир. с, 8 Н), 0,88 (ушир. д, J=5,63 Гц, 2 Н), 0,36-0,21 (м, 4 Н)
<b>Соединение 281</b>	600,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,67-9,49 (м, 1Н), 8,65-8,52 (м, 1Н), 8,14-7,91 (м, 2Н), 7,21-7,01 (м, 2Н), 4,20-4,05 (м, 2Н), 3,22-3,11 (м, 4Н), 2,96-2,82 (м, 3Н), 2,22-2,06 (м, 4Н), 1,80-1,59 (м, 6Н), 0,93-0,82 (м, 2Н), 0,41-0,20 (м, 4Н)
<b>Соединение 283</b>	578,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,69-9,51 (м, 1Н), 8,56 (ушир. с, 1Н), 8,18-8,01 (м, 2Н), 7,19-7,00 (м, 2Н), 4,31 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 4,18 (д, J=11,0 Гц, 2Н), 4,06 (с, 2Н, s), 3,85 (д, J=10,9 Гц, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 2,72 (ушир. т, J=7,4 Гц, 2Н), 1,85-1,60 (м, 6Н), 0,96-0,82 (м, 2Н), 0,28 (с, 4Н)
<b>Соединение 284</b>	524,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,61-9,52 (м, 1Н), 8,50-8,22 (м, 2Н), 8,12-7,73 (м, 2Н), 7,16-6,90 (м, 2Н), 4,11-3,92 (м, 2Н), 3,81-3,66 (м, 1Н), 3,00-2,87 (м, 3Н), 2,08-1,93 (м, 2Н), 1,87-1,74 (м, 2Н), 1,68-1,46 (м, 10Н), 1,36-1,12 (м, 3Н)
<b>Соединение 285</b>	572,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,59 (с, 1 Н) 8,15-7,91 (м, 3 Н) 7,90-7,79 (м, 2 Н) 7,77-7,70 (м, 1 Н) 7,14 (м, 2 Н) 3,89 (с, 2 Н) 3,64-3,43 (м, 1 Н) 2,95 (с, 3 Н) 2,05-1,91 (м, 1 Н) 1,84-1,45 (м, 9 Н) 1,38-1,05 (м, 2 Н) 0,99-0,79 (м, 6 Н) 0,27 (ушир. д, J=9,13 Гц, 4 Н)

<p><b>Соединение 287</b></p>	<p>542,1 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,60-9,54 (м, 1 H) 8,11-8,01 (м, 3 H) 7,93-7,84 (м, 1 H) 7,78-7,71 (м, 1 H) 7,15-7,11 (м, 2 H) 4,30-4,26 (с, 1 H) 3,96-3,83 (с, 2 H) 3,73-3,62 (м, 1 H) 2,99-2,90 (с, 3 H) 1,95-1,83 (м, 2 H) 1,74-1,63 (м, 6 H) 1,62-1,46 (м, 6 H) 0,96-0,80 (м, 2 H) 0,34-0,20 (м, 4 H)</p>
<p><b>Соединение 289</b></p>	<p>556,0 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,59 (с, 1H), 8,36 (ушир. с, 1H), 8,12-7,94 (м, 1H), 7,94-7,77 (м, 2H), 7,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,10-6,96 (м, 1H), 5,28-4,60 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,73 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,18 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,65 (ушир. д, J=11,7 Гц, 5H), 1,58-1,44 (м, 2H), 1,33-1,23 (м, 3H), 1,19 (с, 9H)</p>
<p><b>Соединение 291</b></p>	<p>550,0 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,71-9,45 (м, 1 H), 8,44-8,28 (м, 2 H), 7,85 (ушир. с, 2 H), 7,17-7,02 (м, 2 H), 4,06 (с, 2 H), 3,76 (ушир. с, 1 H), 2,94 (с, 3 H), 2,08-1,96 (м, 2 H), 1,91-1,48 (м, 11 H), 0,88 (ушир. д, J=8,38 Гц, 2 H), 0,29 (ушир. с, 4 H)</p>
<p><b>Соединение 292</b></p>	<p>631,2 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 8,20-7,97 (м, 3 H), 7,89-7,76 (м, 1 H), 7,75-7,62 (м, 1 H), 7,25-7,02 (м, 2 H), 4,06-3,84 (м, 2 H), 3,27-3,17 (м, 2 H), 3,15-2,96 (м, 2 H), 2,05-1,80 (м, 7 H), 1,78 - 1,50 (м, 4 H), 1,33-1,11 (м, 9 H), 1,06-0,82 (м, 2 H), 0,47-0,09 (м, 4 H)</p>
<p><b>Соединение 293</b></p>	<p>594,1 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,86-9,44 (м, 1 H), 8,55-8,22 (м, 1 H), 8,11-7,86 (м, 4 H), 7,80-7,69 (м, 1 H), 7,20-7,01 (м, 2 H), 3,97-3,78 (м, 2 H), 3,70-3,55 (м, 1 H), 3,10-2,97 (м, 2 H), 2,80-2,67 (м, 2 H), 2,43-2,35 (м, 2 H), 1,76-1,49 (м, 6 H), 1,27-1,10 (м, 3 H), 0,97-0,76 (м, 2 H), 0,37-0,14 (м, 4 H)</p>
<p><b>Соединение 295</b></p>	<p>532,1 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,62 (ушир. с, 1 H), 8,08-7,92 (м, 3 H), 7,80 (ушир. д, J=6,63 Гц, 1 H), 7,74-7,63 (м, 2 H), 7,10 (д, J=1,75 Гц, 2 H), 5,34 (ушир. с, 1 H), 3,86-3,75 (м, 1 H), 3,74-3,61 (м, 1 H), 2,94 (с, 3 H), 2,22-2,04 (м, 2 H), 2,02-1,89 (м, 2 H), 1,87-1,75 (м, 1 H), 1,72-1,52 (м, 4 H), 1,09 (с, 9 H)</p>

<b>Соединение 297</b>	576,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,65-9,46 (м, 1 H) 8,03-7,93 (м, 1 H) 7,87 (ушир. д, J=7,50 Гц, 1 H) 7,37-7,28 (м, 1 H) 7,25-7,18 (м, 1 H) 7,15-7,10 (м, 1 H) 7,04 (ушир. д, J=8,88 Гц, 1 H) 4,00 (с, 3 H) 3,93 (с, 2 H) 2,98-2,89 (м, 3 H) 1,74-1,56 (м, 6 H) 1,10 (с, 9 H) 0,93-0,82 (м, 2 H) 0,36-0,20 (м, 4 H)
<b>Соединение 298</b>	562,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 11,64-10,86 (м, 1 H) 9,64-9,45 (м, 1 H) 7,99-7,82 (м, 1 H) 7,74-7,54 (м, 1 H) 7,23-6,81 (м, 4 H) 4,03-3,85 (с, 2 H) 3,03-2,86 (с, 3 H) 1,75-1,56 (м, 6 H) 1,13 (с, 9 H) 0,97-0,81 (м, 2 H) 0,37-0,16 (м, 4 H)
<b>Соединение 299</b>	536,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,71-9,10 (м, 1 H) 8,43-8,31 (м, 1 H) 8,13-7,95 (м, 1 H) 7,47-7,28 (м, 1 H) 7,23-6,99 (м, 3 H) 4,40-4,17 (с, 2 H) 3,03-2,86 (с, 3 H) 1,99-1,78 (м, 2 H) 1,75-1,56 (м, 4 H) 1,26-1,13 (с, 9 H) 0,99-0,82 (м, 2 H) 0,42-0,17 (с, 4 H)
<b>Соединение 301</b>	515,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,08-8,37 (м, 1 H) 8,02-7,90 (м, 1 H) 7,29-7,20 (м, 1 H) 7,14-6,99 (м, 2 H) 5,73-5,64 (м, 1 H) 4,65-4,53 (м, 1 H) 4,13-3,97 (м, 2 H) 2,96-2,90 (м, 3 H) 2,19-2,09 (м, 1 H) 1,86-1,37 (м, 14 H) 0,95-0,84 (м, 2 H) 0,34-0,23 (м, 4 H)
<b>Соединение 302</b>	596,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,66-9,49 (м, 1 H, m) 8,14-7,92(м, 2 H) 7,42 (д, J=8,55 Гц, 1 H) 7,17-6,93 (м, 2 H) 4,57-4,33 (м, 4 H) 4,09-4,00 (м, 5 H) 2,93 (с, 3 H) 1,76-1,53 (м, 6 H) 0,95-0,78 (м, 2 H) 0,36-0,17 (м, 4 H)
<b>Соединение 303</b>	582,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 11,64-11,90 (м, 1 H) 9,43-9,61 (м, 1 H) 7,69-7,95 (м, 2 H) 6,93-7,18 (м, 3 H) 4,43 (т, J=12,88 Гц, 4 H) 3,95 (с, 2 H) 2,93 (с, 3 H) 1,55-1,76 (м, 6 H) 0,76-1,01 (м, 2 H) 0,28 (с, 4 H)
<b>Соединение 305</b>	509,3 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,62 (с, 1H), 8,19-7,87 (м, 1H), 7,55-7,39 (м, 4H), 7,16-6,94 (м, 2H), 5,18 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,56-4,45 (м, 1H), 3,96-3,84 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,35-2,20 (м, 1H), 1,97-1,47 (м, 14H), 0,89 (ушир. д, J=11,3 Гц, 2H), 0,27 (ушир. д, J=5,5 Гц, 4H)

<b>Соединение 306</b>	529,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,56 (ушир. с, 1H), 8,22-7,92 (м, 1H), 7,83-7,57 (м, 4H), 7,19-6,95 (м, 2H), 3,89 (ушир. с, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,86-2,71 (м, 1H), 1,79-1,45 (м, 14H), 0,89 (ушир. д, J=12,0 Гц, 2H), 0,28 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 309</b>	564,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,70-9,33 (м, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 7,99 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 7,91-7,78 (м, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,32-7,17 (м, 1H), 3,92 (ушир. с, 2H), 3,07-2,91 (м, 3H), 1,82-1,47 (м, 6H), 1,19-1,03 (м, 9H), 0,93-0,75 (м, 2H), 0,37-0,15 (м, 4H)
<b>Соединение 310</b>	564,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,81-9,25 (м, 1 H), 8,09-8,02 (м, 1 H), 8,02-7,95 (м, 1 H), 7,90-7,80 (м, 1 H), 7,76-7,62 (м, 2 H), 7,32-7,11 (м, 1 H), 4,03-3,86 (с, 2 H), 3,02-2,89 (с, 3 H), 2,05-1,95 (м, 2 H), 1,82-1,49 (м, 4 H), 1,11 (с, 9 H), 0,89-0,70 (м, 2 H), 0,33-0,14 (м, 4 H)
<b>Соединение 311</b>	586,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (ушир. с, 1 H) 7,89 (ушир. д, J=7,88 Гц, 1 H) 7,21 (с, 1 H) 7,17 (д, J=8,63 Гц, 1 H) 7,10-6,86 (м, 1 H) 6,53-6,42 (м, 1 H) 5,62 (ушир. д, J=3,25 Гц, 1 H) 4,09 (с, 3 H) 3,99 (ушир. с, 2 H) 2,99 (с, 3 H) 2,33 (с, 1 H) 1,91-1,64 (м, 12 H) 0,92 (ушир. д, J=11,51 Гц, 2 H) 0,31 (с, 4 H)
<b>Соединение 312</b>	495,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,54 (ушир. с, 1 H,) 8,24-7,41 (м, 5 H) 7,11-6,80 (м, 2 H) 5,26 (д, J=4,50 Гц, 1 H) 4,49 (дд, J=6,88, 4,75 Гц, 1 H) 3,89 (ушир. с, 2 H) 2,93 (с, 3 H) 2,61-2,78 (м, 1 H) 2,32-1,74 (м, 4 H, m) 1,71-1,65 (м, 8 H) 0,91-0,88 (м, 2 H) 0,28 (ушир. с, 4 H)
<b>Соединение 313</b>	495,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,54 (ушир. с, 1 H,) 8,24-7,41 (м, 5 H) 7,11-6,80 (м, 2 H) 5,26 (д, J=4,50 Гц, 1 H) 4,49 (дд, J=6,88, 4,75 Гц, 1 H) 3,89 (ушир. с, 2 H) 2,93 (с, 3 H) 2,61-2,78 (м, 1 H) 2,32-1,74 (м, 4 H, m) 1,71-1,65 (м, 8 H) 0,91-0,88 (м, 2 H) 0,28 (ушир. с, 4 H)
<b>Соединение 314</b>	546,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,55 (ушир. с, 1 H), 7,59-7,41 (м, 4 H), 7,13 (д, J=1,88 Гц, 2 H), 5,40 (д, J=4,50 Гц, 1 H), 4,69-4,60 (м, 1 H), 3,89 (ушир. с, 2 H), 3,66-3,49 (м, 4 H), 2,94 (с, 3 H), 2,75 (м, 2 H), 1,73-1,54 (м, 6 H), 0,95-0,84 (м, 2 H), 0,28 (ушир. с, 4 H)

<b>Соединение 315</b>	574,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,46 (ушир. д, J=1,59 Гц, 1 H) 7,38-7,62 (м, 5 H) 7,17 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 7,03 (м, 1 H) 4,98 (ушир. с, 1 H) 4,79 (м, 1 H) 3,90 (с, 2 H) 2,90-2,96 (м, 3 H) 2,65-2,56 (м, 6 H) 1,83-1,99 (м, 4 H) 1,56-1,80 (м, 6 H) 0,92-1,04 (м, 2 H) 0,24-0,38 (м, 4 H)
<b>Соединение 316</b>	510,6 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,64 (ушир. д, J=5,26 Гц, 1H), 8,69-8,57 (д, 1H), 8,11-7,98 (д, 1H), 7,66-7,54 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 5,46 (д, 1H), 4,57-4,46 (т, 1H), 3,75 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 1,70-1,36 (м, 15H), 0,91-0,80 (м, 2H), 0,32-0,21 (м, 4H)
<b>Соединение 317</b>	510,3 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,56 (с, 1 H), 8,14 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,01-7,93 (м, 1 H), 7,74-7,66 (м, 1 H), 7,62 (д, J=7,63 Гц, 1 H), 7,18-7,04 (м, 2 H), 5,45 (д, J=5,00 Гц, 1 H), 4,53-4,44 (м, 1 H), 4,35 (д, J=11,2 Гц, 1 H), 4,12 (д, J=11,6 Гц, 1 H), 2,95 (с, 3 H), 2,43-2,35 (м, 1 H), 1,74-1,39 (м, 14 H), 0,95-0,79 (м, 2 H), 0,36-0,21 (м, 4 H)
<b>Соединение 318</b>	521,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,66-9,46 (м, 1 H), 8,15-7,90 (м, 1 H), 7,78-7,62 (м, 3 H), 7,54-7,38 (м, 2 H), 6,38-7,97 (м, 2 H), 4,01-3,83 (с, 2 H), 3,20-3,07 (с, 4 H), 3,00-2,87 (м, 3 H), 1,83-1,43 (м, 12 H), 0,98-0,80 (м, 2 H), 0,38-0,14 (м, 4 H)
<b>Соединение 319</b>	510,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,60 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,05 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 1,65 (ушир. д, J=10,5 Гц, 5H), 1,54 (ушир. т, J=11,4 Гц, 2H), 1,45-1,23 (м, 3H), 1,18 (с, 9H).
<b>Соединение 320</b>	586,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,78-9,56 (м, 1H), 8,15-7,91 (м, 4H), 7,87-7,77 (м, 1H), 7,21-6,97 (м, 2H), 4,26 (ушир. т, J=7,4 Гц, 2H), 4,09 (ушир. д, J=10,5 Гц, 2H), 3,89 (ушир. с, 2H), 3,79-3,68 (м, 2H), 3,12- 3,00 (м, 2H), 2,71-2,60 (м, 2H), 1,78-1,51 (м, 6H), 1,27-1,14 (м, 3H), 0,86 (ушир. д, J=4,5 Гц, 2H), 0,39-0,14 (м, 4H)

<b>Соединение 321</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,69-9,57 (м, 1 H) 8,14-8,00 (м, 1 H) 7,58-7,51 (м, 1 H) 7,50-7,43 (м, 1 H) 7,21-7,02 (м, 2 H) 4,51-4,24 (м, 2 H) 3,98-3,79 (м, 4 H) 3,00-2,92 (м, 3 H) 2,01-1,91 (м, 4 H) 1,90-1,78 (м, 2 H) 1,75 (ушир. д, J=2,88 Гц, 6 H) 0,97-0,88 (м, 2 H) 0,43-0,21 (м, 4 H)
<b>Соединение 322</b>	565,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,68-9,41 (м, 1 H) 8,23-7,94 (м, 4 H) 7,88-7,76 (м, 1 H) 7,21-7,03 (м, 2 H) 4,35-4,17 (м, 1 H) 4,01-3,78 (м, 2 H) 3,12-2,86 (м, 7 H) 1,85-1,44 (м, 6 H) 1,04-0,75 (м, 2 H) 0,42-0,11 (м, 4 H)
<b>Соединение 323</b>		(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,08-7,94 (м, 2 H) 7,89-7,78 (м, 1 H) 7,76-7,69 (м, 1 H) 7,69-7,62 (м, 1 H) 7,54-7,45 (м, 1 H) 7,45-7,30 (м, 1 H) 4,69 (с, 1 H) 4,01-3,87 (м, 2 H) 3,30 (с, 1 H) 2,29-2,15 (м, 2 H) 2,05-1,88 (м, 6 H) 1,13-1,06 (м, 9 H)
<b>Соединение 324</b>	532,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,61 (ушир. с, 1 H) 8,12-7,92 (м, 2 H) 7,90-7,76 (м, 1 H) 7,75-7,64 (м, 2 H) 7,18-7,03 (м, 1 H) 5,35 (ушир. д, J=10,08 Гц, 1 H) 4,77-4,64 (м, 1 H) 4,03-3,65 (м, 2 H) 2,95 (с, 3 H) 2,31-1,75 (м, 6 H) 1,67-1,53 (м, 2 H) 1,13-1,07 (м, 9 H)
<b>Соединение 325</b>		(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,45-7,95 (м, 4H), 7,90-7,74 (м, 1H), 7,57-7,26 (м, 2H), 3,91 (ушир. с, 2H), 3,60-3,45 (м, 1H), 1,84-1,53 (м, 6H), 1,25-1,13 (м, 6H), 0,94-0,73 (м, 2H), 0,26 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 326</b>	517,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,74-9,46 (м, 1H), 8,19-7,93 (м, 4H), 7,82 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-6,96 (м, 2H), 4,10-3,81 (м, 2H), 3,61-3,43 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,82-1,47 (м, 6H), 1,29-1,04 (м, 6H), 0,97-0,78 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 327</b>	570,0 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,69 (ушир. с, 1H), 8,23-7,93 (м, 3H), 7,91-7,79 (м, 1H), 7,76-7,59 (м, 2H), 7,24-7,01 (м, 2H), 4,12-3,89 (м, 2H), 3,07 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,04 (ушир. с, 2H), 1,82 (ушир. д, J=11,9 Гц, 6H), 1,27-1,16 (м, 3H), 1,13 (с, 9H)

<b>Соединение 329</b>	552,2 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,41-7,98 (м, 3 H) 7,66-7,88 (м, 2 H) 7,03-7,34 (м, 2 H) 3,83-4,09 (м, 2 H) 2,95 (с, 3 H) 1,99-2,15 (м, 2 H) 1,73-1,96 (м, 3 H) 1,44-1,70 (м, 4 H) 1,30-1,39 (м, 2 H) 1,17-1,25 (м, 9 H)
<b>Соединение 330</b>	549,3 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,53-9,62 (м, 1 H) 8,55-8,67 (м, 1 H) 7,94-8,16 (м, 2 H) 7,00-7,18 (м, 2 H) 4,05-4,11 (м, 2 H) 3,87-3,98 (м, 1 H) 2,90-2,98 (м, 3 H) 1,90-1,99 (м, 4 H) 1,51-1,82 (м, 12 H) 0,25-0,34 (м, 4 H)
<b>Соединение 331</b>	523,2 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,73-9,43 (м, 1H), 8,30-7,83 (м, 1H), 7,75-7,53 (м, 2H), 7,51-7,31 (м, 2H), 7,23-6,88 (м, 2H), 4,87 (с, 1H), 4,07-3,77 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,29-2,15 (м, 1H), 1,78-1,33 (м, 15H), 1,31-1,01 (м, 2H), 0,98-0,80 (м, 2H), 0,42-0,13 (м, 4H)
<b>Соединение 332</b>	497,3 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 8,11-7,90 (м, 3 H) 7,87-7,79 (м, 1 H) 7,75-7,67 (м, 2 H) 7,29 (с, 2 H) 5,14 (ушир. д, J=2,25 Гц, 1 H) 4,71 (ушир. д, J=3,13 Гц, 1 H) 3,88 (ушир. д, J=8,76 Гц, 2 H) 1,83-1,54 (м, 6 H) 1,35-1,25 (м, 3 H) 1,11 (с, 9 H) 0,92-0,77 (м, 2 H) 0,33-0,19 (м, 4 H)
<b>Соединение 333a</b>	584,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,77-9,61 (м, 1 H) 8,10-7,92 (м, 3 H) 7,82 (ушир. с, 3 H) 7,19-7,03 (м, 2 H) 6,05-5,04 (м, 1 H) 3,92-3,75 (м, 2 H) 3,11-2,97 (м, 2 H) 2,01-1,55 (м, 7 H) 1,25 (ушир. с, 14 H)
<b>Соединение 333b</b>	584,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,71-9,59 (м, 1 H) 8,08-7,91 (м, 3 H) 7,87-7,63 (м, 3 H) 7,42-7,35 (м, 1 H) 7,20-7,01 (м, 1 H) 6,28-5,96 (м, 1 H) 3,82-3,74 (м, 1 H) 3,08-3,00 (м, 2 H) 1,96-1,77 (м, 2 H) 1,97-1,49 (м, 9 H) 1,25-1,06 (м, 12 H)
<b>Соединение 335</b>	543,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,65-9,52 (м, 1 H), 8,17-7,92 (м, 4 H), 7,84-7,75 (м, 1 H), 7,20-7,04 (м, 2 H), 4,00-3,79 (м, 2 H), 3,60-3,49 (м, 2 H), 3,01-2,88 (м, 3 H), 1,94-1,46 (м, 13 H), 0,95-0,79 (м, 2 H), 0,26 (ушир. д, J=8,76 Гц, 4 H)
<b>Соединение 336a</b>	580,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,71-9,53 (м, 1 H) 8,81-8,69 (м, 1 H) 8,10-7,67(м, 5 H) 7,17-6,99 (м, 2 H) 6,03-5,65 (м, 1 H) 3,92-3,73 (м, 2 H) 2,97-2,93 (м, 3 H) 2,26 (с, 1 H) 1,79-1,60 (м, 13 H) 1,12-0,91 (м, 2 H)

<b>Соединение 336b</b>	580,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,67-9,42 (м, 1 H) 8,83-8,64 (м, 1 H) 8,15-7,65 (м, 5 H) 7,40-7,34 (м, 1 H) 7,18-7,00 (м, 1 H) 6,33-5,97 (м, 1 H) 3,88-3,72 (м, 2 H) 2,97-2,93 (м, 3 H) 2,30-2,29 (м, 1 H) 1,85-1,53 (м, 15 H)
<b>Соединение 337</b>	574,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,65-9,50 (м, 1 H) 9,15-9,00 (м, 1 H) 8,05-7,95 (м, 2 H) 7,60 (дд, J=9,88, 8,63 Гц, 1 H) 7,19-7,00 (м, 2 H) 3,91 (ушир. с, 2 H) 2,94 (с, 3 H) 2,29 (с, 1 H) 1,75 (с, 6 H) 1,71-1,54 (м, 6 H) 0,92-0,80 (м, 2 H) 0,26 (ушир. д, J=6,75 Гц, 4 H)
<b>Соединение 338</b>	551,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 8,13-7,95 (м, 2 H), 7,90-7,79 (м, 1 H), 7,76-7,64 (м, 2 H), 7,45-7,26 (м, 2 H), 6,87-6,74 (м, 1 H), 5,22-5,08 (с, 1 H), 4,01-3,82 (с, 2 H), 1,84-1,49 (м, 6 H), 1,19-1,03 (м, 9 H), 0,93-0,79 (м, 2 H), 0,38-0,16 (м, 4 H)
<b>Соединение 339</b>	518,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,62-9,52 (м, 1H), 8,16-7,93 (м, 1H), 7,71-7,50 (м, 4H), 7,18-7,03 (м, 2H), 4,31-4,22 (м, 1H), 3,96-3,84 (м, 2H), 3,35 (с, 1H), 2,99-2,91 (м, 3H), 2,46-2,31 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,65 (ушир. с, 6H), 1,60-1,39 (м, 5H), 1,32-1,20 (м, 1H), 0,94-0,82 (м, 2H), 0,37-0,19 (м, 4H)
<b>Соединение 340</b>	578,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,72-9,60 (м, 1 H), 8,11-7,88 (м, 3 H), 7,62-7,50 (м, 1 H), 7,18-6,99 (м, 2 H), 3,97-3,80 (с, 2 H), 3,11-2,97 (с, 2 H), 1,75-1,50 (м, 6 H), 1,25-1,08 (м, 12 H), 0,93-0,79 (м, 2 H), 0,37-0,18 (м, 4 H)
<b>Соединение 341</b>	558,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,86-9,10 (м, 1 H) 8,54 -7,75 (м, 1 H) 7,56-7,42 (м, 4 H) 7,21-6,80 (м, 2 H) 3,99-3,85 (м, 2 H) 3,83-3,54 (м, 1 H) 3,50-3,38 (м, 2 H) 2,95-2,92 (м, 3 H) 1,95-1,86 (м, 4 H) 1,77-1,49 (м, 8 H) 1,39-1,33 (м, 3 H) 0,92-0,82 (м, 2 H) 0,32-0,23 (м, 4 H)
<b>Соединение 342</b>	545,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,66-9,54 (м, 1H), 8,20-8,09 (м, 1H), 8,04-7,93 (м, 1H), 7,73 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 1H), 7,20-7,03 (м, 2H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,79-3,72 (м, 2H), 3,02-2,86 (с, 3H), 2,69-2,55 (м, 4H), 2,05-1,91 (м, 4H), 1,75-1,57 (м, 6H), 0,95-0,85 (м, 2H), 0,39-0,19 (м, 4H)

<b>Соединение 343</b>	560,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (д, J=8,63 Гц, 1 H) 7,68 (с, 1 H) 7,26-7,12 (м, 2 H) 4,28-4,05 (м, 4 H) 3,12-2,91 (м, 7 H) 2,67 (с, 3 H) 2,25-2,06 (м, 4 H) 1,92-1,64 (м, 6 H) 0,95 (ушир. д, J=12,76 Гц, 2 H) 0,42-0,27 (м, 4 H)
<b>Соединение 345</b>	516,2 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,07 (м, 1H), 7,56-7,53 (м, 4H), 7,20-7,10 (м, 2H), 4,03-3,90(м, 4H), 3,82-3,72 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 1,85-1,61 (м, 6 H), 0,97-0,94 (м, 2H), 0,26 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 346</b>	496,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,83 (с, 1H), 8,03-8,00 (ушир. с, 1H), 7,50-7,43 (м, 4H), 7,12-6,97 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,71-3,90(м, 2H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,93 (с, 3), 2,81 (м, 1 H), 2,22-2,19 (м, 2H), 1,65 (м, 6H), 0,94-0,88 (м, 2H), 0,27 (ушир. с, 4H)
<b>Соединение 347</b>	494,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,54-9,48 (м, 1 H) 7,20-7,10 (м, 2 H) 7,07-6,94 (м, 1 H) 6,72-6,62 (м, 3 H) 5,88-5,81 (м, 1 H) 3,93-3,86 (м, 2 H) 3,76-3,66 (м, 1 H) 2,94-2,91 (м, 3 H) 1,96-1,86 (м, 2 H) 1,73-1,59 (м, 8 H) 1,58-1,51 (м, 2 H) 1,48-1,39 (м, 2 H) 0,99-0,84 (м, 2 H) 0,32-0,24 (м, 4 H)
<b>Соединение 348</b>	508,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,29-8,82 (с, 1 H), 7,65-7,44 (с, 1 H), 7,31-7,24 (м, 1 H), 7,18-7,13 (м, 1 H), 7,02-6,99 (м, 1 H), 6,97-6,90 (м, 2 H), 6,80-6,74 (м, 1 H), 4,26-4,16 (м, 1 H), 3,94-3,87 (с, 2 H), 2,94-2,91 (с, 3 H), 2,80-2,76 (с, 3 H), 1,89-1,79 (м, 2 H), 1,75-1,55 (м, 12 H), 1,02-0,94 (м, 2 H), 0,35-0,25 (м, 4 H)
<b>Соединение 349</b>	530,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,26 (с, 1 H), 7,56-7,45 (м, 5 H), 7,17 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 7,03 (дд, J=8,50, 1,77 Гц, 1 H), 3,90 (с, 2 H), 3,74 (с, 2 H), 2,94 (с, 3 H), 2,93-2,89 (м, 2 H), 2,81-2,75 (м, 2 H), 2,31-2,21 (м, 2 H), 1,75-1,61 (м, 6 H), 0,97 (ушир. д, J=13,33 Гц, 2 H), 0,32-0,26 (м, 4 H)
<b>Соединение 351</b>	531,1 (M+H) <sup>+</sup>	(DMCO-d <sup>6</sup> ) δ 9,35-9,17 (м, 1H), 7,61-7,39 (м, 5H), 7,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,06-6,96 (м, 1H), 5,48-5,35 (м, 1H), 4,70-4,57 (м, 1H), 3,97-3,82 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,45-2,33 (м, 3H), 1,80-1,55 (м, 6H), 0,97 (ушир. д, J=13,3 Гц, 2H), 0,43-0,23 (м, 4H)

<p><b>Соединение</b> <b>352</b></p>	<p>499,1 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,63-9,48 (м, 1 Н) 8,02 (ушир. д, J=7,13 Гц, 1 Н) 7,23 (д, J=3,38 Гц, 1 Н) 7,14-7,10 (м, 1 Н) 7,06 (дд, J=8,76, 2,00 Гц, 1 Н) 6,48 (д, J=3,38 Гц, 1 Н) 5,51 (д, J=5,25 Гц, 1 Н) 4,48-4,35 (м, 1 Н) 4,35-4,23 (м, 2 Н) 2,94 (с, 3 Н) 2,35-2,25 (м, 1 Н) 1,88-1,68 (м, 7 Н) 1,61-1,19 (м, 7 Н) 0,92 (ушир. д, J=13,26 Гц, 2 Н) 0,32 (с, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение</b> <b>353</b></p>		<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 11,68 (с, 1 Н) 9,55 (ушир. с, 1 Н) 8,11-7,76 (м, 3 Н) 7,70-7,55 (м, 1 Н) 7,20-6,97 (м, 2 Н) 3,91 (ушир. с, 2 Н) 3,84-3,72 (м, 1 Н) 3,32 (с, 2 Н) 2,93 (с, 3 Н) 2,58-2,55 (м, 1 Н) 2,14-1,90 (м, 4 Н) 1,71-1,60 (ушир. с, 6 Н), 1,55 (ушир. с, 3 Н) 0,95-0,80 (м, 2 Н) 0,27 (ушир. с, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение</b> <b>354</b></p>	<p>509,2 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,53 (с, 1 Н) 8,0 (ушир. м, 1 Н) 7,58-7,30 (м, 4 Н) 7,20-6,87 (м, 2 Н) 5,32 (д, J=4,0 Гц, 1Н) 4,47 (д, J=3,6 Гц, 1 Н) 3,89 (ушир. с, 2 Н) 2,93 (с, 3 Н) 2,30-2,18 (м, 2 Н) 1,93-1,78 (м, 1 Н) 1,75-1,25 (м, 9 Н) 0,95 (с, 3Н) 0,85-0,75 (м, 2 Н) 0,28 (ушир. с, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение</b> <b>355</b></p>	<p>546,1 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,50-9,11 (м, 1 Н) 7,70-7,39 (м, 4 Н) 7,27-7,22 (м, 1 Н) 7,18-7,15 (м, 1 Н) 7,07-7,01 (м, 1 Н) 3,95-3,84 (м, 2 Н) 2,97-2,91 (м, 3 Н) 1,79-1,61 (м, 6 Н) 1,34-1,30 (м, 9 Н) 1,02-0,91 (м, 2 Н) 0,37-0,21 (м, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение</b> <b>356</b></p>	<p>594,0 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,69-9,35 (м, 1 Н) 8,13-7,90 (м, 3 Н) 7,83-7,73 (м, 1 Н) 7,20-7,05 (м, 2 Н) 4,02-3,80 (м, 3 Н) 3,00-2,90 (м, 3 Н) 2,83-2,63 (м, 7 Н) 1,78-1,48 (м, 6 Н) 0,96-0,80 (м, 2 Н) 0,42-0,11 (м, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение</b> <b>357</b></p>	<p>511,3 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,58-9,50 (м, 1 Н) 8,11-7,91 (м, 1 Н) 7,54-7,39 (м, 4 Н) 7,17-6,98 (м, 2 Н) 5,09 (д, J=4,63 Гц, 1 Н) 4,72 (м, 1 Н) 3,89 (ушир. с, 2 Н) 2,97-2,90 (м, 3 Н) 1,73-1,41 (м, 8 Н) 0,94 (с, 9 Н) 0,91-0,84 (м, 2 Н) 0,32-0,21 (м, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение</b> <b>358</b></p>	<p>542,1 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,53 (ушир. с, 1Н), 8,06-7,99 (м, 1Н), 7,53-7,44 (м, 4Н), 7,15 (с, 1Н), 7,12-7,04 (м, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 3,89 (с, 2Н), 3,03-2,96 (м, 2Н), 2,85-2,80 (м, 2Н), 2,33-2,30 (м, 2 Н), 1,78-1,54 (м, 6Н), 0,96-0,88 (м, 2Н), 0,38-0,28 (м, 4Н)</p>

<b>Соединение 359</b>	576,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,79-9,47 (м, 1 Н) 8,18-7,95 (м, 2 Н) 7,88-7,78 (м, 1 Н) 7,76-7,63 (м, 1 Н) 7,57-7,40 (м, 1 Н) 7,22-6,99 (м, 2 Н) 4,87-4,61 (м, 1 Н) 4,05-3,77 (м, 2 Н) 3,29-3,14 (м, 2 Н) 3,11-2,94 (м, 2 Н) 1,96-1,45 (м, 6 Н) 1,29-1,14 (м, 3 Н) 1,12-0,96 (м, 6 Н) 0,95-0,81 (м, 2 Н) 0,47-0,07 (м, 4 Н)
<b>Соединение 361a</b>	588,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,64 (с, 1 Н) 8,13-8,02 (м, 1 Н) 7,98 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,82 (д, J=6 Гц, 1 Н) 7,75-7,70 (м, 1 Н) 7,67 (с, 1 Н) 7,13 (д, J=2 Гц, 2 Н) 3,86 (с, 2 Н) 2,95 (с, 3 Н) 2,45 (д, J=1,2 Гц, 1 Н) 1,90-1,61 (м, 6 Н) 1,22-1,02 (м, 11 Н)
<b>Соединение 361b</b>	588,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,68 (с, 1 Н) 8,06-7,92 (м, 2 Н) 7,83 (д, J=6,8 Гц, 1 Н) 7,74-7,64 (м, 2 Н) 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1 Н) 7,25-7,00 (м, 1 Н) 3,78 (с, 2 Н) 2,95 (с, 3 Н) 2,46-2,29 (м, 1 Н) 1,89-1,52 (м, 8 Н) 1,11 (с, 9 Н)
<b>Соединение 362</b>	541,2 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,19 (с, 1 Н) 7,95-7,84 (м, 2 Н) 7,80-7,50 (м, 3 Н) 7,20-7,15 (м, 1 Н) 7,10-6,98 (м, 1 Н) 3,99-3,85 (м, 2 Н) 3,06-3,01 (м, 1 Н) 2,98-2,90 (м, 3 Н) 2,23-1,99 (м, 3 Н) 1,91-1,49 (м, 14 Н) 1,01-0,90 (м, 2 Н) 0,36-0,23 (м, 4 Н)
<b>Соединение 364</b>	515,1 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,52 (ушир. с, 1 Н) 7,94 (ушир. д, J=5,38 Гц, 1 Н) 7,73 (с, 1 Н) 7,59 (с, 1 Н) 7,13 (д, J=2,00 Гц, 1 Н) 7,06 (дд, J=8,63, 2,13 Гц, 1 Н) 5,23 (д, J=5,13 Гц, 1 Н) 4,42 (дд, J=7,19, 5,32 Гц, 1 Н) 4,26 (с, 2 Н) 2,94 (с, 3 Н) 2,24-2,09 (м, 1 Н) 1,88-1,63 (м, 7 Н) 1,60-1,36 (м, 6 Н) 1,34-1,17 (м, 1 Н) 0,93 (ушир. д, J=12,13 Гц, 2 Н) 0,32 (с, 4 Н)
<b>Соединение 365</b>	568,3 (M+H) <sup>+</sup>	(ДМСО-d <sup>6</sup> ) δ 9,92-9,74 (м, 1 Н) 8,09-7,93 (м, 2 Н) 7,83 (ушир. д, J=4,75 Гц, 1 Н) 7,75-7,63 (м, 2 Н) 7,16-7,05 (м, 2 Н) 4,80 (т, J=5,19 Гц, 1 Н) 4,69 (т, J=5,19 Гц, 1 Н) 3,88 (ушир. с, 2 Н) 3,58-3,43 (м, 2 Н) 1,72-1,49 (м, 6 Н) 1,11 (с, 9 Н) 0,88 (ушир. д, J=11,26 Гц, 2 Н) 0,27 (ушир. с, 4 Н)

<p><b>Соединение 367</b></p>	<p>513,3 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,62 (с, 1 Н) 8,01 (ушир. д, J=8,50 Гц, 1 Н) 7,22 (д, J=3,50 Гц, 1 Н) 7,14 (д, J=2,13 Гц, 1 Н) 7,06 (м, 1 Н) 6,48 (д, J=3,38 Гц, 1 Н) 5,50 (д, J=5,50 Гц, 1 Н) 4,41 (м, 1 Н) 4,36-4,25 (м, 2 Н) 3,04 (м, 2 Н) 2,37-2,24 (м, 1 Н) 1,90-1,62 (м, 7 Н) 1,62-1,42 (м, 6 Н) 1,38-1,26 (м, 1 Н) 1,19 (т, J=7,38 Гц, 3 Н) 0,93 (ушир. д, J=13,26 Гц, 2 Н) 0,32 (с, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение 368</b></p>	<p>529,2 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,63-9,47 (м, 1 Н) 8,01 (ушир. д, J=9,38 Гц, 1 Н) 7,23 (д, J=3,50 Гц, 1 Н) 7,14 (д, J=2,25 Гц, 1 Н) 7,06 (м, 1 Н) 6,48 (д, J=3,38 Гц, 1 Н) 5,50 (д, J=5,50 Гц, 1 Н) 4,92 (ушир. т, J=7,13 Гц, 1 Н) 4,41 (м, 1 Н) 4,31 (д, J=2,25 Гц, 2 Н) 3,74 (ушир. т, J=6,07 Гц, 2 Н) 3,19 (т, J=6,75 Гц, 2 Н) 1,92-1,45 (м, 13 Н) 1,39-1,21 (м, 1 Н) 1,01-0,85 (м, 2 Н) 0,33 (с, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение 369</b></p>	<p>521,0 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,54 (ушир. д, J=3,25 Гц, 1 Н) 8,06-7,97 (1 Н, m) 7,25 (д, J=3,38 Гц, 1 Н) 7,13 (д, J=2,13 Гц, 1 Н) 7,06 (м, 1 Н) 6,53 (д, J=3,63 Гц, 1 Н) 5,90 (д, J=5,75 Гц, 1 Н) 4,70-4,61 (м, 1 Н) 4,29 (с, 2 Н,) 2,94 (с, 3 Н) 2,54-2,64 (м, 5 Н) 1,81-1,96 (м, 2 Н) 1,76-1,62 (м, 4 Н) 0,93 (ушир. д, J=13,76 Гц, 2 Н) 0,32 (с, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение 370</b></p>		<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 8,15-7,92 (м, 1 Н) 7,51-7,46 (м, 1 Н) 7,43-7,35 (м, 1 Н) 7,31-7,25 (м, 1 Н) 6,58-6,33 (м, 1 Н) 5,65-5,40 (м, 1 Н) 4,35-4,32 (м, 2 Н) 2,04-1,73 (м, 5 Н) 1,70-1,33 (м, 3 Н) 0,94 (с, 9 Н) 0,38-0,24 (м, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение 371</b></p>	<p>517,3 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,70-9,42 (м, 1 Н) 8,15-7,94 (м, 1 Н) 7,31-7,18 (м, 1 Н) 7,16-7,10 (м, 1 Н) 7,08-6,97 (м, 1 Н) 6,52-6,39 (м, 1 Н) 5,58-5,45 (м, 1 Н) 5,03-4,81 (м, 1 Н) 4,38-4,24 (м, 3 Н) 3,83-3,63 (м, 2 Н) 3,24-3,11 (м, 2 Н) 1,93-1,77 (м, 2 Н) 1,76-1,58 (м, 4 Н) 0,98-0,91 (м, 11 Н) 0,39-0,25 (м, 4 Н)</p>
<p><b>Соединение 372</b></p>	<p>501,1 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>(ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 9,62 (с, 1Н), 8,03 (ушир. д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,31-6,91 (м, 3Н), 6,47 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 5,51 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 4,38-4,22 (м, 3Н), 3,13-2,98 (м, 2Н), 1,93-1,57 (м, 6Н), 1,19 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,06-0,86 (м, 11Н), 0,32 (с, 4Н)</p>

<b>Соединение</b>  <b>373</b>	487,3  (M+N) <sup>+</sup>	9,55 (с, 1 H) 8,05 (ушир. д, J=8,58 Гц, 1 H) 7,31-7,20 (м, 1 H) 7,15-7,00 (м, 2 H) 6,47 (д, J=3,46 Гц, 1 H) 5,52 (д, J=4,89 Гц, 1 H) 4,39-4,24 (м, 3 H) 2,94 (с, 3 H) 1,93-1,58 (м, 6 H) 1,00-0,83 (м, 11 H) 0,38-0,26 (м, 4 H)
-------------------------------------	---------------------------------	---

Биологические исследования

***Ингибирование АТФазной активности, зависимой от микротрубочек KIF18A:***

[288] Исследуемые соединения высевали с 3х схемой разбавления в 384-луночный планшет. Буфер для анализа: 80 mM PIPES (pH 6,9), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 75 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,01% БСА, 0,005% Твин-20, 1 мкМ таксола в H<sub>2</sub>O. К 50 нл соединения в ДМСО добавляли 2,5 мкл смеси ферментов [4 нМ hKIF18A (1-374) в буфере для анализа]. После инкубации при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 2,5 мкл смеси микротрубочек [0,2 мг/мл предварительно образованных микротрубочек, 2,0 mM АТФ в буфере для анализа], планшет центрифугировали в течение 30 с, а затем инкубировали при 28°C в течение 60 мин. Добавляли 5 мкл Promega® ADP-Glo Max R1, планшет центрифугировали в течение 30 с и смесь инкубировали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли 10 мкл Promega® ADP-Glo Max R2, планшет центрифугировали в течение 30 с и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Люминесценцию измеряли с помощью планшетного ридера Envision и рассчитывали % ингибирования для каждой лунки как:  $([\text{max} - \text{min}] - [\text{тест} - \text{min}]) / [\text{max} - \text{min}]$ . Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали из концентрации против % ингибирования с помощью четырехпараметрической модели переменного наклона.

[289] В таблице 9 указано, что соединения, предложенные в настоящем документе, являются мощными ингибиторами KIF18a. Для сравнения, данные для AMG650 (2-{6-азаспиро[2.5]октан-6-ил}-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-(2-гидроксиэтансульфонамидо)бензамид) составляют 17 нМ.

***КИНЕТИКА СВЯЗЫВАНИЯ С КОМПЛЕКСОМ МИКРОТРУБОЧЕК KIF18A***

[290] Параметры кинетики связывания соединений ( $k_{\text{on}}$  и  $k_{\text{off}}$ ) определяли с помощью анализа глобальной кривой прогресса (global progress curve analysis - GPCA). KIF18A (0,25 нМ) инкубировали в течение до 24 ч с серийно разведенным соединением в буфере для анализа, содержащем 80 mM PIPES, pH 6,9, 1 mM АТФ, 0,1 мг/мл предварительно сформированных микротрубочек из мозга свиньи (Cytoskeleton), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 мкМ таксола, 75 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,01% БСА и 0,005% Твин-20. Уровни продукта АДФ определяли с помощью анализа Promega® ADP-Glo. Дозозависимые кривые прогресса затем глобально аппроксимировали к кинетическо модели Михаэлис-Ментена с 1-стадийным медленным ингибированием связывания для получения обоих значений  $k_{\text{on}}$  скорости ассоциации и  $k_{\text{off}}$  скорости диссоциации (Zhang, R., Wong, K. (2017): «High performance enzyme kinetics of turnover, activation and inhibition for translational drug discovery», *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2017 Jan;12(1):17-37. doi: 10.1080/17460441.2017.1245721).

[291] Результаты анализа кинетики связывания обобщены в таблице 10. Данные в таблице 10 указывают на то, что соединения, предложенные в настоящем документе, могут достигать суб-наномолярной активности при меньших скоростях диссоциации или очень длительном периоде полужизни диссоциации ( $\ln(2)/k_{\text{off}}$ ). Для сравнения, данные для AMG650 (2-{6-азаспиро[2.5]октан-6-ил}-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-(2-гидроксиэтансульфонамидо)бензамид) являются следующими:  $k_{\text{on}}=0,059 \text{ нМ}^{-1}\text{ч}^{-1}$ ;  $k_{\text{off}}=0,21 \text{ ч}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  диссоциации=4,1 ч;  $K_{\text{I}}=3,4 \text{ нМ}$ .

***Жизнеспособность линий чувствительных к KIF18a клеток***

[292] Линии клеток высевали за 24 часа до обработки соединением следующим образом: HCC15 (Корейский банк линий клеток), 600 клеток/лунку, 95 мкл среды RPMI-1640, дополненной 100 ед/мл пенициллина, 100 ед/мл стрептомицина и 10% FBS; NIH:OVCAR-3 (ATCC), 1000 клеток/лунку, 95 мкл среды RPMI-1640, дополненной 100 ед/мл пенициллина, 100 ед/мл стрептомицина, 0,01 мг/мл бычьего инсулина и 20% FBS; JIMT-1 (Addexbio), 1000 клеток/лунку, 95 мкл среды DMEM, дополненной 100 ед/мл пенициллина, 100 ед/мл стрептомицина и 10% FBS.

[293] Исследуемые соединения добавляли в лунки с 20х схемой разбавления путем добавления 5 мкл серийно разведенного соединения на планшет и обработанные клетки инкубировали в течение дополнительный 7 дней в инкубаторе при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. ДМСО использовали в качестве отрицательного контроля (эффект 0%), а лунки без клеток использовали в качестве положительного контроля (эффект 100%). Клетки инкубировали в течение семи дней, а жизнеспособность клеток определяли с помощью набора для анализа Promega Cell Titre-Glo®. Единицы люминесценции преобразовывали в концентрации АТФ с помощью стандартной кривой АТФ (10 баллов, 2-кратное разведение от 5 мкМ). % ингибирования рассчитывали для каждой лунки как:  $([\text{max} - \text{min}] - [\text{тест} - \text{min}]) / [\text{max} - \text{min}]$ . Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали из концентрации против % ингибирования с помощью четырехпараметрической модели переменного наклона. Результаты биологического анализа обобщены в таблице 10.

[294] В таблице 11 указано, что соединения, предложенные в настоящем документе, мощно ингибируют рост или индуцируют уничтожение линий чувствительных к KIF18a раковых клеток. Для сравнения, данные для AMG650 (2-{6-азаспиро[2.5]октан-6-ил}-N-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-4-(2-гидроксиэтансульфонамидо)бензамид) составляют: HCC-15, 0,066 мкМ; JIMT-1 0,13 мкМ; OVCAR3 0,10 мкМ.

Таблица 9. Обзор данных биохимического анализа

Соединение	IC <sub>50</sub> (мкМ)
Соединение 1	1,6
Соединение 3	1,6
Соединение 4	0,36
Соединение 6	0,58

<b>Соединение</b>	<b>IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
<b>Соединение 8</b>	0,94
<b>Соединение 9</b>	1,0
<b>Соединение 10</b>	0,27
<b>Соединение 15</b>	0,78 (n=1) 0,74 (n=2)
<b>Соединение 18</b>	0,079
<b>Соединение 19</b>	0,032
<b>Соединение 20</b>	0,013
<b>Соединение 21</b>	0,019
<b>Соединение 22</b>	0,011 (n=3) 0,0094 (n=10)
<b>Соединение 23</b>	0,023
<b>Соединение 24</b>	0,010
<b>Соединение 24a</b>	0,011
<b>Соединение 24b</b>	0,014
<b>Соединение 25</b>	0,12
<b>Соединение 26</b>	0,067
<b>Соединение 27</b>	0,083
<b>Соединение 28</b>	0,010
<b>Соединение 29</b>	0,022
<b>Соединение 30</b>	0,18
<b>Соединение 31</b>	0,039
<b>Соединение 32</b>	0,078
<b>Соединение 42</b>	1,3
<b>Соединение 43</b>	0,089
<b>Соединение 45</b>	0,27
<b>Соединение 46</b>	0,12
<b>Соединение 48</b>	0,10
<b>Соединение 49</b>	0,13
<b>Соединение 50</b>	0,072
<b>Соединение 55</b>	0,14
<b>Соединение 57</b>	1,1
<b>Соединение 59</b>	1,0

<b>Соединение</b>	<b>IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
Соединение 60	1,2
Соединение 67	0,46
Соединение 70	0,030
Соединение 71	0,086
Соединение 83	0,13
Соединение 95	0,17
Соединение 96	0,10
Соединение 97	0,85
Соединение 107	0,47
Соединение 129	0,045
Соединение 134	0,016
Соединение 140	0,013
Соединение 141	1,1
Соединение 144	0,051
Соединение 145	0,29
Соединение 146	0,19
Соединение 147	0,043
Соединение 148	0,012
Соединение 149	0,078
Соединение 151	0,0068
Соединение 153	0,018
Соединение 155	0,0074
Соединение 157	0,058
Соединение 159	0,019
Соединение 160	0,020
Соединение 162a	0,015
Соединение 162b	0,037
Соединение 163	0,020
Соединение 164	0,12
Соединение 165	0,015
Соединение 165a	0,0088
Соединение 165b	0,010
Соединение 166	1,1

<b>Соединение</b>	<b>IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
Соединение 168	0,0055
Соединение 170	0,015
Соединение 172	0,0055
Соединение 174	0,056
Соединение 176	0,0056
Соединение 178	0,017
Соединение 180	0,011
Соединение 182	0,0073
Соединение 184	0,033
Соединение 186	0,012
Соединение 188	0,075
Соединение 190	0,0048
Соединение 192	0,010
Соединение 194	0,050
Соединение 196	0,010
Соединение 198	0,026
Соединение 200	0,072
Соединение 202	0,053
Соединение 204	0,013
Соединение 206	0,027
Соединение 208	0,064
Соединение 210	0,016
Соединение 212	0,012
Соединение 214	0,08
Соединение 216	0,0093
Соединение 218	0,10
Соединение 220	0,025
Соединение 222	0,10
Соединение 223	0,0067
Соединение 224	0,023
Соединение 225	0,0075
Соединение 226	0,013
Соединение 227	0,0072

<b>Соединение</b>	<b>IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
Соединение 228	0,0046
Соединение 229	0,0062
Соединение 230	0,014
Соединение 231	0,0087
Соединение 233	0,012
Соединение 235	0,022
Соединение 237	0,011
(R)-Соединение 239	0,0093
(S)-Соединение 239	0,015
Соединение 240	0,040
Соединение 241	0,18
Соединение 243	0,14
Соединение 245	0,034
Соединение 247	0,021
Соединение 249	0,0090
(R)-Соединение 249	0,011
(S)-Соединение 249	0,016
Соединение 250	0,67
Соединение 252	0,034
Соединение 254	0,010
Соединение 255	0,063
Соединение 257	0,0083
Соединение 258	0,014
Соединение 260	0,012
Соединение 261	0,0093
Соединение 262	0,0059
Соединение 264	0,035
Соединение 266	0,016
Соединение 268	0,077
Соединение 269	0,079
Соединение 270	0,110
Соединение 272	0,038
Соединение 274	0,0060

<b>Соединение</b>	<b>IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
Соединение 275	0,0080
Соединение 277	0,041
Соединение 279	0,0063
Соединение 281	0,013
Соединение 283	0,018
Соединение 284	0,026
Соединение 285	0,011
Соединение 287	0,017
Соединение 287a	0,034
Соединение 287b	0,012
Соединение 289	0,017
Соединение 291	0,0058
Соединение 292	0,022
Соединение 293	0,017
Соединение 295	0,038
Соединение 297	0,017
Соединение 298	0,0084
Соединение 299	0,014
Соединение 300	0,031
Соединение 301	0,021
Соединение 302	0,019
Соединение 303	0,0082
Соединение 305	0,0089
Соединение 305a	0,0081
Соединение 305b	0,0068
Соединение 306	0,033
Соединение 309	0,0065
Соединение 310	0,0066
Соединение 311	0,0052
Соединение 313	0,020
Соединение 313a	0,019
Соединение 313b	0,015
Соединение 314	0,028

<b>Соединение</b>	<b>IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
Соединение 315	0,053
Соединение 316	0,018
Соединение 316a	0,021
Соединение 316b	0,016
Соединение 317	0,011
Соединение 317a	0,011
Соединение 317b	0,010
Соединение 318	0,93
Соединение 319	1,2
Соединение 320	0,018
Соединение 321	0,0063
Соединение 322	0,021
Соединение 324	0,021
Соединение 326	0,050
Соединение 327	0,044
Соединение 329	0,072
Соединение 330	0,012
Соединение 331	0,035
Соединение 332	0,15
Соединение 333a	0,018
Соединение 333b	0,033
Соединение 335	0,0093
Соединение 336a	0,0085
Соединение 336b	0,017
Соединение 337	0,0088
Соединение 338	0,049
Соединение 338a	0,048
Соединение 338b	0,083
Соединение 339	0,024
Соединение 340	0,018
Соединение 341	0,025
Соединение 341a	0,030
Соединение 341b	0,024

<b>Соединение</b>	<b>IC<sub>50</sub> (мкМ)</b>
Соединение 342	0,020
Соединение 343	0,81
Соединение 345	0,058
Соединение 346	0,31
Соединение 347	0,28
Соединение 348	0,19
Соединение 349	0,045
Соединение 351	0,0088
Соединение 351a	0,0087
Соединение 351b	0,012
Соединение 352	0,0050
Соединение 352a	0,0040
Соединение 352b	0,0033
Соединение 354	0,014
Соединение 355	0,025
Соединение 356	0,051
Соединение 357	0,011
Соединение 358	0,028
Соединение 359	0,016
Соединение 361a	0,015
Соединение 361b	0,10
Соединение 362	0,035
Соединение 364	0,0051
Соединение 365	0,013
Соединение 367a	0,0039
Соединение 367b	0,0048
Соединение 368a	0,0030
Соединение 368b	0,0035
Соединение 369	0,0071
Соединение 371a	0,030
Соединение 371b	0,040
Соединение 372a	0,037
Соединение 372b	0,035

Соединение	IC <sub>50</sub> (мкМ)
Соединение 373a	0,20
Соединение 373b	0,17
Соединение 1'	2,6
Соединение 2'	0,92

Таблица 10. Обзор данных кинетического анализа

Соединение	k <sub>on</sub> (нМ <sup>-1</sup> ч <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	k <sub>off</sub> (ч <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	T <sub>1/2</sub> дисс. (ч) <sup>c</sup>	K <sub>I</sub> (нМ) <sup>d</sup>
Соединение 19	<b>0,051</b>	<b>0,096</b>	<b>7,2</b>	<b>1,8</b>
Соединение 22	<b>0,038</b>	<b>0,018</b>	<b>38</b>	<b>0,55</b>
Соединение 24b	<b>0,052</b>	<b>0,015</b>	<b>45</b>	<b>0,29</b>
Соединение 24a	<b>0,080</b>	<b>0,043</b>	<b>16</b>	<b>0,54</b>
Соединение 70	<b>0,036</b>	<b>0,23</b>	<b>3,0</b>	<b>6,5</b>
Соединение 129	<b>0,044</b>	<b>0,28</b>	<b>2,5</b>	<b>6,3</b>
Соединение 134	<b>0,054</b>	<b>0,018</b>	<b>40</b>	<b>0,34</b>
Соединение 140a	<b>0,047</b>	<b>0,024</b>	<b>29</b>	<b>0,50</b>
Соединение 140b	<b>0,058</b>	<b>0,080</b>	<b>8,7</b>	<b>1,4</b>
Соединение 144	<b>0,015</b>	<b>0,14</b>	<b>5,2</b>	<b>9,3</b>
Соединение 148	<b>0,049</b>	<b>0,014</b>	<b>48</b>	<b>0,29</b>
Соединение 151	<b>0,096</b>	<b>0,011</b>	<b>61</b>	<b>0,12</b>
Соединение 155	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>6,5</b>	<b>2,0</b>
Соединение 159	<b>0,026</b>	<b>0,022</b>	<b>32</b>	<b>0,83</b>
Соединение 160	<b>0,038</b>	<b>0,021</b>	<b>33</b>	<b>0,54</b>
Соединение 162a	<b>0,029</b>	<b>0,055</b>	<b>13</b>	<b>1,9</b>
Соединение 165a	<b>0,043</b>	<b>0,18</b>	<b>3,8</b>	<b>4,2</b>
Соединение 165b	<b>0,043</b>	<b>0,17</b>	<b>4,2</b>	<b>3,9</b>

Соединение	$k_{on}$ (нМ <sup>-1</sup> ч <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	$k_{off}$ (ч <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	$T_{1/2}$ дисс. (ч) <sup>c</sup>	$K_I$ (нМ) <sup>d</sup>
Соединение 182	<b>0,11</b>	<b>0,029</b>	<b>24</b>	<b>0,26</b>
Соединение 192	<b>0,052</b>	<b>0,033</b>	<b>21</b>	<b>0,64</b>
Соединение 229	<b>0,061</b>	<b>0,018</b>	<b>39</b>	<b>0,29</b>
Соединение 223	<b>0,023</b>	<b>0,088</b>	<b>7,9</b>	<b>0,26</b>
Соединение 237	<b>0,082</b>	<b>0,036</b>	<b>19</b>	<b>0,44</b>
(R)-Соединение 239	<b>0,060</b>	<b>0,086</b>	<b>8,1</b>	<b>1,4</b>
Соединение 257	<b>0,066</b>	<b>0,067</b>	<b>10</b>	<b>0,96</b>
Соединение 262	<b>0,032</b>	<b>0,103</b>	<b>6,7</b>	<b>0,31</b>
Соединение 269	<b>0,020</b>	<b>0,080</b>	<b>8,7</b>	<b>4,0</b>
Соединение 297	<b>0,037</b>	<b>0,014</b>	<b>49</b>	<b>0,38</b>
Соединение 298	<b>0,071</b>	<b>0,027</b>	<b>26</b>	<b>0,38</b>
Соединение 305a	<b>0,35</b>	<b>1,3</b>	<b>0,56</b>	<b>3,5</b>
Соединение 305b	<b>0,38</b>	<b>1,4</b>	<b>0,49</b>	<b>3,7</b>
Соединение 317a	<b>0,033</b>	<b>0,33</b>	<b>2,1</b>	<b>10</b>
Соединение 317b	<b>0,059</b>	<b>0,35</b>	<b>2,0</b>	<b>5,9</b>
Соединение 320	<b>0,027</b>	<b>0,015</b>	<b>45</b>	<b>0,57</b>
Соединение 322	<b>0,037</b>	<b>0,12</b>	<b>5,7</b>	<b>3,3</b>
Соединение 333a	<b>0,028</b>	<b>0,013</b>	<b>53</b>	<b>0,47</b>
Соединение 333b	<b>0,014</b>	<b>0,011</b>	<b>63</b>	<b>0,77</b>
Соединение 351a	<b>0,070</b>	<b>0,41</b>	<b>1,7</b>	<b>5,8</b>
Соединение 352a	<b>0,10</b>	<b>0,38</b>	<b>1,8</b>	<b>3,7</b>
Соединение 352b	<b>0,080</b>	<b>0,25</b>	<b>2,8</b>	<b>3,1</b>

[295] а) скорость ассоциации из анализа кинетики связывания. б) скорость

диссоциации из анализа кинетики связывания. с) период полужизни диссоциации  $\ln(2)/k_{\text{off}}$ . d)  $K_D$ , определенная из  $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  анализа кинетики связывания

Таблица 11. Обзор данных клеточного анализа

Соединение	HCC-15 IC <sub>50</sub> (мкМ)	JMT-1 IC <sub>50</sub> (мкМ)	NIH-OVCAR3 IC <sub>50</sub> (мкМ)
Соединение 4	<b>2,1</b>		
Соединение 10	<b>2,2</b>		
Соединение 18	<b>0,16</b>		
Соединение 19	<b>0,092</b>		
Соединение 20	<b>0,025</b>		
Соединение 21	<b>0,055</b>		
Соединение 22	<b>0,011</b>	<b>0,0078</b>	<b>0,0097</b>
Соединение 24	<b>0,023</b>		
Соединение 24a	<b>0,26</b>		
Соединение 24b	<b>0,032</b>		
Соединение 26	<b>0,069</b>		
Соединение 27	<b>0,14</b>		
Соединение 28	<b>0,024</b>		
Соединение 29	<b>0,33</b>		
Соединение 30	<b>3,5</b>	<b>2,3</b>	<b>1,43</b>
Соединение 43	<b>0,49</b>		
Соединение 70	<b>0,59</b>		
Соединение 134	<b>0,0051</b>	<b>0,0040</b>	<b>0,0051</b>
Соединение 140	<b>0,038</b>		
Соединение 140a	<b>0,010</b>		
Соединение 140b	<b>0,045</b>		
Соединение 148	<b>0,036</b>		
Соединение 151	<b>0,013</b>		
Соединение 153	<b>0,044</b>		
Соединение 157	<b>0,60</b>	<b>0,44</b>	<b>0,72</b>
Соединение 159	<b>0,021</b>	<b>0,015</b>	<b>0,022</b>
Соединение 160	<b>0,0075</b>	<b>0,0054</b>	<b>0,0080</b>
Соединение 163	<b>0,14</b>	<b>0,12</b>	<b>0,19</b>
Соединение 165a	<b>0,068</b>	<b>0,045</b>	<b>0,059</b>

Соединение	HCC-15 IC <sub>50</sub> (мкМ)	JIMT-1 IC <sub>50</sub> (мкМ)	NIH-OVCAR3 IC <sub>50</sub> (мкМ)
Соединение 165b	<b>0,046</b>	<b>0,038</b>	<b>0,057</b>
Соединение 168	<b>0,028</b>		
Соединение 172	<b>0,032</b>		
Соединение 182	<b>0,015</b>		
Соединение 192	<b>0,51</b>	<b>0,50</b>	<b>0,41</b>
Соединение 223	<b>0,021</b>	<b>0,015</b>	<b>0,020</b>
Соединение 229	<b>0,011</b>	<b>0,011</b>	<b>0,013</b>
Соединение 257	<b>0,021</b>	<b>0,012</b>	<b>0,021</b>
Соединение 287b	<b>0,097</b>	<b>0,064</b>	<b>0,033</b>
Соединение 297	<b>0,011</b>	<b>0,0098</b>	<b>0,010</b>
Соединение 305a	<b>0,074</b>	<b>0,052</b>	<b>0,090</b>
Соединение 305b	<b>0,060</b>	<b>0,040</b>	<b>0,069</b>
Соединение 309	<b>0,012</b>	<b>0,0094</b>	<b>0,012</b>
Соединение 310	<b>0,011</b>	<b>0,0079</b>	<b>0,0091</b>
Соединение 320	<b>0,021</b>	<b>0,014</b>	<b>0,020</b>
Соединение 322	<b>0,043</b>	<b>0,032</b>	<b>0,040</b>
Соединение 333a	<b>0,022</b>	<b>0,024</b>	<b>0,017</b>
Соединение 352a	<b>0,034</b>	<b>0,040</b>	<b>0,045</b>
Соединение 352b	<b>0,019</b>	<b>0,019</b>	<b>0,027</b>
Соединение 355	<b>0,094</b>	<b>0,12</b>	<b>0,11</b>
Соединение 2'	<b>2,6</b>		

#### **Оценка активности *in vivo***

[296] Опухолевые клетки OVCAR-3 (ATCC) поддерживали *in vitro* в среде RPMI-1640 с добавлением 20% фетальной бычьей сыворотки, 0,01 мг/мл бычьего инсулина и 1% Anti-Anti при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в воздухе. Опухолевые клетки HCC15 (DSMZ) поддерживали *in vitro* в среде RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% Anti-Anti при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в воздухе.

[297] Опухолевые клетки субкультивировали дважды в неделю. Клетки, растущие в фазе экспоненциального роста собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли.

[298] Опухолевые клетки ( $10 \times 10^6$ ) в 0,2 мл PBS, смешанного с Matrigel (50:50), подкожно инокулировали в правый бок каждой мыши. Когда средний объем опухоли достигал 110-175 мм<sup>3</sup>, животных рандомизировали в группы по 10 и начинали лечение. Клетки OVCAR-3 имплантировали голым мышам Balb/C, а клетки HCC15 имплантировали мышам SCID Beige.

[299] Соединения вводили один или два раза в день (12 ч) перорально. Ингибирование роста опухоли (Tumor Growth Inhibition - TGI) рассчитывали с помощью формулы:  $TGI (\%) = [1 - (T_N - T_0) / (V_N - V_0)] \times 100$ ;  $T_N$  представляет собой средний объем опухоли группы лечения в указанный момент времени,  $T_0$  представляет собой средний объем опухоли группы лечения в день лечения 0,  $V_N$  представляет собой средний объем опухоли в группе контроля носителем в указанный момент времени, а  $V_0$  представляет собой средний объем опухоли в группе контроля носителем в день лечения 0. Р-значение рассчитывали на основе размера опухоли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с GraphPad Prism 9.4.0 по сравнению с группой носителя, соответственно. \*\*\*\* обозначает  $p < 0,0001$ .

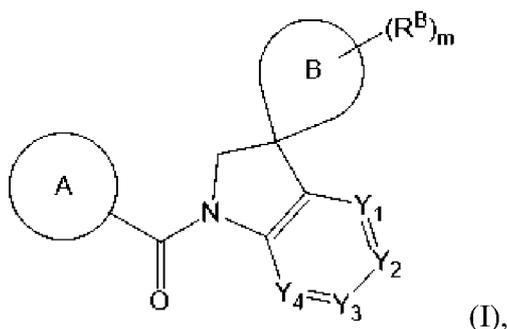
[300] Объем опухоли у мышей в группах лечения соединением и контроля носителем в зависимости от времени после начала лечения и результаты лечения выбранными соединениями у мышей SCID Beige или голых мышей, которым имплантировали HCC15 или OVCAR-3, показаны на Фиг. 1А-1Е. Значения TGI, рассчитанные для лечения выбранными соединениями, показаны в таблице 12.

**Таблица 12**

Соединение	Модель	Фиг.	Доза	TGI
Соединение 22	HCC15	1А	10 мг/кг 2 р./сут., п/о	30 ± 15%
Соединение 22	HCC15	1А	30 мг/кг 2 р./сут., п/о	72 ± 6%
Соединение 22	HCC15	1А	60 мг/кг 2 р./сут., п/о	82 ± 9%
Соединение 22	OVCAR3	1В	10 мг/кг 1 р./сут., п/о	24 ± 26%
Соединение 22	OVCAR3	1В	30 мг/кг 1 р./сут., п/о	72 ± 17%
Соединение 22	OVCAR3	1В	60 мг/кг 1 р./сут., п/о	82 ± 10%
Соединение 134	HCC15	1С	10 мг/кг 2 р./сут., п/о	61 ± 10%
Соединение 134	HCC15	1С	30 мг/кг 2 р./сут., п/о	89 ± 7%
Соединение 134	HCC15	1С	60 мг/кг 2 р./сут., п/о	94 ± 5%
Соединение 134	OVCAR3	1D	10 мг/кг 2 р./сут., п/о	60 ± 17%
Соединение 134	OVCAR3	1D	30 мг/кг 2 р./сут., п/о	111 ± 1%
Соединение 134	OVCAR3	1D	60 мг/кг 2 р./сут., п/о	112 ± 1%
Соединение 134	OVCAR3	1Е	30 мг/кг 1 р./сут., п/о	104 ± 7%
Соединение 134	OVCAR3	1Е	60 мг/кг 1 р./сут., п/о	109 ± 2%
Соединение 134	OVCAR3	1R	30 мг/кг 2 р./сут., п/о	110 ± 1%

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН,  $C_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила,  $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$ ,  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ,  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$  и  $C_{1-6}$  алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

$R^{a1}-R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{c1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{c2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

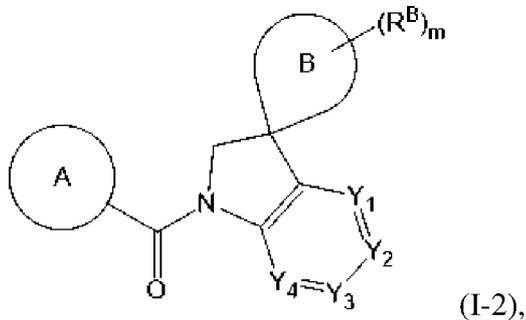
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}$ - $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -NR<sup>c16</sup>S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>c17</sup>C(O)R<sup>c18</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH;

$R^{C1}$ - $R^{C18}$  каждый независимо представляет собой водород, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH.

## 2. Соединение формулы (I-2):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -OH, циано, C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

$R^{a1}$ - $R^{a22}$  каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -OH, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкил, C<sub>5-7</sub> циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой

кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

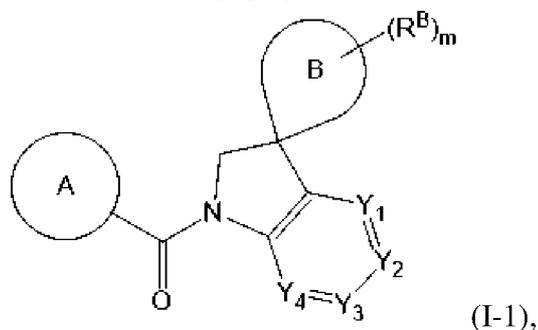
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH;

$R^{c1}-R^{c15}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH.

### 3. Соединение формулы (I-1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH,  $C_{1-6}$  алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup> и -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>;

$R^{a1}-R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -OH, -O( $C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$

циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

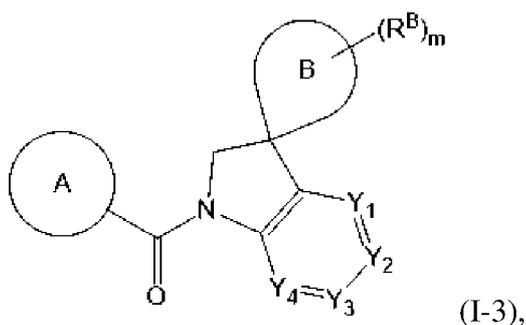
где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}-R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ ;

$R^{c1}-R^{c13}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение не представляет собой 4'-фтор-1'-[3-(пиперидин-1-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; 3-циклопропил-1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]мочевину; 1-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]-3-(пропан-2-ил)мочевину; [4-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]метанол; 4'-фтор-1'-(1H-индол-5-карбонил)-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; N-[3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]пиримидин-2-амин; 4'-фтор-1'-[3-(морфолин-4-сульфонил)бензоил]-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]; [3-({4'-фтор-1',2'-дигидроспиро[циклопентан-1,3'-индол]-1'-ил} карбонил)фенил]мочевину или соль любого из вышеперечисленного.

5. Соединение формулы (I-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, циано, C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов;

R<sup>a1</sup>-R<sup>a22</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил, C<sub>6-14</sub> арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O(C<sub>1-6</sub> алкила), C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, -S(C<sub>1-6</sub> алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O(C<sub>1-6</sub> алкила), где R<sup>1a1</sup> и R<sup>1a2</sup> каждый независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

кольцо В представляет собой C<sub>5-7</sub> циклоалкил, C<sub>5-7</sub> циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

m равно 2;

две группы R<sup>B</sup> присоединены к одному и тому же атому углерода на кольце В и взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования C<sub>3-7</sub> циклоалкила;

Y<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>C1</sup>;

Y<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>C2</sup>;

Y<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>C3</sup>;

Y<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>C4</sup>;

где не более чем три из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> и Y<sup>4</sup> представляют собой N;

R<sup>C1</sup>-R<sup>C4</sup> каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>,

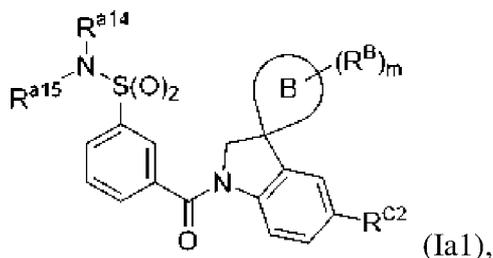
$-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ ,  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ ;

$R^{c1}-R^{c18}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-14}$  арил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил.

8. Соединение формулы (Ia1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^{a14}$  и  $R^{a15}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $-OH$  и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^{c2}$  представляет собой галоген, циано,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ ,  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или

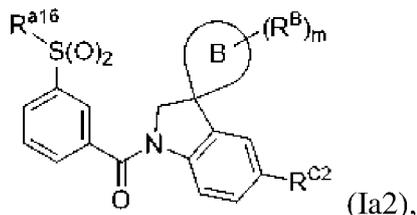
большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН;

$R^{c1}$ - $R^{c18}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C2}$  представляет собой галоген, циано, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН; и  $R^{c1}$ - $R^{c13}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

10. Соединение по п. 8 или п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C2}$  представляет собой -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, а  $R^{c5}$  и  $R^{c6}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -ОН.

11. Соединение формулы (Ia2):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^{a16}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -ОН, -O( $C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, -S( $C_{1-6}$  алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O( $C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или  $C_{2-6}$  алкенил; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^{C2}$  представляет собой галоген, циано,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$ ,  $-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$ ,  $-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ ;

$R^{c1}-R^{c18}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C2}$  представляет собой галоген, циано,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ ,  $-NR^{c3}R^{c4}$ ,  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ ,  $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ ,  $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ ,  $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ ,  $-S(O)_2R^{c13}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ , и  $R^{c1}-R^{c13}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

13. Соединение по п. 11 или п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C2}$  представляет собой  $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ , а  $R^{c5}$  и  $R^{c6}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и  $-OH$ .

14. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой индолил, индазол, пиридинил, тиофенил, фуранил, пирозолил, пирролил, оксазолил, хроманил или хинолинил, каждый необязательно является замещенным.

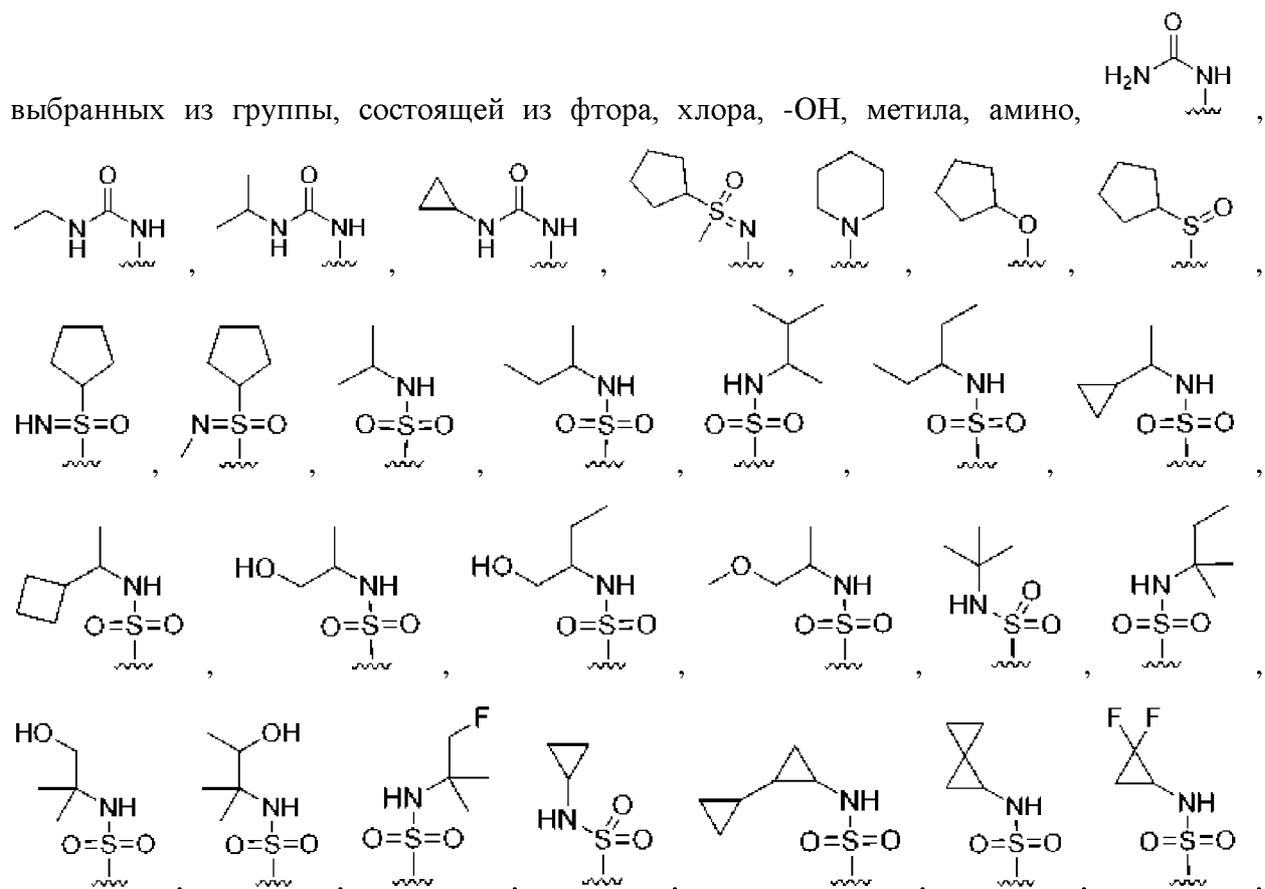
16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{a1}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a4}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a5}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a6}$  и  $R^{a7}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилом;  $R^{a8}$  и  $R^{a9}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a10}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a11}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a12}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a13}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил;  $R^{a16}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила или галогена;  $R^{a17}$  и  $R^{a18}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{a19}$  и  $R^{a20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$

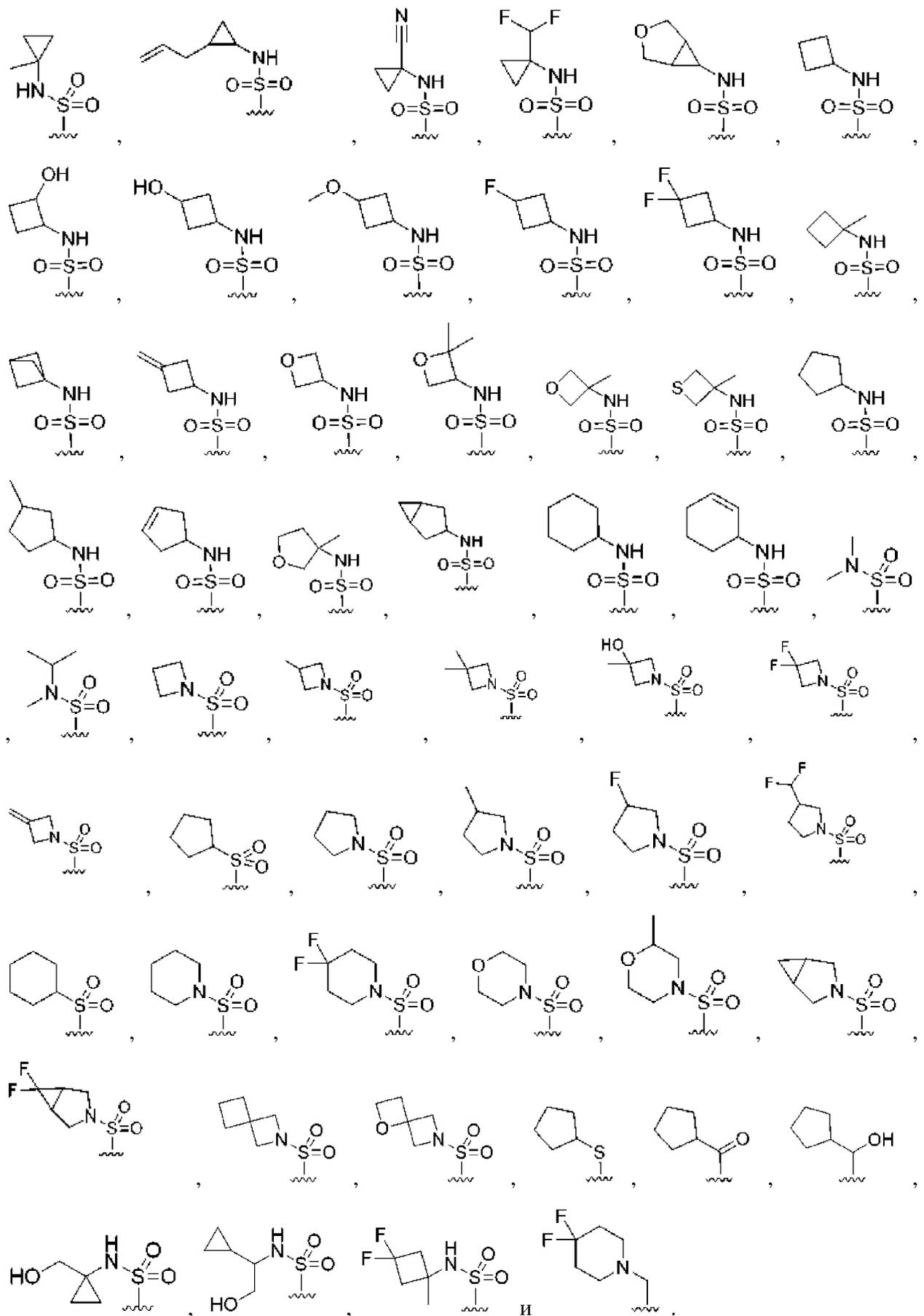
циклоалкил;  $R^{a21}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил; и  $R^{a22}$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{a14}$  и  $R^{a15}$  каждый независимо представляет собой водород;  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, -ОН, -O( $C_{1-6}$  алкила), -S( $C_{1-6}$  алкила) и галогена;  $C_{2-6}$  алкенил;  $C_{3-10}$  циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, галогена, циано, -ОН, -O( $C_{1-6}$  алкила), =CR<sup>1a1</sup>R<sup>1a2</sup> и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -ОН, -O( $C_{1-6}$  алкила) и галогена, где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{3-10}$  циклоалкенил; или 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $C_{1-6}$  алкилов.

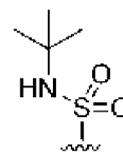
18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{a14}$  представляет собой водород, а  $R^{a15}$  представляет собой *трет*-бутил.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А замещено одним или большим количеством заместителей, независимо





20. Соединение по любому из пп. 1-13 и 16-19 или его фармацевтически



приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил, замещенный

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил.

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил.

23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль,



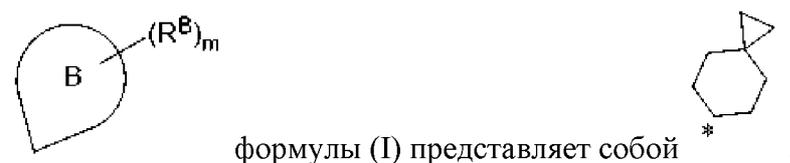
где кольцо В представляет собой  $*$ ,  $*$ ,  $*$ ,  $*$ ,  $*$  или  $*$ , где  $*$  обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I).

24. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль,



или , где  $*$  обозначает точку прикрепления к остальной формуле (I).

25. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где



26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген или  $-NH_2$ .

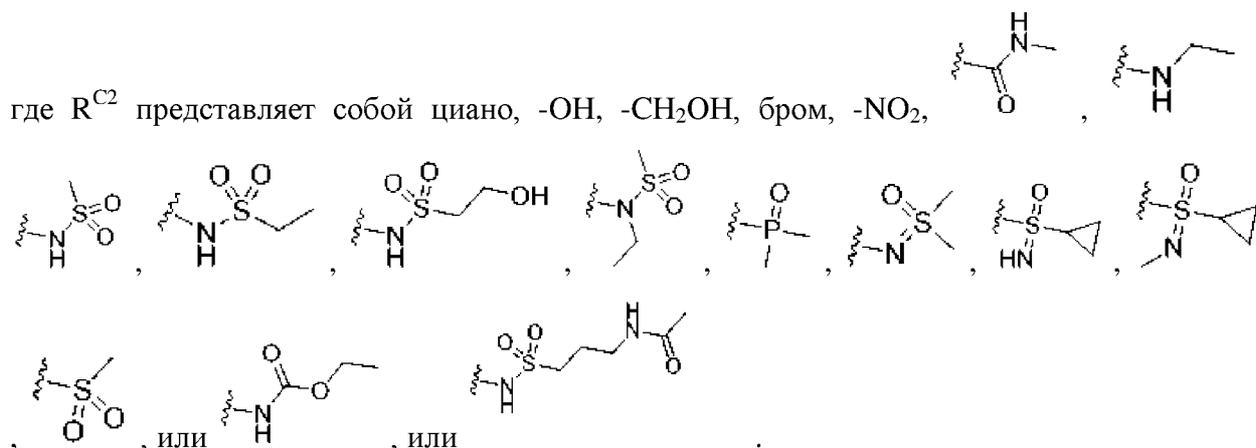
28. Соединение по п. 26 или п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый представляет собой водород.

29. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^1$  представляет собой N;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

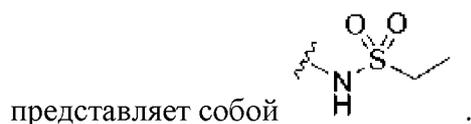
30. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а

$Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

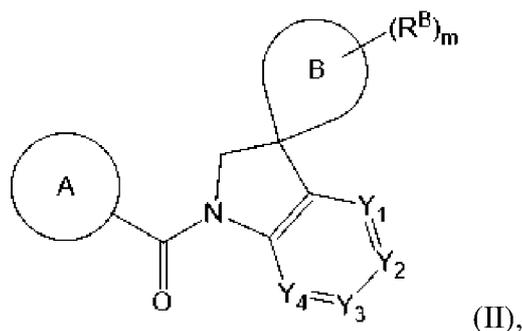
31. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль,



32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C2}$

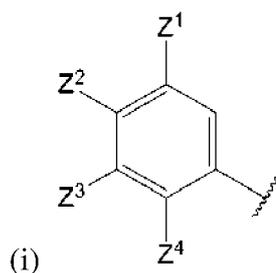


33. Соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой

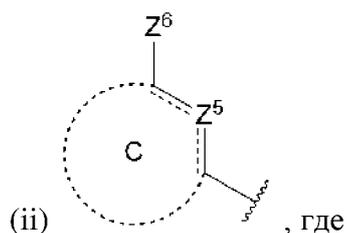


, где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^D$ , где  $R^D$  представляет собой галоген, -OH, -NR<sup>a4</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, -NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, -N=S(O)R<sup>a8</sup>R<sup>a9</sup>, -OR<sup>a10</sup>, -S(O)R<sup>a11</sup>, -S(O)(NR<sup>a12</sup>)R<sup>a13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>R<sup>a15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a16</sup>, -(CR<sup>a17</sup>R<sup>a18</sup>)<sub>0-1</sub>C(O)NR<sup>a19</sup>R<sup>a20</sup>, -SR<sup>a21</sup>, -C(O)R<sup>a22</sup>, -P(O)(R<sup>a23</sup>)(R<sup>a24</sup>), -C=NR<sup>a25</sup> или C<sub>1-6</sub> алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из -OH, циано, C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов или C<sub>1-3</sub> алкилов,

при условии, что

(1) когда  $Z^4$  представляет собой водород, то по меньшей мере один из  $Z^1$  и  $Z^3$  представляет собой  $R^D$ ; и

(2) когда  $Z^4$  представляет собой  $R^D$ , то  $Z^1$  представляет собой  $R^D$ , или



 представляет собой одинарную связь или двойную связь,

$Z^5$  представляет собой C-H, N, O, S или N-X, где X представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$Z^6$  представляет собой  $-NR^{a26}C(O)NR^{a27}R^{a28}$ ,  $-NR^{a29}C(O)OR^{a30}$ ,  $-N=S(O)R^{a31}R^{a32}$ ,  $-S(O)R^{a33}$ ,  $-S(O)(NR^{a34})R^{a35}$ ,  $-S(O)_2NR^{a36}R^{a37}$ ,  $-S(O)_2R^{a38}$ ,  $-SR^{a39}$ , 3-10-членный гетероциклоалкил,  $-C(O)R^{a40}$  или  $-CH(Z^7)(Z^8)$ , где  $Z^7$  представляет собой водород или -OH, а  $Z^8$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, и

кольцо C представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей  $R^E$ , где каждый заместитель  $R^E$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и  $C_{1-6}$  алкила, или два заместителя  $R^E$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования  $C_{5-6}$  циклоалкила,  $C_{5-6}$  циклоалкенила, 5-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкенила или 5-6-членного гетероарила;

$R^a-R^{a40}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкенил,  $C_{6-14}$  арил или 5-12-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, -OH,  $-O(C_{1-6}$  алкила),  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-S(C_{1-6}$  алкила),  $=CR^{1a1}R^{1a2}$  и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH и  $-O(C_{1-6}$  алкила), где  $R^{1a1}$  и  $R^{1a2}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

кольцо B представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил,  $C_{5-7}$  циклоалкенил или 5-7-членный гетероциклоалкил, где один или два кольцевых атома каждый представляют собой кислород, а оставшиеся кольцевые атомы каждый представляют собой углерод;

каждая группа  $R^B$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов; или две вицинальные группы  $R^B$  взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе с

атомами углерода, к которым они присоединены, для образования  $C_{3-10}$  циклоалкила; или две геминальные группы  $R^B$  взяты вместе для образования группы  $=CR^{1a3}R^{1a4}$ , где  $R^{1a3}$  и  $R^{1a4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{C1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{C2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{C3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{C4}$ ;

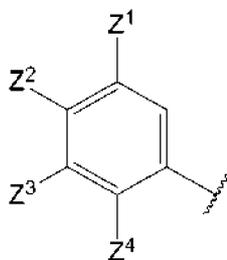
где не более чем три из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляют собой N;

$R^{C1}$ - $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород или  $R^F$ , где  $R^F$  представляет собой галоген, циано, -OH, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>, -NR<sup>c3</sup>R<sup>c4</sup>, -NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c6</sup>, -P(O)R<sup>c7</sup>R<sup>c8</sup>, -N=S(O)R<sup>c9</sup>R<sup>c10</sup>, -S(O)(NR<sup>c11</sup>)R<sup>c12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c13</sup>, -NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>c15</sup>, -NR<sup>c16</sup>S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>c17</sup>C(O)R<sup>c18</sup>, -O-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c19</sup> или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и -OH, и

$R^{c1}$ - $R^{c19}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -O( $C_{1-6}$  алкила), -NHC(O)( $C_{1-6}$  алкила) и -OH;

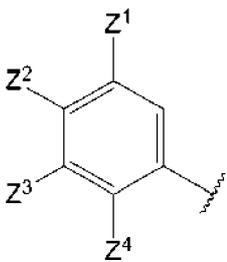
при условии, что

(1) когда кольцо В представляет собой незамещенный циклопентил, то кольцо А



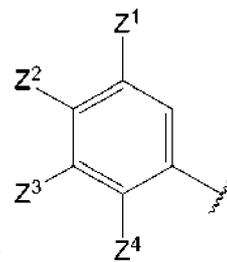
представляет собой , где по меньшей мере один из  $Z^1$ - $Z^4$  представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-(3-10-членный гетероциклоалкил), замещенный одним или большим количеством галогенов,

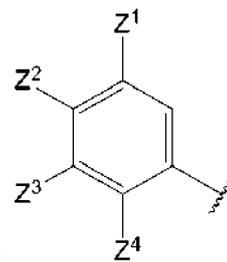
(2) когда кольцо В представляет собой незамещенный циклогексил, а кольцо А



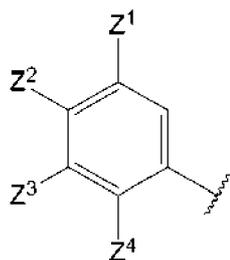
представляет собой , то по меньшей мере один из  $R^{C1}$ - $R^{C4}$  представляет собой  $R^F$ , и

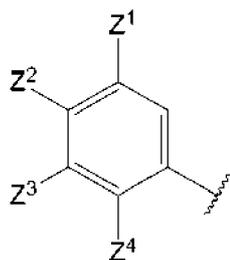
(3) когда кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил,



необязательно замещенный 1-4  $R^B$ , то кольцо А представляет собой , где по меньшей мере один из  $Z^1-Z^4$  представляет собой  $-S(O)_2$ - (3-10-членный гетероциклоалкил), необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов.

34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А

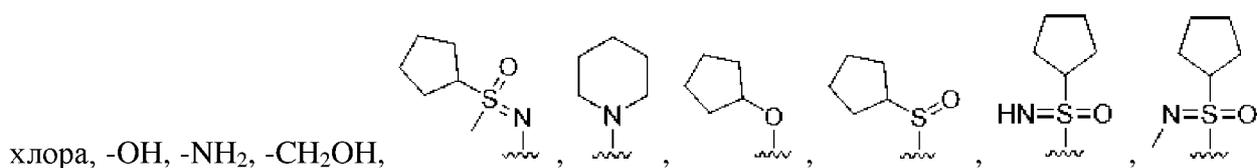


представляет собой .

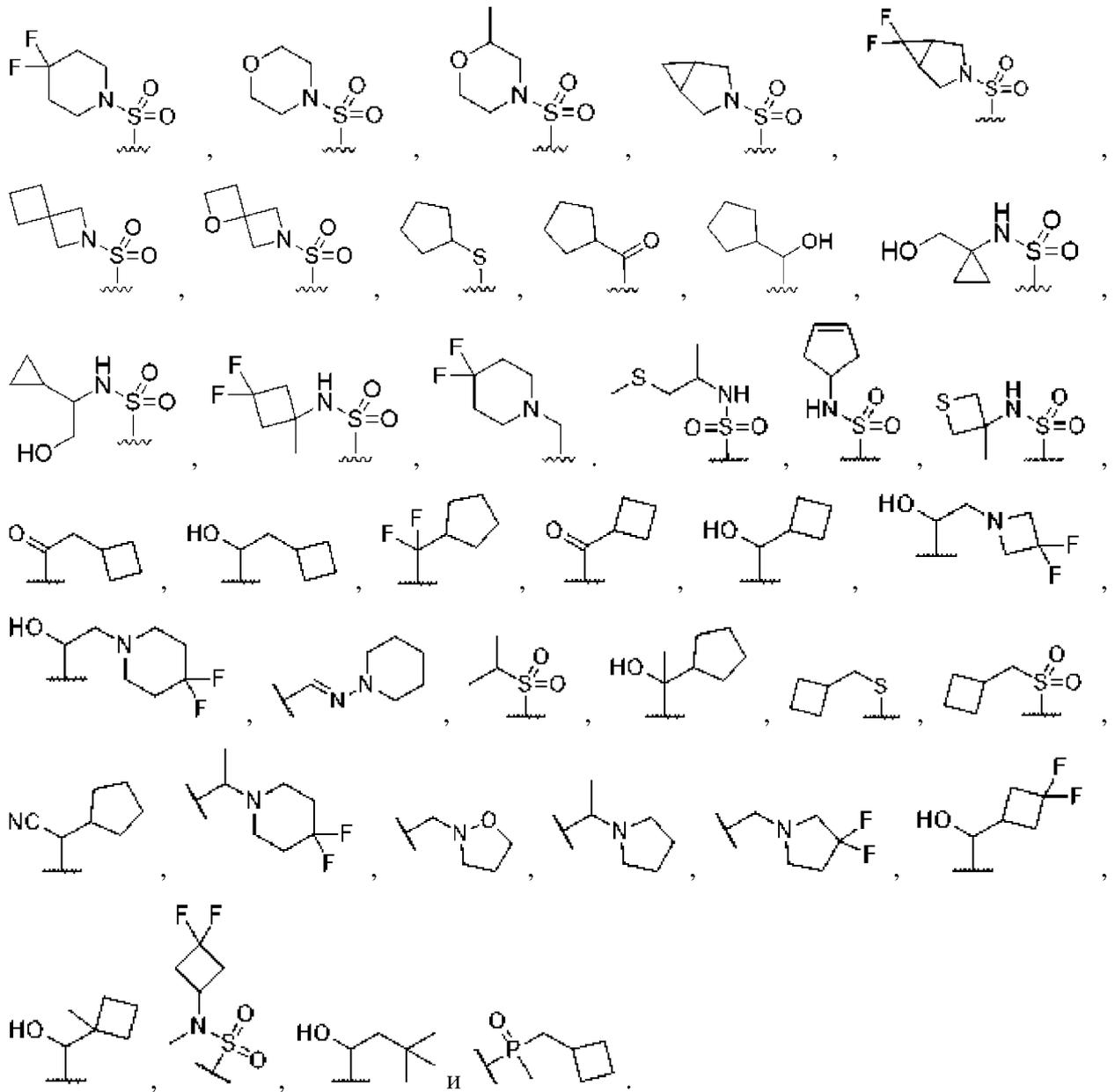
35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^4$  представляет собой водород и по меньшей мере один из  $Z^1$  и  $Z^3$  представляет собой  $R^D$ , где  $R^D$  представляет собой галоген,  $-OH$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$ ,  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ,  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$ ,  $-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$ ,  $-C=NR^{a25}$  или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов или  $C_{1-3}$  алкилов.

36. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^4$  представляет собой  $R^D$  и  $Z^1$  представляет собой  $R^D$ , где  $R^D$  независимо представляет собой галоген,  $-OH$ ,  $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ ,  $-NR^{a6}R^{a7}$ ,  $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ ,  $-OR^{a10}$ ,  $-S(O)R^{a11}$ ,  $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ ,  $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ ,  $-S(O)_2R^{a16}$ ,  $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ ,  $-SR^{a21}$ ,  $-C(O)R^{a22}$ ,  $-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$ ,  $-C=NR^{a25}$  или  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из  $-OH$ , циано,  $C_{3-10}$  циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или большим количеством галогенов или  $C_{1-3}$  алкилов.

37. Соединение по любому из пп. 33-36 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором один или большее количество из  $Z^1-Z^4$  выбраны из группы, состоящей из фтора,



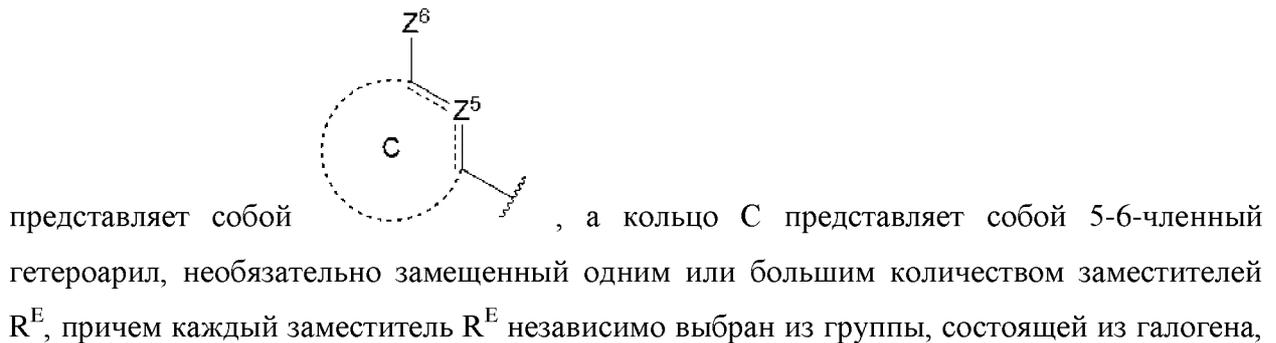




38. Соединение по любому из пп. 33-37 или его фармацевтически приемлемая соль,

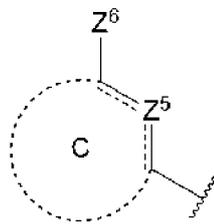


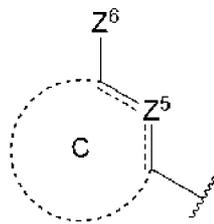
39. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А



-ОН и  $C_{1-6}$  алкила, или два заместителя  $R^E$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования  $C_{5-6}$  циклоалкила,  $C_{5-6}$  циклоалкенила, 5-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкенила или 5-6-членного гетероарила.

40. Соединение по п. 33 или п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где



кольцо А представляет собой , а кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей  $R^E$ , где каждый заместитель  $R^E$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $C_{1-6}$  алкила.

41. Соединение по п. 39 или п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо С представляет собой пиридинил, тиофенил, фуранил, пиразолил, пирролил или оксазолил, каждый необязательно является замещенным.

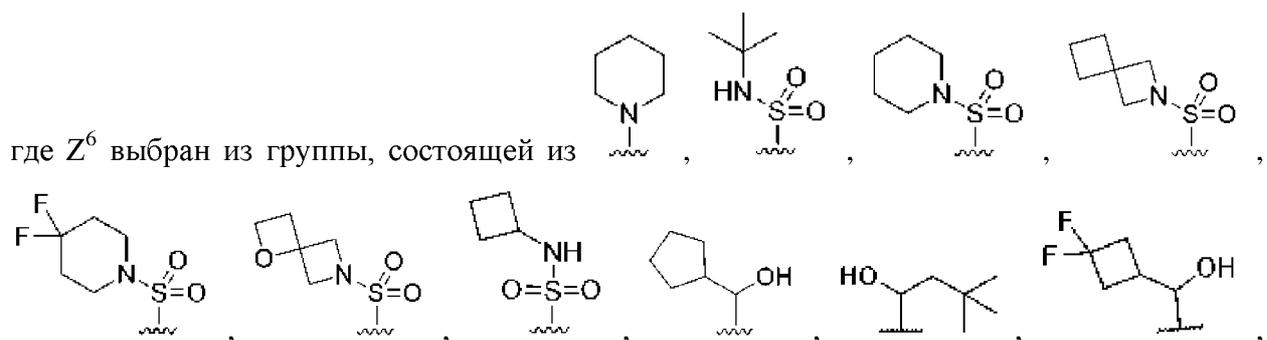
42. Соединение по любому из пп. 39-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или большее количество заместителей  $R^E$  независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, -ОН и  $C_{1-6}$  алкила.

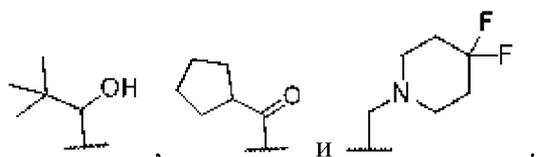
43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или большее количество заместителей  $R^E$  представляет собой метил.

44. Соединение по п. 39 или п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где два заместителя  $R^E$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования  $C_{5-6}$  циклоалкила,  $C_{5-6}$  циклоалкенила, 5-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкенила или 5-6-членного гетероарила.

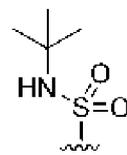
45. Соединение по любому из пп. 39-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^6$  представляет собой  $-CH(Z^7)(Z^8)$ , где  $Z^7$  представляет собой водород или -ОН, а  $Z^8$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, или 3-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов.

46. Соединение по любому из пп. 39-44 или его фармацевтически приемлемая соль,





47. Соединение по п. 46, где  $Z^6$  представляет собой



48. Соединение по любому из пп. 33-47 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой  $C_{5-7}$  циклоалкил.

49. Соединение по любому из пп. 33-47 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил.

50. Соединение по любому из пп. 33-47 или его фармацевтически приемлемая соль,

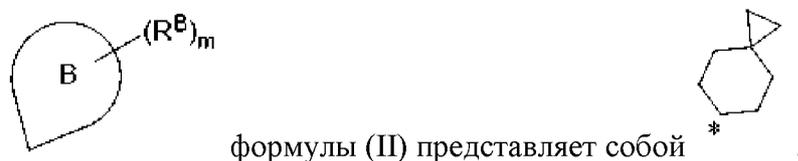


где кольцо В представляет собой , , , , , или , где \* обозначает точку прикрепления к остальной формуле (II).

51. Соединение по любому из пп. 33-47 или его фармацевтически приемлемая соль,



52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где



53. Соединение по любому из пп. 33-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и  $R^{C4}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген или  $-NH_2$ .

55. Соединение по п. 54 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C1}$ ,  $R^{C3}$  и

$R^{C4}$  каждый представляет собой водород.

56. Соединение по любому из пп. 33-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^1$  представляет собой N;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{C2}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

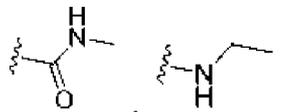
57. Соединение по любому из пп. 33-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Y^1$  представляет собой  $CR^{C1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{C3}$ ; а  $Y^4$  представляет собой  $CR^{C4}$ .

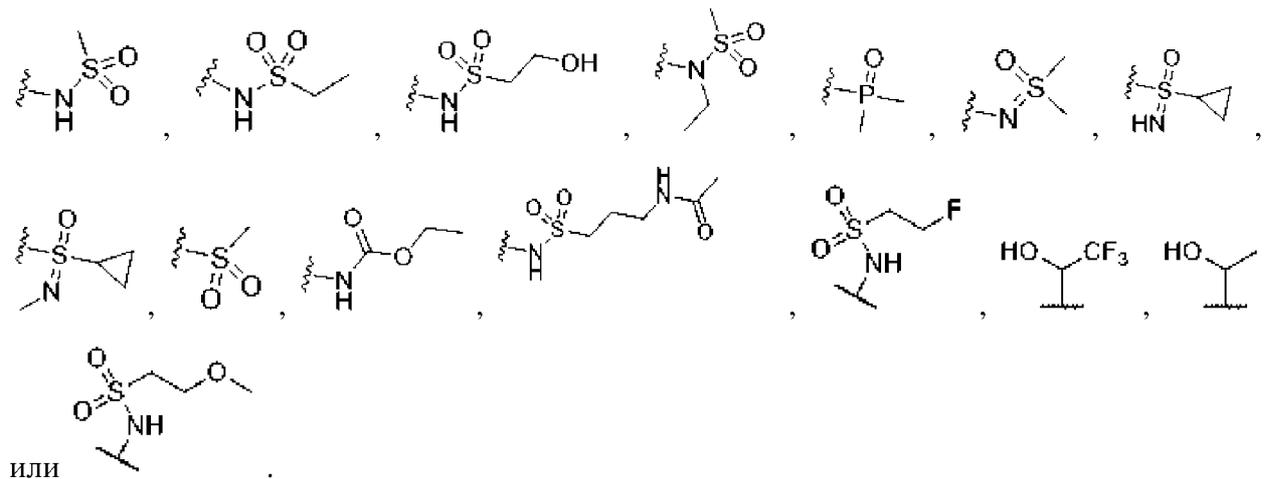
58. Соединение по п. 53 или п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C1}$  представляет собой галоген.

59. Соединение по любому из пп. 53, 56 или 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C3}$  представляет собой галоген.

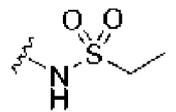
60. Соединение по любому из пп. 53, 56 или 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C4}$  представляет собой галоген или  $-NH_2$ .

61. Соединение по любому из пп. 33-56 или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^{C2}$  представляет собой циано,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ , фтор, бром,  $-NO_2$ , 



62. Соединение по п. 61 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{C2}$

представляет собой .

63. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из соединений из **таблицы 1**.

64. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из соединений из **таблицы 2**.

65. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

66. Способ ингибирования KIF18A, включающий приведение в контакт клетки с

эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 65.

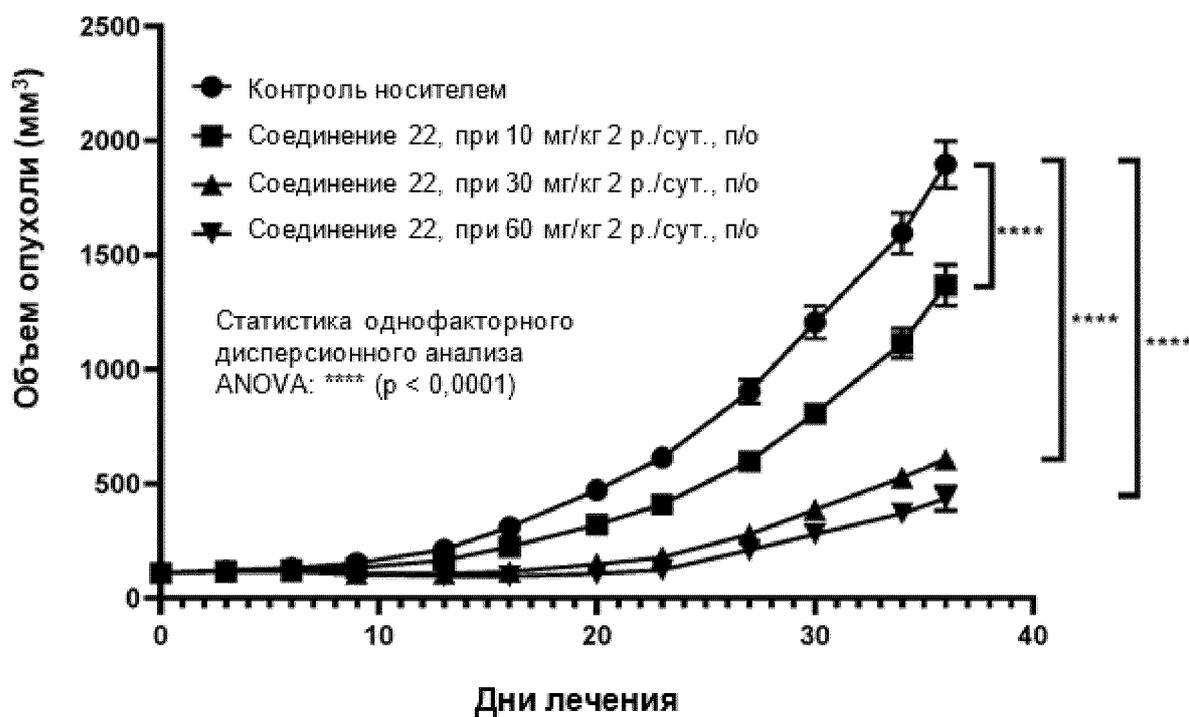
67. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного KIF18A, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 65.

68. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 65.

69. Способ по п. 68, в котором рак выбран из группы, состоящей из карцином, рака анального отверстия, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, тонкой кишки, аппендикса, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретеля, печени, легкого, плевры, пищевода, головы и шеи, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, полости рта, гортани, желчевыводящих путей, желчного пузыря, яичника, яичка, половых клеток, матки, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, слюнной железы или кожи, гемопозитических опухолей лимфоидного происхождения, гемопозитических опухолей миелоидного происхождения, гемопозитических опухолей любого происхождения, миеломы, опухолей мезенхимального происхождения, включая саркомы, опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей нейроэндокринного происхождения, опухолей эндокринного происхождения, мелкоклеточных опухолей, опухолей неизвестного происхождения, других опухолей, включая ретинобластому, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, и других связанных с раком расстройств, которые являются следствием наличия или прогрессирования ракового заболевания.

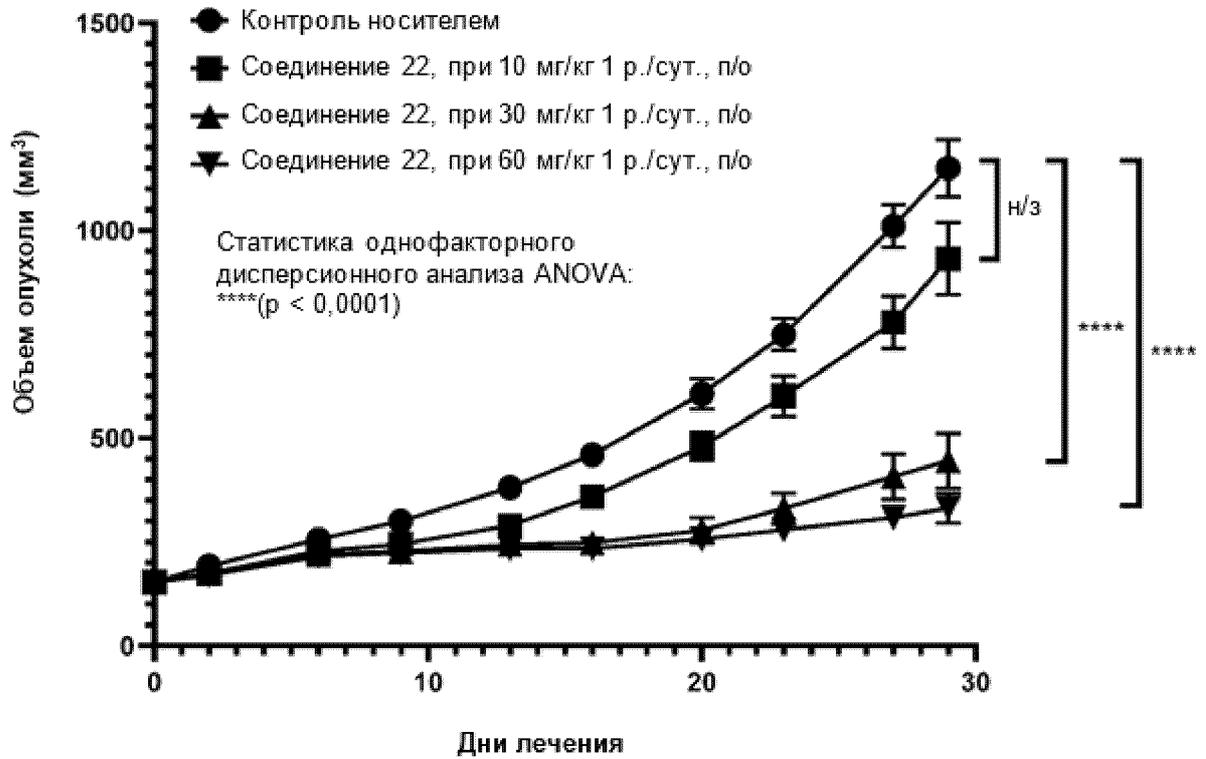
По доверенности

## Соединение 22 в модели CDX HCC15



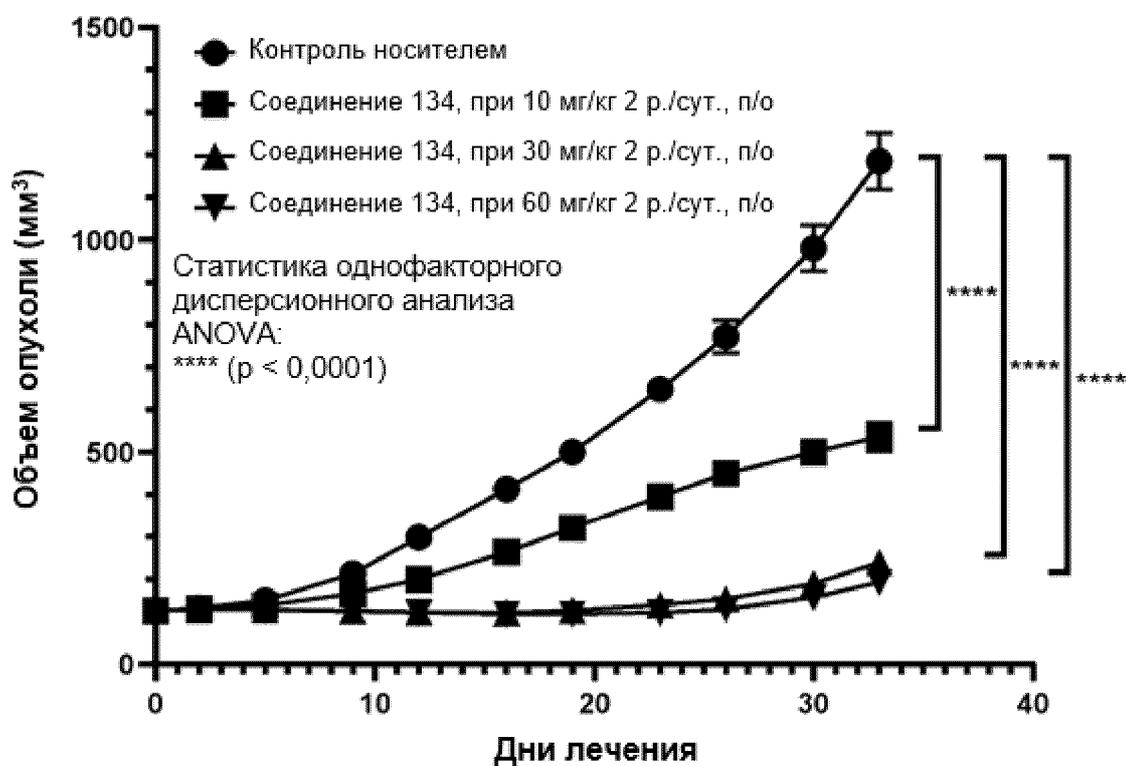
Фиг. 1А

## Соединение 22 в модели CDX OVCAR3

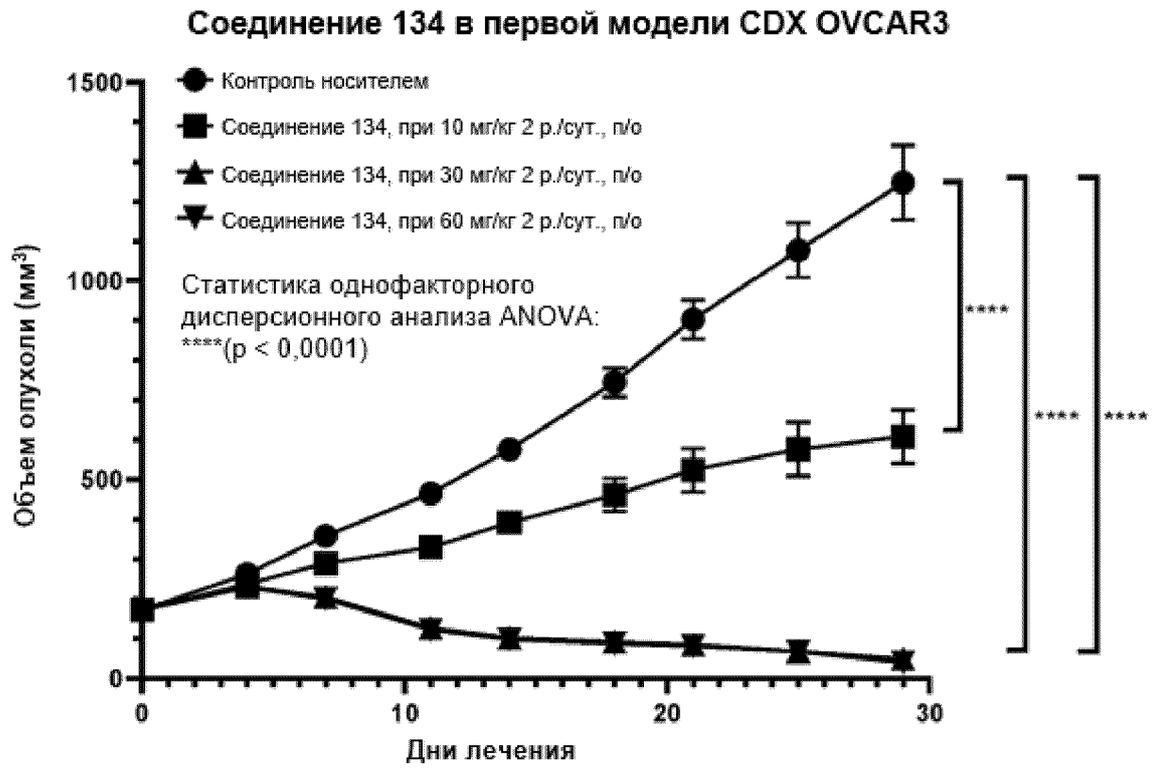


Фиг. 1В

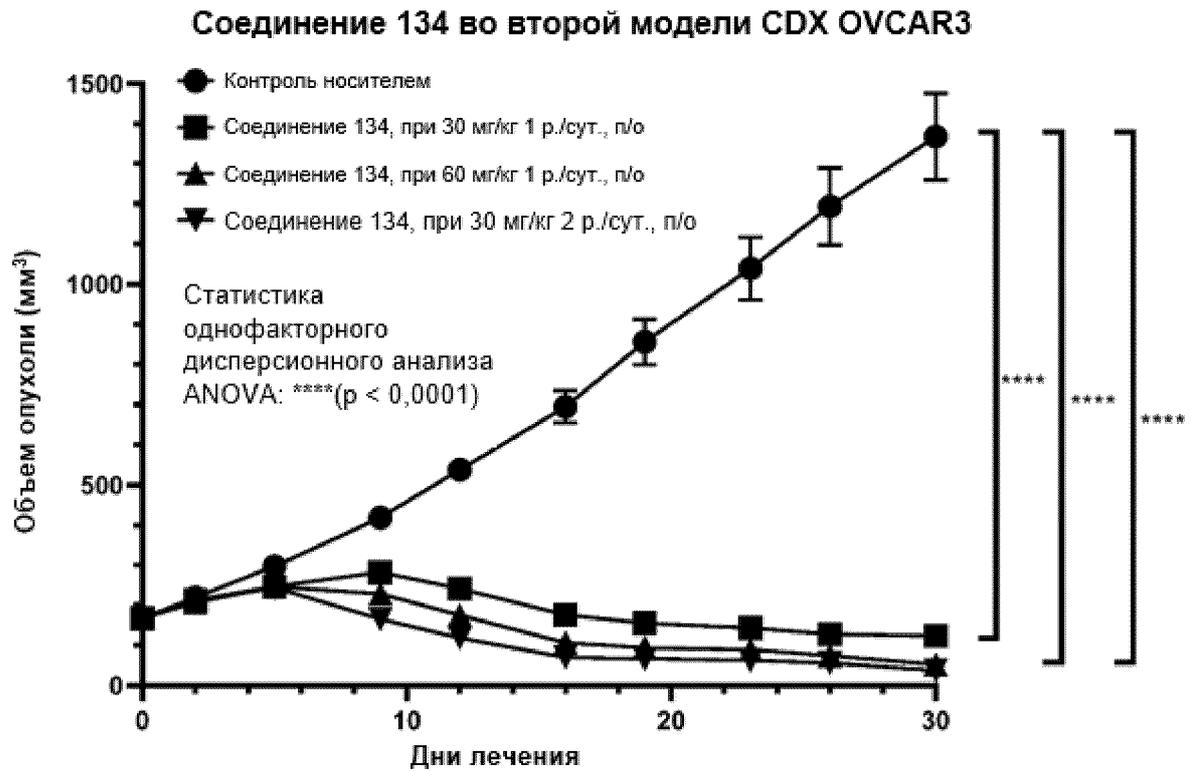
## Соединение 134 в модели CDX HCC15



Фиг. 1С



Фиг. 1D



Фиг. 1Е