

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490656 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.17(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.10.03

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ PARG

(31) 63/251,916; 21204879.7; 21217026.0;
63/321,955; 63/390,855

(72) Изобретатель:

Люккинг Ульрих (DE), Гупоулос
Андреас (US), Тянь Цзинь (CN),
Сотириу Сотириос, Яковино Лука,
Фройденманн Алёна (CH), Кэрролл
Оливье (FR)

(32) 2021.10.04; 2021.10.26; 2021.12.22;
2022.03.21; 2022.07.20

(33) US; EP; EP; US; US

(86) PCT/EP2022/077470

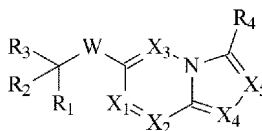
(87) WO 2023/057389 2023.04.13

(71) Заявитель:
ФОРКС ТЕРАПЬЮТИКС АГ (CH)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединению формулы (I) или энантиомеру, диастереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемому сольвату, фармацевтически приемлемой кристаллической форме, фармацевтически приемлемой соли или пролекарству. Данное изобретение дополнительно относится к соединению формулы (I) по данному изобретению для применения в терапии. Данные соединения особенно пригодны в качестве ингибиторов PARG и могут применяться в способе лечения пролиферативного расстройства, предпочтительно рака.



A1

202490656

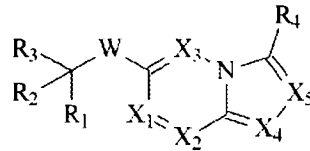
202490656

A1

Соединения, ингибирующие PARG

Область техники

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

или их энантиомеру, диастереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемому сольвату, фармацевтически приемлемой кристаллической форме, фармацевтически приемлемой соли или пролекарству. Данное изобретение дополнительно относится к соединению формулы (I) по данному изобретению для применения в терапии. Данные соединения особенно пригодны в качестве ингибиторов PARG и могут применяться в способе лечения пролиферативного расстройства, предпочтительно рака.

Уровень техники

Рак является основной причиной смертности во всем мире. Хотя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость онкологических больных за последние два десятилетия улучшились, у миллионов онкологических больных по-прежнему мало вариантов лечения и плохие показатели выживаемости (Jemal et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2017,109, 1975).

Стресс репликации ДНК (DRS) является отличительным признаком раковых клеток и основным источником геномной нестабильности (a) Halazonetis et al., *Science* 2008,319,1352; b) Negrini et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010,11,220). В широком смысле DRS относится к дерегулированию репликации ДНК и прогрессирования клеточного цикла. DRS может быть индуцирован из-за эндогенных или экзогенных причин, таких как активация онкогена и химиотерапевтические средства, соответственно (Zeman and Cimprich, *Nat. Cell Biol.* 2013,16, 2). На уровне репликационной вилки DRS приводит к задержке репликационной вилки, расцеплению репликации и в конечном итоге разрушению. Несколько белков репарации ДНК участвуют в стабильности, защите и перезапуске репликационной вилки в условиях DRS (a) Costantino et al., *Science* 2014,343,88; b) Sully et al., *curr. Opin. Genet. Dev.* 2021 71,154).

Поли(АДФ)рибозилирование (PARилирование) представляет собой временную и обратимую посттрансляционную модификацию, которая происходит в поврежденных

участках ДНК и катализируется семейством белков поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP) (Cohen and Chang, *Nat. Chem. Biol.* 2018,14,236). PARилирование различных белков репарации ДНК приводит к их активации. Деграция цепей поли(АДФ)рибозы опосредуется в первую очередь белком поли(АДФ-рибоза)гликогидролазы (PARG). Зависимое от повреждения ДНК PARилирование/деPARилирование представляет собой быстрый и динамичный процесс, который необходимо хорошо регулировать, поскольку дисбаланс между двумя процессами может привести к повреждению ДНК.

PARG человека кодирует 111 кДа белок из 976 аминокислот. Он содержит N-концевой регуляторный домен, каталитический домен и макродомен, связывающий АДФ-рибозу. Идентифицировано пять транскриптов PARG человека. Полноразмерный PARG в основном является ядерным; более мелкие изоформы локализуются преимущественно в цитоплазме. PARG действует в основном как экзогидролаза и высвобождает в основном моно(АДФ-рибозу) путем гидролиза α -О-гликозидной рибозо-рибозо-связи в PAR. PARG также может действовать как эндогидролаза. PARG преимущественно разлагает длинные и линейные цепи PAR, тогда как его активность в отношении маленьких и разветвленных цепей PAR значительно снижается (O'Sullivan et al., *Nat. Commun.* 2019,10,1182).

Хотя PARG является доминирующим клеточным ферментом, расщепляющим PAR, он не может действовать на концевую связь белок-рибоза. Известно, что дополнительные гидролазы, такие как терминальная АДФ-рибозопротеингликогидролаза (TARG1) и АДФ-рибозилгидролаза 3 (ARN3), катализируют деграцию PAR. TARG1 и ARN3 завершают обращение PARилирования путем удаления связанных с белком моно(АДФ-рибозы) фрагментов (a) Fontana et al., *Elife* 2017, doi: 10.7554/eLife.28533; b) Rack et al., *Genes Dev.* 2020,34,263). TARG1 находится в ядре и цитоплазме. ARN3 обнаруживается преимущественно в цитоплазме, но его также можно обнаружить в митохондриях и ядре (Rack et al., *Genes Dev.* 2020,34, 263).

Геномные aberrации, нацеленные на гены-супрессоры опухолей или онкогены, часто делают раковые клетки зависимыми от определенных путей репарации ДНК. Например, хорошо известно, что ингибиторы PARP особенно эффективны против опухолей, несущих мутации в генах BRCA1 и BRCA2 (a) Bryant et al., *Nature* 2005,434,913; b) Farmer et al., *Nature* 2005, 434, 917). Нацеливание на синтетические летальные взаимодействия, такие как между PARP и BRCA, является новым привлекательным терапевтическим подходом к лечению рака.

PARG участвует в репликации ДНК и в различных механизмах репарации ДНК, включая восстановление одноцепочечного разрыва (SSB) и перезапуск репликационной вилки. Ингибиторы PARG продемонстрировали синтетический летальный фенотип в

клетках с высокими уровнями DRS, вызванными низкой экспрессией генов, участвующих в репликации ДНК и/или стабильности репликационной вилки (Pillay et al., Cancer Cell. 2019, 35, 519). Кроме того, инактивация, истощение или ингибирование PARG повышает чувствительность клеток к облучению и к агентам, повреждающим ДНК, таким как алкилирующие агенты (например, темозоломид и метилметансульфонат) (a) Fujihara et al., Curr. Cancer Drug Targets 2009,9, 953; b) Gogola et al., Cancer Cell 2018,33,1078; c) Houli et al., Nat Commun. 2019,10,5654).

Учитывая терапевтический потенциал ингибиторов PARG в лечении рака, существует повышенная потребность в разработке высокоэффективных и селективных ингибиторов PARG, помимо уже описанных (a) James et al., ACS Chem. Biol. 2016,11,3179; b) Waszkowycz et al., J. Med. Chem. 2018,61,10767).

Определенные соединения, которые пригодны в качестве ингибиторов PARG, дополнительно описаны в документах WO 2016/092326, WO 2016/097749 и WO 2021/055744.

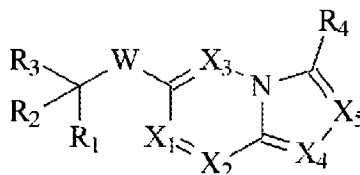
В документе US 2019/233411 описаны некоторые ингибиторы Gcn2 и их применение.

В документе WO 2009/050183 описаны определенные производные имидазо[1,2-a]пиридина, которые пригодны для лечения заболеваний, опосредованных рецептором ALK-5 и/или ALK-4.

Сущность изобретения

Объективной технической задачей при разработке данного изобретения было создание соединений, которые являются проницаемыми для клеток ингибиторами PARG. Техническая проблема данного изобретения решена с помощью вариантов осуществления, описанных в данном документе и характеризующих формулой изобретения.

Соответственно, в первом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

или их энантиомеру, диастереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемому сольвату, фармацевтически приемлемой кристаллической форме, фармацевтически приемлемой соли или пролекарству. Понятно, что в данном описании термин «соединение формулы (I)» предпочтительно охватывает также соединение формул (Ia)-(Ibo), если не указано иное.

Дополнительный вариант осуществления данного изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I) по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, или фармацевтической композиции по данному изобретению, для применения в терапии.

Соединения формулы (I) пригодны для лечения заболевания или расстройства, в котором задействована активность PARC.

Соединения формулы (I) применимы для лечения пролиферативного расстройства. В предпочтительном варианте осуществления изобретения пролиферативное заболевание представляет собой рак, предпочтительно рак человека.

Определения

Следующие определения применяются в данном описании и формуле изобретения, если специально не указано иное.

Термин «водород» в данном документе используется для обозначения протия, дейтерия и/или трития, предпочтительно протия. Соответственно, термин «неводородный атом» относится к любым атомам, которые не являются водородом, то есть не являются протием, дейтерием или тритием.

Термин «углеводородная группа» относится к группе, состоящей из атомов углерода и атомов водорода.

Термин «алициклический» используется в связи с циклическими группами и означает, что соответствующая циклическая группа является неароматической.

В данном документе термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной ациклической (т. е. нециклической) углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Соответственно, «алкильная» группа не содержит какой-либо двойной связи углерод-углерод или тройной связи углерод-углерод. «C₁₋₅ алкил» обозначает алкильную группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода. Предпочтительными примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил (например, n-пропил или изопропил) или бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил). Если не указано иное, термин «алкил» предпочтительно относится к C₁₋₄ алкилу, более предпочтительно к метилу или этилу, и еще более предпочтительно к метилу.

В данном документе термин «алкенил» относится к одновалентной ненасыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и

содержит одну или более (например, одну или две) двойные связи углерод-углерод, в то время как она не содержит какой-либо тройной связи углерод-углерод. Термин «C₂₋₅ алкенил» обозначает алкенильную группу, имеющую от 2 до 5 атомов углерода. Предпочтительными примерами алкенильных групп являются этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил или проп-2-ен-1-ил), бутенил, бутадиенил (например, бута-1,3-диен-1-ил или бута-1,3-диен-2-ил), пентенил или пентадиенил (например, изопренил). Если не указано иное, термин «алкенил» предпочтительно относится к C₂₋₄ алкенилу.

В данном документе термин «алкинил» относится к одновалентной ненасыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и содержит одну или более (например, одну или две) тройные связи углерод-углерод и необязательно одну или более (например, одна или две) двойные связи углерод-углерод. Термин «C₂₋₅ алкинил» обозначает алкинильную группу, имеющую от 2 до 5 атомов углерода. Предпочтительными примерами алкинильных групп являются этинил, пропилил (например, пропаргил) или бутинил. Если не указано иное, термин «алкинил» предпочтительно относится к C₂₋₄ алкинилу.

В данном документе термин «алкилен» относится к алкандиильной группе, т. е. двухвалентной насыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. «C₁₋₅ алкилен» обозначает алкиленовую группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, а термин «C₀₋₃ алкилен» указывает на наличие ковалентной связи (соответствующей варианту «C₀ алкилен») или C₁₋₃ алкилена. Предпочтительными примерами алкиленовых групп являются метилен (-CH₂-), этилен (например, -CH₂-CH₂- или -CH(-CH₃)-), пропилен (например, -CH₂-CH₂-C H₂-, -CH(-C H₂-CH₃)-, -C H₂-CH(-CH₃)- или -CH(-CH₃)-C H₂-), или бутилен (например, -C H₂-C H₂-C H₂-C H₂-). Если не указано иное, термин «алкилен» предпочтительно относится к C₁₋₄ алкилену (включая, в частности, линейный C₁₋₄ алкилен), более предпочтительно к метилену или этилену, и еще более предпочтительно к метилену.

В данном документе термин «алкенилен» относится к алкендиильной группе, т. е. двухвалентной ненасыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и содержит одну или более (например, одну или две) двойные связи углерод-углерод, в то время как она не содержит какой-либо тройной связи углерод-углерод. «C₂₋₅ алкенилен» обозначает алкениленовую группу, имеющую от 2 до 5 атомов углерода. Если не указано иное, термин «алкенилен» предпочтительно относится к C₂₋₄ алкенилену (включая, в частности, линейный C₂₋₄ алкенилен).

В данном документе термин «алкинилен» относится к алкиндиильной группе, т. е. двухвалентной ненасыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть

линейной или разветвленной и содержит одну или более (например, одну или две) тройные связи углерод-углерод и необязательно одну или более (например, одна или две) двойные связи углерод-углерод. «C2-5 алкинилен» обозначает алкиниленовую группу, имеющую от 2 до 5 атомов углерода. Если не указано иное, термин «алкинилен» предпочтительно относится к C2–4алкинилену (включая, в частности, линейный C2–4 алкинилен).

В данном документе термин «карбоциклил» относится к углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), причем указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т. е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Если не указано иное, «карбоциклил» предпочтительно относится к арилу, циклоалкилу или циклоалкенилу.

В данном документе термин «гетероциклил» относится к кольцевой группе, включающей моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), причем указанная кольцевая группа включает одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Si, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов P (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы), и дополнительно указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т. е., ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). Если не указано иное, «гетероциклил» предпочтительно относится к гетероарилу, гетероциклоалкилу или гетероциклоалкенилу.

Предпочтительно, термин «гетероциклил» относится к кольцевой группе, включающей моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), причем

указанная кольцевая группа включает одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если они присутствуют) необязательно могут быть окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы), и дополнительно указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т. е., ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). Если не указано иное, «гетероциклил» предпочтительно относится к гетероарилу, гетероциклоалкилу или гетероциклоалкенилу.

В настоящем документе термин «арил» относится к ароматической углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые кольца и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, при этом по меньшей мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или системы мостиковых колец, состоящие из двух или трех колец, причем по крайней мере одно из данных мостиковых колец является ароматическим). «Арил» может, например, относиться к фенилу, нафтилу, диалинилу (т. е. 1,2-дигидронафтил), тетралинилу (т. е. 1,2,3,4-тетрагидронафтил), инданилу, инденилу (например, 1 H-инденил), антраценилу, фенантренилу, 9H-флуоренилу или азуленилу. Если не указано иное, «арил» предпочтительно имеет от 6 до 14 атомов в кольце, более предпочтительно соединение от 6 до 10 атомов в кольце, еще более предпочтительно соединение относится к фенилу или нафтилу и наиболее предпочтительно относится к фенилу.

В данном документе термин «арилен» относится к арильной группе, как определено в данном документе выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. к двухвалентной ароматической углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковую кольцевую и/или конденсированную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где по меньшей мере

мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или системы мостиковых колец, состоящие из двух или трех колец, причем по крайней мере одно из данных мостиковых колец является ароматическим). «Арилен» может, например, относиться к фенилену (например, фен-1,2-диилу, фен-1,3-диилу или фен-1,4-диилу), нафтилену (например, нафталин-1,2-диилу, нафталин-1,3-диил, нафталин-1,4-диил, нафталин-1,5-диил, нафталин-1,6-диил, нафталин-1,7-диил, нафталин-2,3-диил, нафталин-2,5-диил, нафталин-2,6-диил, нафталин-2,7-диил или нафталин-2,8-диил), 1,2-дигидронафтилену, 1,2,3,4-тетрагидронафтилену, инданилену, инденилену, антраценилену, фенантренилену, 9Н-флуоренилену или азуленилену. Если не указано иное, «арилен» предпочтительно имеет от 6 до 14 атомов в кольце, более предпочтительно от 6 до 10 атомов в кольце, еще более относится к фенилену или нафтилену и наиболее предпочтительно относится к фенилену (особенно фен-1,4-диилу).

В настоящем документе термин «гетероарил» относится к ароматической кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые кольца и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, при этом по меньшей мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или системой мостиковых колец, состоящей из двух или трех колец, где по меньшей мере одно из этих мостиковых колец является ароматическим), причем указанная ароматическая кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома независимо друг от друга. выбраны из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, при этом один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, и дополнительно при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы). Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной ароматической кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероарил» может, например, относиться к тиенилу (т. е. тиофенилу), бензо[b]тиенилу, нафто[2,3-b]тиенилу, тиантренилу, фурилу (т. е. фуранилу), бензофуранилу, изобензофуранилу, хроманилу, хроменилу (например, 2Н-1-бензопиранил или 4Н-1-бензопиранил), изохроменилу

(например, 1Н-2-бензопиранил), хромонилу, ксантенилу, феноксатиинилу, пирролилу (например, 1 Н-пирролил), имидазолилу, пиразолилу, пиридилу (т. е., пиридинил; например, 2-пиридил, 3- пиридил или 4-пиридил), пиразинилу, пиримидинилу, пиридазинилу, индолилу (например, 3Н-индолил), изоиндолилу индазолилу, индолизинилу, пуридилу, хинолилу, изохинолилу, фталазинилу, нафтиридинилу, хиноксалинил, циннолинил, птеридинилу, карбазолилу, β-карболинил, фенантридинилу, акридинилу, пиримидинилу, фенантролинил (например, [1,10]фенантролинил, [1,7]фенантролинил или [4,7]фенантролинил), феназинилу, тиазолилу, изотиазолилу, фенотиазинилу, оксазолилу, изоксазолилу, оксадиазолилу (например, 1,2,4-оксадиазолилу, 1,2,5-оксадиазолилу (т. е. фуразанил) или 1,3,4-оксадиазолил), тиadiaзолилу (например, 1,2,4-тиadiaзолил, 1,2,5-тиadiaзолил или 1,3,4-тиadiaзолил), феноксазинилу, пиразоло[1,5-а]пиримидинилу (например, пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил), 1,2-бензоизоксазол-3-илу, бензотиазолилу, бензотиадиазолилу, бензоксазолилу, бензизоксазолилу, бензимидазолилу, бензо[b]тиофенилу (т. е. бензотиенил), триазолилу (например, 1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил, 1Н-1,2,4-триазолил или 4Н-1,2,4-триазолил), бензотриазолилу, 1Н-тетразолилу, 2Н-тетразолилу, триазинилу (например, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил или 1,3,5-триазинил), фууро[2,3-с]пиридинилу, дигидрофуоропиридинилу (например, 2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридинил или 1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридинил), имидазопиридинилу (например, имидазо[1,2-а]пиридинил или имидазо[3,2-а]пиридинил), хиназолинил, тиенопиридинилу, тетрагидроотиенопиридинилу (например, 4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридинил), дибензофуранилу, 1,3-бензодиоксолилу, бензодиоксанилу (например, 1,3-бензодиоксанил или 1,4-бензодиоксанил) или кумаринилу. Если не указано иное, термин «гетероарил» предпочтительно относится к 5-14-членному (более 5-10-членному) моноциклическому кольцу или конденсированной кольцевой системе, содержащей один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, выбранных независимо из О, S и N, причем один или более атомов кольца S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены; еще более очевидно, что «гетероарил» относится к 5- или 6-членному моноциклическому кольцу, содержащему один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из О, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены.

В данном документе термин «гетероарилен» относится к гетероарильной группе, как определено в данном документе выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. - к двухвалентной ароматической кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковую кольцевую и/или конденсированную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где по меньшей мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или системой мостиковых колец, состоящей из двух или трех колец, где по меньшей мере одно из этих мостиковых колец является ароматическим), причем указанная ароматическая кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома независимо друг от друга. выбраны из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, при этом один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, и дополнительно при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы). Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной ароматической кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероарилен» может, например, относиться к тиенилену (т. е. тиофенилен; например, тиен-2,3-диил, тиен-2,4-диил или тиен-2,5-диил), бензо[b]тиенилену, нафто[2,3-b]тиенилену, тиантренилену, фурилену (т. е., фуранилен; например, фуран-2,3-диил, фуран-2,4-диил или фуран-2,5-диил), бензофуранилену, изобензофуранилену, хроманилену, хроменилену, изохроменилену, хромонилену, ксантенилену, феноксатиинилену, пирролилену, имидазолилену, пиразолилену, пиридилену (т. е. пиридинилен), пиразинилену, пиримидинилену, пиридазинилену, индолилену, изоиндолилену, индазолилену, индолизинилену, пуриниллену, хинолилену, изохинолилену, фталазинилену, нафтиридилену, хиноксалиниллену, циннолиниллену, птеридинилену, карбазолилену, β-карболилену, фенантридилену, акридинилену, перимидинилену, фенантролиниллену, феназинилену, тиазолилену (например, тиазол-2,4-диил, тиазол-2,5-диил или тиазол-4,5-диил), изотиазолилену (например, изотиазол-3,4-диил, изотиазол-3,5-диил или изотиазол-4,5-диил), фенотиазинилену, оксазолилену (например, оксазол-2, 4-диил, оксазол-2,5-диил

или оксазол-4,5-диил), изоксазолилену (например, изоксазол-3,4-диил, изоксазол-3,5-диил или изоксазол-4,5-диил), оксадиазолилену (например, 1,2,4-оксадиазол-3,5-диил, 1,2,5-оксадиазол-3,4-диил или 1,3,4-оксадиазол-2,5-диил), тиadiaзолилену (например, 1,2,4-тиadiaзол-3,5-диил, 1,2,5-тиadiaзол-3,4-диил или 1,3,4-тиadiaзол-2,5-диил), феноксазинилену, пиразоло[1,5-а]пиримидинилену, 1,2-бензоизоксазолилену, бензотиазолилену, бензотиadiaзолилену, бензоксазолилену, бензизоксазолилену, бензимидазолилену, бензо[b]тиофенилену (т. е. бензотиенилен), триазолилену (например, 1Н-1,2,3-триазолилен, 2Н-1,2,3-триазолилен, 1Н-1,2,4-триазолилен или 4Н-1,2,4-триазолилен), бензотриазолилену, 1 Н-тетразолилену, 2Н-тетразолилену, триазинилену (например, 1,2,3-триазинилен, 1,2,4-триазинилен или 1,3,5-триазинилен), фууро[2,3-с]пиридинилену, дигидрофуоропиридинилену (например, 2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридинилен или 1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридинилен), имидазопиридинилену (например, имидазо[1,2-а]пиридинилен или имидазо[3,2-а]пиридинилен), хиназолинилену, тиенопиридинилену, тетрагидротиенопиридинилену (например, 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридинилен), дибензофуранилену, 1,3-бензодиоксилилену, бензодиоксанилен (например, 1,3-бензодиоксанилен или 1,4-бензодиоксанилен) или кумаринилену. Если не указано иное, термин «гетероарилен» предпочтительно относится к двухвалентному 5-14-членному (более 5-10-членному) моноциклическому кольцу или конденсированной кольцевой системе, содержащей один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, выбранных независимо из О, S и N, причем один или более атомов кольца S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены; еще более очевидно, что «гетероарилен» относится к двухвалентному 5- или 6-членному моноциклическому кольцу, содержащему один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из О, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены. «Гетероарилен», включая любую из конкретных гетероариленовых групп, описанных в данном документе, может быть присоединен через два атома углерода в кольце, в частности, через те два атома углерода в кольце, которые находятся на наибольшем расстоянии друг от друга (по количеству атомов кольца, разделяющих их кратчайшим соединением) в пределах одного кольца или в пределах всей кольцевой системы соответствующего гетероарилена.

В данном документе термин «циклоалкил» относится к насыщенному углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо,

спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; например, система конденсированных колец, состоящая из двух или трех конденсированных колец). «Циклоалкил» может, например, относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, декалинилу (т. е. декагидронафтилу) или адамантилу. Если не указано иное, «циклоалкил» предпочтительно относится к C₃₋₁₁ циклоалкилу, а более предпочтительно относится к C₃₋₇ циклоалкилу. Особенно предпочтительный «циклоалкил» представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 7 кольцевых членов (например, циклопропил или циклогексил).

В данном документе термин «циклоалкилен» относится к циклоалкильной группе, как определено в данном документе выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. двухвалентную насыщенную углеводородную кольцевую группу, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; например, система конденсированных колец, состоящая из двух или трех конденсированных колец). «Циклоалкилен» может, например, относиться к циклопропилену (например, циклопропан-1,1-диил или циклопропан-1,2-диил), циклобутилену (например, циклобутан-1,1-диил, циклобутан-1,2-диил или циклобутан-1,3-диил), циклопентилу (например, циклопентан-1,1-диил, циклопентан-1,2-диил или циклопентан-1,3-диил), циклогексилу (например, циклогексан-1,1-диил, циклогексан-1,2-диил, циклогексан-1,3-диил или циклогексан-1,4-диил), циклогептилену, декалинилену (т. е. декагидронафтилен) или адамантилену. Если не указано иное, «циклоалкилен» предпочтительно относится к C₃₋₁₁ циклоалкилену, а более предпочтительно относится к C₃₋₇ циклоалкилену. Особенно предпочтительный «циклоалкилен» представляет собой двухвалентное моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 7 кольцевых членов (например, циклопропилен или циклогексилен).

В данном документе термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Si, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов P

(если присутствуют) необязательно могут быть окислены, и кроме того, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы). Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной насыщенной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероциклоалкил» может, например, относиться к азиридилилу, азетидинилу, пирролидинилу, имидазолидинилу, пиразолидинилу, пиперидинилу, пиперазинилу, азепанилу, диазепанилу (например, 1,4-дiazепанил), оксазолидинилу, изоксазолидинилу, тиазолидинилу, изотиазолидинилу, морфолинилу (например, морфолин-4-ил), тиоморфолинилу (например, тиоморфолин-4-ил), оксазепанилу, оксиранилу, оксетанилу, тетрагидрофуранилу, 1,3-диоксоланилу, тетрагидропиранилу, 1,4-диоксанилу, оксепанилу, тииранилу, тиетанилу, тетрагидротиофенилу (т. е. тиоланил), 1,3-дитиоланилу, тианилу, 1,1-диоксотанилу, тиепанилу, декагидрохинолинилу, декагидроизохинолинилу или 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-илу. Если не указано иное, «гетероциклоалкил» предпочтительно относится к 3-11-членной насыщенной кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены; более очевидно, что «гетероциклоалкил» относится к 5-7-членной насыщенной моноциклической кольцевой группе, содержащей один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены.

Предпочтительно термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух

или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, и кроме того, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы). Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной насыщенной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероциклоалкил» может, например, относиться к азиридилилу, азетидинилу, пирролидинилу, имидазолидинилу, пиразолидинилу, пиперидинилу, пиперазинилу, азепанилу, diaзепанилу (например, 1,4-дiazепанил), оксазолидинилу, изоксазолидинилу, тиазолидинилу, изотиазолидинилу, морфолинилу (например, морфолин-4-ил), тиоморфолинилу (например, тиоморфолин-4-ил), оксазепанилу, оксиранилу, оксетанилу, тетрагидрофуранилу, 1,3-диоксоланилу, тетрагидропиранилу, 1,4-диоксанилу, оксепанилу, тирианилу, тиетанилу, тетрагидротиофенилу (т. е. тиоланилу), 1,3-дитиоланилу, тианилу, 1,1-диоксо-тианилу, тиепанилу, декагидрохинолинилу, декагидроизохинолинилу или 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-илу. Если не указано иное, «гетероциклоалкил» предпочтительно относится к 3-11-членной насыщенной кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены; более очевидно, что «гетероциклоалкил» относится к 5-7-членной насыщенной моноциклической кольцевой группе, содержащей один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены.

В данном документе термин «гетероциклоалкилен» относится к гетероциклоалкиленовой группе, как определено в данном документе выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. двухвалентную насыщенную кольцевую группу, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Si, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов P (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, и кроме того, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы). Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной насыщенной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероциклоалкилен» может, например, относиться к азиридилену, азетидинилу, пирролидинилу, имидазолидинилу, пиразолидинилу, пиперидинилу, пиперазинилу, азепанилену, diazepанилену (например, 1,4-diazepанилен), оксазолидинилу, изоксазолидинилу, тиазолидинилу, изотиазолидинилу, морфолинену, тиоморфолинену, оксазепанилену, оксиранилену, оксетанилену, тетрагидрофуранилу, 1,3-диоксоланилену, тетрагидропиранилу, 1,4-диоксанилену, оксепанилену, тирианилену, тиетанилену, тетрагидротиофенилену (т. е. тиоланилен), 1,3-дитиоланилену, тианилену, 1,1-диоксотианилену, тиепанилену, декагидрохинолинилену, декагидроизохинолинилену или 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-илу. Если не указано иное, «гетероциклоалкилен» предпочтительно относится к двухвалентной 3-11-членной насыщенной кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или

более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены; более очевидно, что «гетероциклоалкилен» относится к 5-7-членной двухвалентной насыщенной моноциклической кольцевой группе, содержащей один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены.

Предпочтительно термин «гетероциклоалкилен» относится к гетероциклоалкиленовой группе, как определено в данном документе выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. двухвалентную насыщенную кольцевую группу, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, и кроме того, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы). Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной насыщенной кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероциклоалкилен» может, например, относиться к азиридилену, азетидинилену, пирролидинилену, имидазолидинилену, пиразолидинилену, пиперидинилену, пиперазинилену, азепанилену, diaзепанилену (например, 1,4-diazепанилен), оксазолидинилену, изоксазолидинилену, тиазолидинилену, изотиазолидинилену, морфолиниллену, тиоморфолиниллену, оксазепанилену, оксиранилену, оксетанилену, тетрагидрофуранилену, 1,3-диоксоланилену, тетрагидропиранилену, 1,4-диоксанилену, оксепанилену, тииранилену, тиетанилену, тетрагидротиофенилену (т. е. тиоланилен), 1,3-дителиланилену, тианилену, 1,1-диоксотиианилену, тиепанилену,

декагидрохинолинилену, декагидроизохинолинилену или 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-илену. Если не указано иное, «гетероциклоалкилен» предпочтительно относится к двухвалентной 3-11-членной насыщенной кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены; более очевидно, что «гетероциклоалкилен» относится к 5-7-членной двухвалентной насыщенной моноциклической кольцевой группе, содержащей один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены.

В данном документе термин «N-гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильным группам, как определено выше, причем указанный гетероциклоалкил включает по меньшей мере один атом азота, который служит точкой присоединения указанного гетероциклоалкила.

В данном документе термин «циклоалкенил» относится к ненасыщенной алициклической (неароматической) углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), при этом указанная углеводородная кольцевая группа содержит одну или более (например, одну или две) двойные связи углерод-углерод и не содержит какой-либо углерод-углеродной тройной связи. «Циклоалкенил» может, например, относиться к циклопропенилу, циклобутенилу, циклопентенилу, циклогексенилу, циклогексадиенилу, циклогептенилу или циклогептадиенилу. Если не указано иное, «циклоалкенил» предпочтительно относится к C₃₋₁₁ циклоалкенилу, а более предпочтительно относится к C₃₋₇ циклоалкенилу. Особенно предпочтительный «циклоалкенил» представляет собой моноциклическое ненасыщенное алициклическое углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 7 кольцевых членов и содержащее одну или более (например, одну или две; предпочтительно одну) двойные связи углерод-углерод.

В данном документе термин «циклоалкенилен» относится к циклоалкенильной группе, как определено выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. двухвалентной ненасыщенной алициклической (неароматичной) кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или системы конденсированных колец (которые могут состоять, например, из двух или трех колец); например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), при этом указанная углеводородная кольцевая группа содержит одну или более (например, одну или две) двойные связи углерод-углерод и не содержит какой-либо углерод-углеродной тройной связи.

В данном документе термин «гетероциклоалкенил» относится к ненасыщенной алициклической (неароматической) кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Si, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов P (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами кольца. Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероциклоалкенил» может, например, относиться к имидазолинилу (например, 2-имидазолинилу (т. е. 4,5-дигидро-1H-имидазолилу), 3-имидазолинилу или 4-имидазолинилу), тетрагидропиридинилу (например, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил), дигидропиридинилу (например, 1,2-дигидропиридинилу или 2,3-дигидропиридинилу), пиранилу (например, 2H-пиранилу или 4H-пиранилу), тиопиранилу

(например, 2Н-тиопиранилу или 4Н-тиопиранилу), дигидропиранилу, дигидрофуранилу, дигидропиразолил, дигидропиразинилу, дигидроизоиндолил, октагидрохинолинил (например, 1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолинил) или октагидроизохинолинил (например, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроизохинолинил). Если не указано иное, «гетероциклоалкенил» предпочтительно относится к 3-11-членной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены, и причем указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами кольца; более предпочтительно, «гетероциклоалкенил» относится к 5-7-членной моноциклической ненасыщенной неароматической кольцевой группе, содержащей один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, причем один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены, и при этом указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит любую тройную связь между соседними атомами кольца.

Предпочтительно термин «гетероциклоалкенил» относится к ненасыщенной алициклической (неароматической) кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Si, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь

между соседними атомами кольца и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами кольца. Например, каждое содержащее гетероатом кольца, содержащееся в указанной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, может содержать один или два атома О и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен). «Гетероциклоалкенил» может, например, относиться к имидазолинилу (например, 2-имидазолинилу (т. е. 4,5-дигидро-1Н-имидазолилу), 3-имидазолинилу или 4-имидазолинилу), тетрагидропиридинилу (например, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил), дигидропиридинилу (например, 1,2-дигидропиридинилу или 2,3-дигидропиридинилу), пиранилу (например, 2Н-пиранилу или 4Н-пиранилу), тиопиранилу (например, 2Н-тиопиранилу или 4Н-тиопиранилу), дигидропиранилу, дигидрофуранилу, дигидропиразолилу, дигидропиразинилу, дигидроизоиндолилу, октагидрохинолинилу (например, 1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидрохинолинилу) или октагидроизохинолинилу (например, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроизохинолинилу). Если не указано иное, «гетероциклоалкенил» предпочтительно относится к 3-11-членной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома выбранных из О, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены, и причем указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами кольца; более предпочтительно, «гетероциклоалкенил» относится к 5-7-членной моноциклической ненасыщенной неароматической кольцевой группе, содержащей один или более (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из О, S и N, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более атомов N в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, причем один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены, и при этом указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между

соседними атомами кольца и не содержит любую тройную связь между соседними атомами кольца.

В данном документе термин «гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкенильной группе, как определено выше, как определено выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. двухвалентной ненасыщенной алициклической (неароматичной) кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или системы конденсированных колец (которые могут состоять, например, из двух или трех колец); такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Si, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов P (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами кольца. Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен).

Предпочтительно, термин «гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкенильной группе, как определено выше, как определено выше, но имеющей две точки присоединения, т. е. двухвалентной ненасыщенной алициклической (неароматичной) кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковое кольцо, спирокольцо и/или системы конденсированных колец (которые могут состоять, например, из двух или трех колец); такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), причем указанная кольцевая группа содержит один или более (таких как, например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Si, а остальные

кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, причем один или более кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, при этом один или более атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т. е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами кольца. Например, каждое содержащее гетероатом кольцо, содержащееся в указанной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, может содержать один или два атома O и/или один или два атома S (которые необязательно могут быть окислены) и/или один, два, три или четыре атома N (которые необязательно могут быть окислены), при условии, что общее число гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатом кольце составляет от 1 до 4 и что в соответствующем кольце, содержащем гетероатом, имеется по меньшей мере один атом углерода (который необязательно может быть окислен).

В данном документе термин «галоген» относится к фтору (-F), хлору (-Cl), бромю (-Br) или иоду (-I). Как будет понятно специалисту, термины «галоген» и «галогено» могут использоваться как взаимозаменяемые.

В данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более (предпочтительно от 1 до 6, более предпочтительно от 1 до 3) атомами галогена, которые выбраны независимо из фтора, хлора, брома и иода, и предпочтительно представляют собой все атомы фтора. Следует понимать, что максимальное количество атомов галогена ограничено количеством доступных сайтов присоединения и, таким образом, зависит от количества атомов углерода, содержащихся в алкильном фрагменте галогеналкильной группы. «Галогеналкил» может, например, относиться к $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_2-CF_3$ или $-CH(CF_3)_2$. Особенно предпочтительная группа «галогеналкил» представляет собой $-CF_3$.

Термины «связь» и «ковалентная связь» используются в данном документе как синонимы, если явно не указано иное или не противоречит контексту.

В данном документе термины «необязательный», «необязательно» и «может» означают, что указанный признак может присутствовать, но также может отсутствовать. Всякий раз, когда используется термин «необязательный», «необязательно» или «может», данное изобретение конкретно относится к обеим возможностям, т. е. к тому, что соответствующий признак присутствует или, альтернативно, что соответствующий признак отсутствует. Например, выражение «X необязательно замещен Y» (или «X может быть замещен Y») означает, что X либо замещен Y, либо является незамещенным. Аналогично,

если компонент композиции указан как «необязательный», изобретение конкретно относится к обеим возможностям, т. е. к тому, что соответствующий компонент присутствует (содержится в композиции) или что соответствующий компонент отсутствует в композиции.

В данном описании различные группы называются «необязательно замещенными». Обычно данные группы могут нести один или более заместителей, например, один, два, три или четыре заместителя. Следует понимать, что максимальное количество заместителей ограничено количеством сайтов присоединения, доступных на замещенном фрагменте. Если не указано иное, «необязательно замещенные» группы, упомянутые в данном описании, предпочтительно несут не более двух заместителей и могут, в частности, нести только один заместитель. Более того, если не указано иное, предпочтительно, чтобы необязательные заместители отсутствовали, т. е. чтобы соответствующие группы были незамещенными.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что группы заместителей, содержащиеся в соединениях по данному изобретению, могут быть присоединены к остатку соответствующего соединения через ряд различных положений соответствующей конкретной группы заместителей. Если не указано иное, предпочтительные положения присоединения для различных конкретных групп заместителей такие, как проиллюстрировано в примерах.

В данном документе, если явно не указано иное или не противоречит контексту, термины в единственном числе используются взаимозаменяемо с «одним или более» и «по меньшей мере одним». Таким образом, например, композицию, содержащую соединение формулы (I), можно интерпретировать как относящуюся к композиции, содержащей «одно или более» соединений формулы (I).

Следует понимать, что везде, где представлены/раскрыты числовые диапазоны, все значения и поддиапазоны, охватываемые соответствующим числовым диапазоном, подразумеваются включенными в объем данного изобретения. Соответственно, данное изобретение конкретно и индивидуально относится к каждому значению, которое попадает в числовой диапазон, раскрытый данным документом, а также к каждому поддиапазону, охватываемому числовым диапазоном, раскрытым в данном документе.

В данном документе термин «около» предпочтительно относится к $\pm 10\%$ указанного числового значения, более предпочтительно к $\pm 5\%$ указанного числового значения и, в частности, к точному указанному числовому значению. Если термин «около» используется в связи с конечными точками диапазона, он предпочтительно относится к диапазону от нижней конечной точки -10% его указанного числового значения до верхней конечной

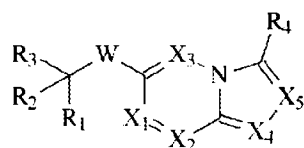
точки +10% его указанного числового значения, более предпочтительно к диапазону от нижней конечной точки -5% до верхней конечной точки +5% и еще более предпочтительно к диапазону значений, определяемому точными числовыми значениями нижней конечной точки и верхней конечной точки.

В данном документе термин «содержащий» (или «включающий», «включает», «содержит» или «содержащий»), если явно не указано иное или не противоречит контексту, имеет значение «содержащий, среди прочего», то есть «содержащий, среди дополнительных необязательных элементов,...». Помимо этого, данный термин включает в себя и более узкие значения «состоящий по существу из» и «состоящий из». Например, термин «А, содержащий В и С» имеет значение «А, содержащий, среди прочего, В и С», причем А может содержать дополнительные необязательные элементы (например, «А, содержащий В, С и D», также будет означать включено), но данный термин также включает в себя значение «А, состоящее по существу из В и С» и значение «А, состоящее из В и С» (т. е. в А не входят никакие другие компоненты, кроме В и С).

Подробное описание изобретения

Данное изобретение подробно описано ниже. Следует понимать, что данное изобретение конкретно относится к каждой комбинации признаков и вариантов осуществления, описанных в данном документе, включая любую комбинацию общих и/или предпочтительных признаков/вариантов осуществления.

В первом варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

или его энантиомеру, диастереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемому сольвату, фармацевтически приемлемой кристаллической форме, фармацевтически приемлемой соли или пролекарству.

R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил, (C₁₋₂)галогеналкил, -(C₁₋₂ алкилен)-ОН и -(C₁₋₂ алкилен)-О-(C₁₋₂ алкил), предпочтительно из группы, состоящей из такой, как хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил, (C₁₋₂)галогеналкил, -(C₁₋₂ алкилен)-ОН и -(C₁₋₂ алкилен)-О-(C₁₋₂ алкил). Предпочтительно, R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил и (C₁₋

2)галогеналкил, предпочтительно из группы, состоящей из такой, как хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил и (C₁₋₂)галогеналкил. Более предпочтительно, R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как циано, (C₁₋₂)алкил и (C₁₋₂)галогеналкил. Предпочтительно, (C₁₋₂)алкил как обсуждается в данном документе представляет собой метил. Предпочтительно, (C₁₋₂)галогеналкил как обсуждается в данном документе представляет собой фторметил. Таким образом, предпочтительно, R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как циано, метил и фторметил. Более предпочтительно, R₁ представляет собой циано. Однако в альтернативном предпочтительном варианте осуществления, R₁ представляет собой метил, в особенно предпочтительном альтернативном варианте осуществления, где R₁ представляет собой метил, R₁ представляет собой CD₃. В альтернативном предпочтительном варианте осуществления, R₁ представляет собой фторметил.

каждый R₂ и R₃ независимо представляют собой (C₁₋₂)алкил или (C₁₋₂)галогеналкил, предпочтительно метил, или R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; Предпочтительно, R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

W выбран из группы, такой как -NHS(O)_y-, -S(O)_yNH-, -NHS(O)(NH)-, -NHS(O)(NCH₃)-, -S(O)(NH)-NH-, -S(O)(NCH₃)-NH-, где y равно 1 или 2. Предпочтительно, y равно 2. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления W выбран из группы, такой как -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -NHS(O)(NH)- и -S(O)(NH)-NH-. Более предпочтительно, W выбран из группы, такой как -NHS(O)₂- и -S(O)₂NH-, еще более предпочтительно W представляет собой -NHS(O)₂-. Предпочтительно, как понимается в данном документе, левая сторона W, как определено в данном документе, присоединена к атому углерода, который несет R₁, R₂ и R₃, а правая сторона W, как определено в данном документе, присоединена к кольцевой системе, проиллюстрированной на формуле (I). В одном предпочтительном варианте осуществления W представляет собой -NHS(O)₂- или -NHS(O)(NCH₃)-. В одном предпочтительном варианте осуществления, W представляет собой -NHS(O)(NCH₃)-.

X₁ и X₃ независимо выбраны из группы, состоящей из такой, как N, CH, C(C₁₋₂ алкил), CCl и CF, предпочтительно независимо выбраны из группы, состоящей из такой, как N, CH и CF. Предпочтительно, X₁ представляет собой CF или CH и X₃ представляет собой CH, более предпочтительно каждый X₁ и X₃ представляет собой CH. Однако в альтернативном предпочтительном варианте осуществления, X₁ представляет собой CF и X₃ представляет собой CH.

X_2 представляет собой N или C- Y_{C_2} - R_{C_2} , предпочтительно X_2 представляет собой C- Y_{C_2} - R_{C_2} .

Y_{C_2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C₁₋₅ алкилен, C₂₋₅ алкенилен, C₂₋₅ алкинилен, циклоалкилен, циклоалкенилен, гетероциклоалкилен и гетероциклоалкенилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, SH, S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-, и далее при этом каждый указанный циклоалкилен, указанный циклоалкенилен, указанный гетероциклоалкилен и указанный гетероциклоалкенилен необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)OH, -(C₁₋₅ алкилен)O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)SH, -(C₁₋₅ алкилен)S(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH₂, -(C₁₋₅

алкилен)NHCONH- (C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Предпочтительно, Y_{с2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C₁₋₅ алкилен, C₂₋₅ алкенилен, C₂₋₅ алкинилен, циклоалкилен и гетероциклоалкилен, причем указанный алкилен, указанный алкенилен и указанный алкинилен необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из группы, такой как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, SH, S(C₁₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), - (N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и дополнительно при этом одно или более звеньев -CH₂- представляют собой каждое из звеньев, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно замещенных группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-, и дополнительно при этом каждый из указанного циклоалкилена и указанного гетероциклоалкилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO- (N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)OH, -(C₁₋₅ алкилен)O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)SH, -(C₁₋₅ алкилен)S(цис алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅

алкилен)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Более предпочтительно, Y_{c2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C₁₋₅ алкилен, C₂₋₅ алкенилен, и C₂₋₅ алкинилен, причем указанный алкилен, указанный алкенилен и указанный алкинилен необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, SH, S(C₁₅алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил),-(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и дополнительно при этом каждый один или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене необязательно замещен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-. Более предпочтительно, Y_{c2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как -(C₁₋₃ алкилен)-, -CO-(C₁₋₃ алкилен)-, (C₁₋₃ алкилен)-CO-, -CONH-(C₁₋₃ алкилен)-, -(C₁₋₃ алкилен)-CONH-, -NHCO-(C₁₋₃ алкилен)-, -(C₁₋₃ алкилен)-NHCO-, -NH-(C₁₋₃ алкилен)-, -(C₁₋₃ алкилен)-NH-, -N(C₁₋₅ алкил)-, -O-(C₁₋₃ алкилен)-, -(C₁₋₃ алкилен)-O-, SO₂-(C₁₋₃ алкилен)-, -(C₁₋₃ алкилен)SO₂-, -CONH-, -NHCO-, -NH-, -O-, -CO- и SO₂-. C₁₋₃ алкилен в данном документе предпочтительно представляет собой группу -CH₂-.

R_{c2} выбран из групп, таких как водород, галоген, -OH, -NH₂, -SH, -CN, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил. Предпочтительно, R_{c2} выбран из групп, таких как водород, галоген, -OH, -NH₂, -SH, -CN, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Более предпочтительно, R_{c2} выбран из группы, такой как водород, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Еще более предпочтительно, R_{c2} выбран из группы, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Еще более предпочтительно, R_{c2} выбран из группы, такой как

гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)) и -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил)-, -O(C₁₋₅ галогеналкил)-, C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ галогеналкил), -COO- циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO- C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂,

$-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO\text{-циклоалкил}$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCOO(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})COO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, SH, $S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $S(O)_2(\text{Цис алкил})$, $S(O)(NH)(C_{15} \text{ алкил})$, $S(O)(N(C_{15} \text{ алкил}))(C_{15} \text{ алкил})$, $-N=S(O)(C_{15} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, NH_2 , $NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $COO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $CONH_2$, $CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $NHCONH_2$, $NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCONH_2$, $-OCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $NHCOO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})COO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{15} \text{ алкил})$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{15} \text{ алкил}))$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CN$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})OH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})S(C_{15} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})S(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})S(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})S(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{15} \text{ алкил}))$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})NHCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5}$

алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), - (C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-

$N(C_{1-5}$ галогеналкил) $(C_{1-5}$ алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил) $(C_{1-5}$ алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил).

Таким образом, предпочтительно, $-Y_{c2}R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-O-C_{1-12}$ алкил, $-NH-C_{1-12}$ алкил, $-N(C_{1-5}$ алкил)- C_{1-12} алкил, $-O-C_{2-12}$ алкенил, $-NH-C_{2-12}$ алкенил, $-N(C_{1-5}$ алкил)- C_{2-12} алкенил, $-O-C_{2-12}$ алкинил, $-NH-C_{2-12}$ алкинил, $-N(C_{1-5}$ алкил)- C_{2-12} алкинил, $(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкил, $(C_{0-3}$ алкилен)- CO -циклоалкил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -циклоалкил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкил, $(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -циклоалкил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -циклоалкил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -циклоалкил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -циклоалкил, $-CONH$ -циклоалкил, $-NHCO$ -циклоалкил, $-NH$ -циклоалкил, $-O$ -циклоалкил, $-CO$ -циклоалкил, $-SO_2$ -циклоалкил, $(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкенил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкенил, $(C_{0-3}$ алкилен)- CO -циклоалкенил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкенил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -циклоалкенил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкенил, $(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -циклоалкенил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкенил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -циклоалкенил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкенил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -циклоалкенил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкенил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -циклоалкенил, $-CONH$ -циклоалкенил, $-NHCO$ -циклоалкенил, $-NH$ -циклоалкенил, $-O$ -циклоалкенил, $-CO$ -циклоалкенил, $-SO_2$ -циклоалкенил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -гетероциклоалкил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -гетероциклоалкил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -гетероциклоалкил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -гетероциклоалкил, $-CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH$ -гетероциклоалкил, $-O$ -гетероциклоалкил, $-CO$ -гетероциклоалкил, $-SO_2$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкенил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкенил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -гетероциклоалкенил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -гетероциклоалкенил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -гетероциклоалкенил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -гетероциклоалкенил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)гетероциклоалкенил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -гетероциклоалкенил,

арил, -CO- арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероарил, - CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, (C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂- гетероарил, - CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)) и -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ галогеналкил), -COO-циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -

(C₁₋₅ алкилен)-ОН, -(C₁₋₅ алкилен)-О(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-О(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N-гетероциклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-N-гетероциклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -N-гетероциклоалкил, -CO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-N-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-ОН, -(C₁₋₅ алкилен)-О(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-О(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-

галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Более предпочтительно, -Y_{C2}-R_{C2} выбран из таких групп, как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-O-гетероциклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкенил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, (C₀₋₃ алкилен)-O-гетероциклоалкенил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкенил, -CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-гетероциклоалкенил, -O-гетероциклоалкенил, -CO-гетероциклоалкенил, -SO₂-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-арил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-

(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, предпочтительно -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-арил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ галогеналкил), -COO-циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅

алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N-гетероциклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-N-гетероциклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), CO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-N-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅

NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

Более предпочтительно, -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CONH- гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO- гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃алкилен)-гетероциклоалкенил, -CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-гетероциклоалкенил, -O-гетероциклоалкенил, -CO-гетероциклоалкенил, -SO₂-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O- арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH- гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, предпочтительно -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O- гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CONH-арил, -NHCO- арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO- гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -

(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-

алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N-гетероциклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅

алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -

(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

Еще более предпочтительно, -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил, более предпочтительно гетероциклоалкил, арил и гетероарил, более предпочтительно гетероциклоалкил и гетероарил, еще более предпочтительно, гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ галогеналкил), -COO-циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅

галогеналкил), $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$.

В одном варианте осуществления, $-Y_{C2}-R_{C2}$ представляет собой гетероциклоалкенил, причем указанный гетероциклоалкенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N=S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-CO\text{-циклоалкил}$, $-COO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-COO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-COO\text{-циклоалкил}$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-NHCO\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})\text{-CO}\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCONH_2$, $-NHCONH\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCONH_2$, $-OCONH\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCOO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})COO\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{1-5} \text{ алкил}))$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CN$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{1-5} \text{ алкил}))$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO\text{-циклоалкил}$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-$

предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅

алкил), $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$.

Предпочтительно, если $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой арил, $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N=S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-CO\text{-циклоалкил}$, $-COO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-COO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-COO\text{-циклоалкил}$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-NHCO\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})\text{-CO}\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCONH_2$, $-NHCONH\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCONH_2$, $-OCONH\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCOO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})COO\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{1-5} \text{ алкил}))$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CN}$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-OH}$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-O}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-O}(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-SH}$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-P}(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-P}(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{1-5} \text{ алкил}))$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-P}(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}\text{-циклоалкил}$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CONH}_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CONH}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CON}(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCO}\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ алкил})\text{-CO}\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCONH}_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCONH}\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCON}(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ алкил})CONH\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-OCONH}_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-OCONH}\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-OCON}(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCOO}(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(C_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(C_{1-5} \text{ алкил})COO\text{-}(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5}$

галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅

алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-ОН, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-ОН, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

Предпочтительно, если -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой гетероарил, -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой имидазолил, пиридазинил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или индазолил, причем гетероарил может быть необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -

Предпочтительно, если $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой гетероциклоалкил, $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой морфолинил, 1,1-диоксотиморфолинил, азетинил, пирролидинил, пиперидинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил или пиперазинил, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)_2(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)(NH)(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)(N(C_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-N=S(O)(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CO(C_{1-5}$ галогеналкил), $-CO\text{-циклоалкил}$, $-COO(C_{1-5}$ алкил), $-COO(C_{1-5}$ галогеналкил), $-COO\text{-циклоалкил}$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил), $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-CO\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-NHCO\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $-CO\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-NHCONH_2$, $-NHCONH\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-NHCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH_2$, $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-OCONH_2$, $-OCONH\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-OCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-NHCOO(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $COO\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-P(O)(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(O(C_{1-5} алкил)), $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CN$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-OH$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-O(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-SH$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-S(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-S(O)(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-S(O)_2(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-S(O)(NH)(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-S(O)(N(C_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-P(O)(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(O(C_{1-5} алкил)), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NH_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CO(C_{1-5}$ галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CO\text{-циклоалкил}$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CONH_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CONH(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-CO\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NHCO\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ алкил) $-CO\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NHCONH_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NHCONH\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NHCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ алкил) $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-OCONH_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен) $-OCONH\text{-}(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-OCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен) $-NHCOO(C_{1-5}$ алкил) и $-(C_{1-5}$ алкилен) $-N(C_{1-5}$ алкил) $COO\text{-}(C_{1-5}$ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил),

-S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅

алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅алкил))(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-CN, -(C₁₋₅алкилен)-ОН, -(C₁₋₅алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO- (C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-ОН, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Более предпочтительно, -Yc₂-Rc₂ представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅

галогеналкил), -COO- циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(W-гетероциклоалкил), -NHCO- (C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅

алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅

галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Еще более предпочтительно -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), необязательно замещенный (предпочтительно N-замещенный) -CO(C₁₋₅алкилом), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅алкилом) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом). Наиболее предпочтительно - Y_{C2}-R_{C2} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по другому атому N, чем тот, который присоединен к кольцевой системе, проиллюстрированной в формуле (I)), -CON(C₁₋₅ АЛКИЛ)(C₁₋₅ АЛКИЛОМ), предпочтительно -CON(CH₃)₂.

Предпочтительно, если -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой гетероциклоалкенил, -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой оксациклогексенил или азациклогексенил, причем гетероциклоалкенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅алкил, C₁₋₅галогеналкил, O(C₁₋₅алкил), -O(C₁₋₅галогеналкил), SH, S(C₁₅алкил), S(O)(C₁₅алкил), S(O)₂(C₁₅алкил), S(O)(NH)(C₁₅алкил), S(O)(N(C₁₅алкил))(C₁₅алкил), -N=S(O)(C₁₅алкил)(C₁₅алкил), -S(C₁₋₅галогеналкил), NH₂,NH(C₁₋₅алкил),-NH(C₁₋₅галогеналкил),N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅галогеналкил)(C₁₋₅алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅алкил), -CO(C₁₋₅галогеналкил), -CO-циклоалкил, COO(C₁₋₅алкил), -COO(C₁₋₅галогеналкил), -COO-циклоалкил, CONH₂,CONH(C₁₋

5алкил), CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)-CO-(C₁₋₅алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅алкил), NHCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)CONH₂, N(C₁₋₅алкил)CONH-(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅алкил), -OCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), NHCOO(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)COO-(C₁₋₅алкил), -P(O)(C₁₋₅алкил)(C₁₅алкил), -P(O)(O(C₁₋₅алкил))(O(C₁₅алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅алкил))(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-CN, -(C₁₋₅алкилен)OH, -(C₁₋₅алкилен)O(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-O(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)SH, -(C₁₋₅алкилен)S(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-S(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)₂(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)(NH)(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)(N(C₁₅алкил))(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-P(O)(C₁₋₅алкил)(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅алкил))(O(C₁₅алкил)), -(C₁₋₅алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅алкил))(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)NH₂, -(C₁₋₅алкилен)NH(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-NH(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)(*N*-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅галогеналкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-CO(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-CO(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅алкилен)CONH₂, -(C₁₋₅алкилен)CONH(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)CO-(*N*-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅алкилен)NHCO-(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)-CO-(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)NHCONH₂, -(C₁₋₅алкилен)NHCONH-(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)NHCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)CONH₂, -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)CONH-(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅алкилен)-OCONH-(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-OCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)NHCOO(C₁₋₅алкил) и -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)COO-(C₁₋₅алкил), предпочтительно выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅алкил, C₁₋₅галогеналкил, O(C₁₋₅алкил), -O(C₁₋₅галогеналкил), SH, S(C₁₅алкил), S(O)(C₁₅алкил), S(O)₂(C₁₅алкил), S(O)(NH)(C₁₅алкил), S(O)(N(C₁₅алкил))(C₁₅алкил), -N=S(O)(C₁₅алкил)(C₁₅алкил), -S(C₁₋₅галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅алкил), -NH(C₁₋₅галогеналкил), N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅галогеналкил)(C₁₋₅алкил), -(*N*-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅алкил), COO(C₁₋₅алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅алкил), CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)-CO-(C₁₋₅алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅алкил), NHCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)CONH₂, N(C₁₋₅алкил)CONH-(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅алкил), -OCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), NHCOO(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)COO-(C₁₋₅алкил), -P(O)(C₁₋₅алкил)(C₁₅алкил), -P(O)(O(C₁₋₅алкил))(O(C₁₅алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅алкил))(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-CN, -(C₁₋₅алкилен)OH, -(C₁₋₅алкилен)O(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-O(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)SH, -(C₁₋

5алкилен)S(C₁₅алкил), -(C₁-5алкилен)- S(C₁-5галогеналкил), -(C₁-5алкилен)S(O)(C₁₅алкил), -(C₁-5алкилен)S(O)₂(C₁₅алкил), -(C₁-5алкилен)S(O)(NH)(C₁₅алкил), -(C₁-5алкилен)S(O)(N(C₁₅алкил))(C₁₅алкил), -(C₁-5алкилен)-P(O)(C₁-5алкил)(C₁₅алкил), -(C₁-5алкилен)-P(O)(O(C₁-5алкил))(O(C₁₅алкил)), -(C₁-5алкилен)-P(O)(O(C₁-5алкил))(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)NH₂, -(C₁-5алкилен)NH(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-NH(C₁-5галогеналкил), -(C₁-5алкилен)N(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)N(C₁-5алкил)(C₁-5галогеналкил), -(C₁-5алкилен)(W-гетероциклоалкил), -(C₁-5алкилен)N(C₁-5галогеналкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-CO(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)CONH₂, -(C₁-5алкилен)CONH(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)CON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁-5алкилен)NHCO-(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)N(C₁-5алкил)-CO-(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)NHCONH₂, -(C₁-5алкилен)NHCONH-(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)NHCON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)N(C₁-5алкил)CONH₂, -(C₁-5алкилен)N(C₁-5алкил)CONH-(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)N(C₁-5алкил)CON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-OCONH₂, -(C₁-5алкилен)-OCONH-(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-OCON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)NHCOO(C₁-5алкил) и -(C₁-5алкилен)N(C₁-5алкил)COO-(C₁-5алкил), более предпочтительно выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁-5алкил, C₁-5галогеналкил, -O(C₁-5алкил), -O(C₁-5галогеналкил), -SH, -S(C₁-5алкил), -S(O)(C₁-5алкил), -S(O)₂(C₁-5алкил), -S(O)(NH)(C₁-5алкил), -S(O)(N(C₁-5алкил))(C₁-5алкил), -N=S(O)(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -S(C₁-5галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁-5алкил), -NH(C₁-5галогеналкил), -N(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -N(C₁-5галогеналкил)(C₁-5алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁-5алкил), -CONH₂, -CONH(C₁-5алкил), -CON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁-5алкил), -N(C₁-5алкил)-CO-(C₁-5алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁-5алкил), -NHCON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -N(C₁-5алкил)CONH₂, -N(C₁-5алкил)CONH-(C₁-5алкил), -N(C₁-5алкил)CON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -P(O)(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -P(O)(O(C₁-5алкил))(O(C₁-5алкил)) -P(O)(O(C₁-5алкил))(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-CN, -(C₁-5алкилен)-OH, -(C₁-5алкилен)-O(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-O(C₁-5галогеналкил), -(C₁-5алкилен)-SH, -(C₁-5алкилен)-S(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-S(C₁-5галогеналкил), -(C₁-5алкилен)-S(O)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-S(O)₂(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-S(O)(NH)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-S(O)(N(C₁-5алкил))(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-P(O)(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-P(O)(O(C₁-5алкил))(O(C₁-5алкил)), -(C₁-5алкилен)-P(O)(O(C₁-5алкил))(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-NH₂, -(C₁-5алкилен)-NH(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-NH(C₁-5галогеналкил), -(C₁-5алкилен)-N(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-N(C₁-5алкил)(C₁-5галогеналкил), -(C₁-5алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁-5алкилен)-N(C₁-5галогеналкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-CO(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-CONH₂, -(C₁-5алкилен)-CONH(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-CON(C₁-5алкил)(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁-5алкилен)-NHCO-(C₁-5алкил), -(C₁-5алкилен)-N(C₁-

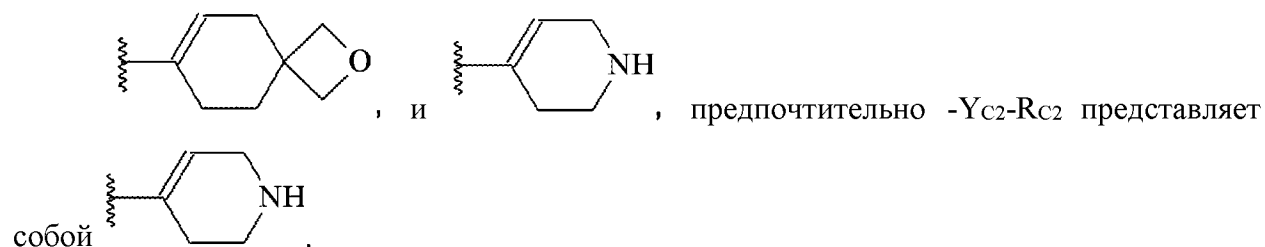
5алкил)-CO- (C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-NHCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-N(C₁₋₅алкил)CONH₂, -(C₁₋₅алкилен)-N(C₁₋₅алкил)CONH-(C₁₋₅алкил) и -(C₁₋₅алкилен)-N(C₁₋₅алкил)CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), предпочтительно выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅алкил, C₁₋₅галогеналкил, -O(C₁₋₅алкил), -O(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)-OH, -(C₁₋₅алкилен)-O(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-O(C₁₋₅галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅алкил), -S(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)-SH, -(C₁₋₅алкилен)-S(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-S(C₁₋₅галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅алкил), -NH(C₁₋₅галогеналкил), -N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -N(C₁₋₅галогеналкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅алкилен)-NH(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-NH(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)-N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-N(C₁₋₅галогеналкил)(C₁₋₅алкил), -CO(C₁₋₅алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅алкил) и -CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), более предпочтительно выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅алкил, C₁₋₅галогеналкил, -O(C₁₋₅алкил), -O(C₁₋₅галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅алкил), -S(C₁₋₅галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅алкил), -NH(C₁₋₅галогеналкил), -N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -N(C₁₋₅галогеналкил)(C₁₋₅алкил), -CO(C₁₋₅алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅алкил) и -CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил). Более предпочтительно, -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой азациклогексенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅алкил, C₁₋₅галогеналкил, O(C₁₋₅алкил), -O(C₁₋₅галогеналкил), SH, S(C₁₅алкил), S(O)(C₁₅алкил), S(O)₂(C₁₅алкил), S(O)(NH)(C₁₅алкил), S(O)(N(C₁₅алкил))(C₁₅алкил), -N=S(O)(C₁₅алкил)(C₁₅алкил), -S(C₁₋₅галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅алкил), -NH(C₁₋₅галогеналкил), N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅галогеналкил)(C₁₋₅алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅алкил), -CO(C₁₋₅галогеналкил), -CO-циклоалкил, COO(C₁₋₅алкил), -COO(C₁₋₅галогеналкил), -COO-циклоалкил, CONH₂, CONH(C₁₋₅алкил), CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)-CO-(C₁₋₅алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅алкил), NHCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)CONH₂, N(C₁₋₅алкил)CONH-(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)CON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅алкил), -OCON(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), NHCOO(C₁₋₅алкил), N(C₁₋₅алкил)COO-(C₁₋₅алкил), -P(O)(C₁₋₅алкил)(C₁₅алкил), -P(O)(O(C₁₋₅алкил))(O(C₁₅алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅алкил))(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-CN, -(C₁₋₅алкилен)OH, -(C₁₋₅алкилен)O(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-O(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)SH, -(C₁₋₅алкилен)S(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-S(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)₂(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)(NH)(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)S(O)(N(C₁₅алкил))(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-P(O)(C₁₋₅алкил)(C₁₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅алкил))(O(C₁₅алкил)), -(C₁₋₅алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅алкил))(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)NH₂, -(C₁₋₅алкилен)NH(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)-NH(C₁₋₅галогеналкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋₅алкил)(C₁₋₅алкил), -(C₁₋₅алкилен)N(C₁₋

5 алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₅ алкил), S(O)(C₁₅ алкил), S(O)₂(C₁₅ алкил), S(O)(NH)(C₁₅ алкил), S(O)(N(C₁₅ алкил))(C₁₅ алкил), -N=S(O)(C₁₅ алкил)(C₁₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), COO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), NHCOO(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)OH, -(C₁₋₅ алкилен)O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)SH, -(C₁₋₅ алкилен)S(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)S(O)(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)S(O)₂(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)S(O)(NH)(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)S(O)(N(C₁₅ алкил))(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅

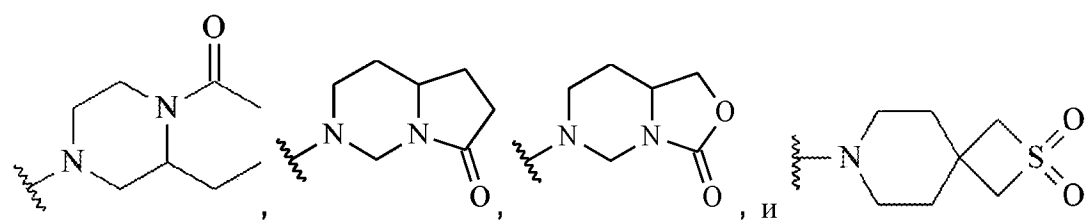
ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Еще более предпочтительно, -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой азациклогексенил, замещенный (предпочтительно N-замещенный) -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом), предпочтительно -CON(CH₃)₂. Предпочтительно, азациклогексенил, упомянутый в данном документе, представляет собой 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

В другом предпочтительном варианте осуществления, если -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой гетероциклоалкил, -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил, 2-оксаспиро[3.5]нон-7-ил, 2-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 9-окса-3-азаспиро[5.5]ундец-3-ил, 2-оксаб-азаспиро[3.4]окт-6-ил, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нон-7-ил, 1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 6-окса-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил, 7-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-3-ил, 8-окса-3-азабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нон-6-ил, 7-оксо-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 3-пирролино[3,4-с]пирозол-2-ил, 3,6-дизабицикло[3.1.1]гепт-3-ил или 2,7-дiazаспиро[3.5]нон-7-ил.

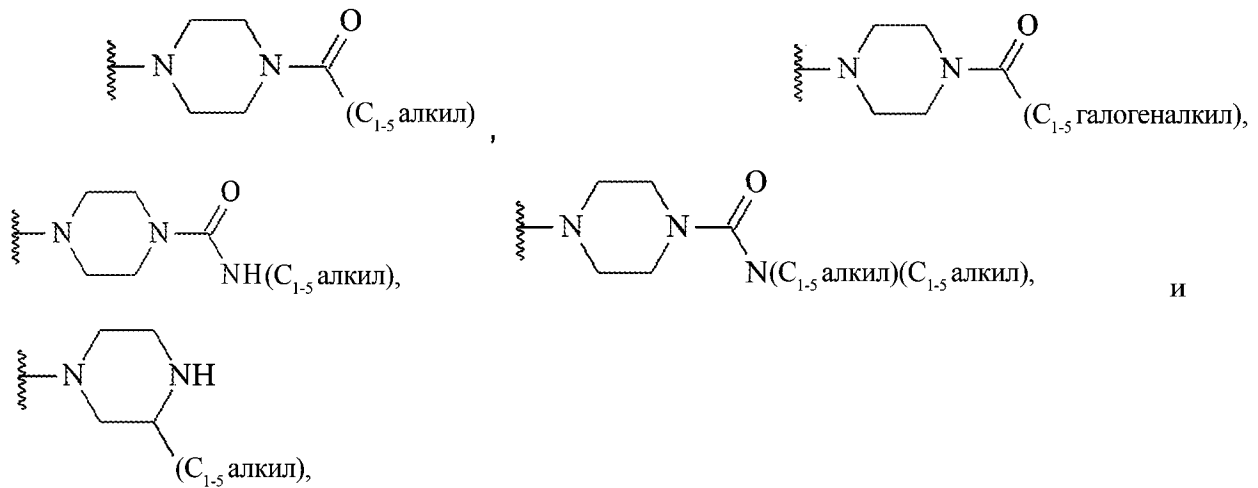
В одном конкретном варианте осуществления -Y_{C2}-R_{C2} выбран из:



В одном конкретном варианте осуществления -Y_{C2}-R_{C2} выбран из:



В одном конкретном варианте осуществления -Y_{C2}-R_{C2} выбран из:



X₄ представляет собой N или C-R_{C4}.

R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил), -CO(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ галогеналкил), -S(C₁₋₆ галогеналкил), -NH(C₁₋₆ галогеналкил), -N(C₁₋₆ галогеналкил), -CO(C₁₋₆ галогеналкил), -(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил и -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, предпочтительно выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил), -CO(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ галогеналкил), -S(C₁₋₆ галогеналкил), -NH(C₁₋₆ галогеналкил), -N(C₁₋₆ галогеналкил)₂, -CO(C₁₋₆ галогеналкил), -(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил и -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил. Указанный алкил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅

алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно указанный алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких

групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

Предпочтительно R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкил, -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, предпочтительно выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкил, -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил. Указанный алкил или алкинил (предпочтительно указанный алкил) необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅

галогеналкил), $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$.

Дальше предпочтительно, R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-NH-C_{1-6}$ алкил и C_{1-6} галогеналкил, более предпочтительно R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-2} алкил и C_{2-3} алкинил, еще более предпочтительно R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген и C_{1-2} алкил, еще более предпочтительно R_{C4} представляет собой водород или галоген.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления R_{C4} выбран из группы, такой как $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкенил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкенил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -арил и $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероарил, предпочтительно выбран из группы, такой как $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -арил и $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероарил. Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CN$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})$

алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Более предпочтительно, R_{C4} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, предпочтительно выбран из группы, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил. Указанный циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Еще более предпочтительно, R_{C4} выбран из группы, такой, как гетероциклоалкил и гетероарил. Указанный гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления, R_{C4} выбран из группы, такой как -CH₂-циклоалкил, -CH₂-циклоалкенил, -CH₂-гетероциклоалкил, -CH₂-гетероциклоалкенил, -CH₂-арил и -CH₂-гетероарил, предпочтительно выбран из группы, такой как -CH₂-циклоалкил, -CH₂-гетероциклоалкил, -CH₂-арил и -CH₂-гетероарил. Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -

алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

Если R_{C4} представляет собой гетероциклоалкил, R_{C4} предпочтительно представляет собой морфолинил, 1,1-диоксотиморфолинил, азетинил, пирролидинил, пиперидинил, 6-оксо-1,6-дигидропиперидинил или пиперазинил, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Более предпочтительно, R_{C4} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Еще более предпочтительно, R_{C4} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), необязательно замещенный (предпочтительно N-замещенный) -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкилом) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом). Наиболее предпочтительно R_{C4} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по другому атому N, чем тот, который присоединен к

кольцевой системе, проиллюстрированной в формуле (I), $-\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкилом})$, предпочтительно $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

Если $\text{R}_{\text{C}4}$ представляет собой гетероциклоалкенил, $\text{R}_{\text{C}4}$ представляет собой оксациклогексенил или азациклогексенил, предпочтительно $\text{R}_{\text{C}4}$ представляет собой азациклогексенил, причем гетероциклоалкенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CO-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-\text{NHCO-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{-CO-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONH-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NHCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CN}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-OH}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-O}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-SH}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CONH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO-}(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCO-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{-CO-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCONH-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH-}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и $-\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$.

В альтернативном варианте осуществления, где $\text{R}_{\text{C}4}$ представляет собой гетероциклоалкил, $\text{R}_{\text{C}4}$ предпочтительно представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил, 2-оксаспиро[3.5]нон-7-ил, 2-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 9-окса-3-азаспиро[5.5]ундец-3-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]окт-6-ил, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нон-7-ил, 1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 6-окса-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил, 7-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-3-ил, 8-окса-3-азабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 2-окса-6-

азаспиро[3.5]нон-6-ил, 7-оксо-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 3-пирролино[3,4-с]пиразол-2-ил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил или 2,7-дiazаспиро[3.5]нон-7-ил.

Предпочтительно, если X_2 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, X_4 представляет собой C- R_{C4} , где R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-6} алкил, -O(C_{1-6} алкил), -S(C_{1-6} алкил), -NH(C_{1-6} алкил) и C_{1-6} галогеналкил. Более предпочтительно, если X_2 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, X_4 представляет собой C- R_{C4} где R_{C4} выбран из группы, такой как водород или галоген.

Кроме того, предпочтительно, если X_4 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, X_2 не содержит ни одну из групп, таких как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил.

Дополнительно предпочтительно, если X_2 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, а X_4 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, затем R_{C4} и - Y_{C2} - R_{C2} вместе включают не более, чем 12 неводородных атомов, предпочтительно не более 10 неводородных атомов.

X_5 представляет собой N или C- R_{C5} , предпочтительно не более, чем один из X_4 и X_5 представляет собой N. В определенных предпочтительных вариантах осуществления, X_4 представляет собой N, а X_5 представляет собой C- R_{C5} , предпочтительно X_4 представляет собой N, а X_5 представляет собой CH. В определенных предпочтительных вариантах осуществления, X_4 представляет собой C- R_{C4} , а X_5 представляет собой N, предпочтительно X_4 представляет собой CH, а X_5 представляет собой N. В определенных предпочтительных вариантах осуществления, X_4 представляет собой C- R_{C4} , а X_5 представляет собой C- R_{C5} . В определенных предпочтительных вариантах осуществления X_4 представляет собой CH, а X_5 представляет собой CH.

R_{C5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-6} алкил, -O(C_{1-6} алкил), -S(C_{1-6} алкил), -NH(C_{1-6} алкил), -N(C_{1-6} алкил) C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил. Предпочтительно, R_{C5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-3} алкил, -O(C_{1-3} алкил), -S(C_{1-3} алкил), -NH(C_{1-3} алкил) и C_{1-3} галогеналкил. Более предпочтительно, R_{C5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-3} алкил и C_{1-3} галогеналкил.

R_4 представляет собой Y_{R5} - R_{R5} .

Y_{R5} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-4} алкилен, C_{2-4} алкенилен и C_{2-4} алкинилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, -O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), -SH, -S(C_{1-5} алкил), -SO(C_{1-5} алкил), -SO₂(C_{1-5} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), -SO(C_{1-5} галогеналкил), -SO₂(C_{1-5} галогеналкил), -NH₂, -NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), -

$N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$ и далее при этом каждый из одного или более сегментов $-CH_2-$, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как $-O-$, $NH-$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})-$, $CO-$, $-COO-$, $S-$, $-SO-$ и SO_2- , предпочтительно выбранной из $-O-$, $NH-$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})-$, $CO-$, $S-$, $-SO-$ и SO_2- . Предпочтительно Y_{R5} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-2} алкилен, $-CO-(C_{1-2} \text{ алкилен})-$, $-(C_{1-2} \text{ алкилен})-CO-$, $-CONH-(C_{1-2} \text{ алкилен})-$, $-(C_{1-2} \text{ алкилен})-CONH-$, $-NHCO-(C_{1-2} \text{ алкилен})-$, $-(C_{1-2} \text{ алкилен})-NHCO-$, $-NH-(C_{1-2} \text{ алкилен})-$, $-(C_{1-2} \text{ алкилен})-NH-$, $-O-(C_{1-2} \text{ алкилен})-$, $-(C_{1-2} \text{ алкилен})-O-$, $SO_2-(C_{1-2} \text{ алкилен})-$, $-(C_{1-2} \text{ алкилен})SO_2-$, $-CONH-$, $CON(C_{1-5} \text{ алкил})-$, $-NHCO-$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CO-$, $-NH-$, $-O-$, $-CO-$, $-COO-$ и $-SO_2-$. C_{1-2} алкилен в данном документе предпочтительно представляет собой группу $-CH_2-$.

R_{R5} выбран из группы, такой как C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил, предпочтительно выбран из группы, такой как C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Предпочтительно R_{R5} выбран из группы, такой, как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Более предпочтительно, R_{R5} выбран из группы, такой как гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Еще более предпочтительно, R_{R5} выбран из группы, такой как арил и гетероарил. Более предпочтительно, R_{R5} представляет собой гетероарил. Указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, NH_2 , $NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $CONH_2$, $CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$. Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-C_{1-5} \text{ алкил}$, $-C_{1-5} \text{ галогеналкил}$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5}$

алкилен)-NHCO- гетероциклоалкенил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероциклоалкенил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероциклоалкенил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)- гетероциклоалкенил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-гетероциклоалкенил, -CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO- гетероциклоалкенил, -NH-гетероциклоалкенил, -O-гетероциклоалкенил, -CO-гетероциклоалкенил, SO₂-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₂ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-арил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, SO₂-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероарил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂- гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и SO₂-гетероарил, предпочтительно выбран из группы, такой как -(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-циклоалкил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-циклоалкил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-циклоалкил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-циклоалкил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-циклоалкил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-циклоалкил, -CONH-циклоалкил, -NHCO-циклоалкил, -NH-циклоалкил, -O-циклоалкил, -CO-циклоалкил, SO₂-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH- гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероциклоалкил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂- гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O- гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)- арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-арил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, SO₂-арил, -

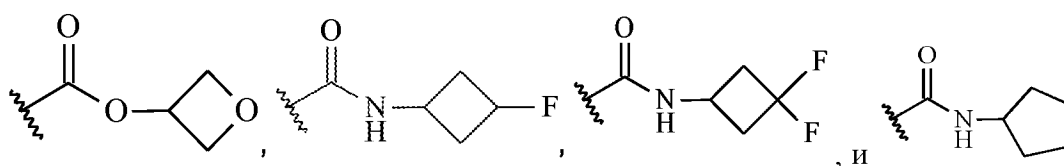
(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероарил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и SO₂-гетероарил. Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -C₁₋₅ алкил, -C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -SO(C₁₋₅ алкил), -SO₂(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -SO(C₁₋₅ галогеналкил), -SO₂(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₅ галогеналкил), SH, S(C₁₅ алкил), S(C₁₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Более предпочтительно, R₄ выбран из группы, такой как -(C₀₋₂ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-арил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, SO₂-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероарил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и SO₂-гетероарил, причем указанный арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -C₁₋₅ алкил, -C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -SO(C₁₋₅ алкил), -SO₂(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -SO(C₁₋₅ галогеналкил), -SO₂(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₅ галогеналкил), SH, S(C₁₅ алкил), S(C₁₅ галогеналкил),

NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $\text{NH}(\text{C}_{15}$ галогеналкил), $\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $\text{N}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_{1-5}$ алкил) и $\text{CON}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).

В определенных вариантах осуществления, R_4 выбран из группы, такой как $-(\text{C}_{0-2}$ алкилен)-CO-циклоалкил, предпочтительно -CO- циклогексил, и $-(\text{C}_{0-2}$ алкилен)-CO-арил, предпочтительно -CO-фенил.

В определенных вариантах осуществления R_4 выбран из группы, такой как -COO-(C_{1-5} алкил) или -CONH-(C_{1-5} алкил).

В одном конкретном варианте осуществления R_4 выбран из группы, такой как:

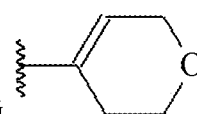


Предпочтительно, Y_{R5} представляет собой ковалентную связь. Поэтому R_4 предпочтительно выбран из группы, такой как C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил, более предпочтительно выбран из группы, такой как C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Более предпочтительно, R_4 выбран из группы, такой как циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил. Более предпочтительно, R_4 выбран из такого, как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил. Еще более предпочтительно, R_4 выбран из группы, такой, как арил и гетероарил. Более предпочтительно, R_4 представляет собой гетероарил. Указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), SH, -S(C_{1-5} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), -NH₂, -NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), -N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -CONH₂, -CONH(C_{1-5} алкил) и -CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил). Указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -C₁₋₅ алкил, -C₁₋₅ галогеналкил, -O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), -SH, -S(C_{1-5} алкил), -SO(C_{1-5} алкил), -SO₂(C_{1-5} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), -SO(C_{1-5} галогеналкил), -SO₂(C_{1-5} галогеналкил), -NH₂, -NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), -N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -CONH₂, -CONH(C_{1-5} алкил) и -CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), -SH, -S(C_{1-5} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), -NH₂, -NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), -N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5}

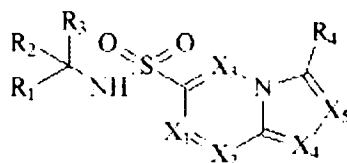
алкил), $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$.

Предпочтительно R_4 представляет собой пятичленный гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, $-C_{1-5} \text{ алкил}$, $-C_{1-5} \text{ галогеналкил}$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, $C_{1-5} \text{ алкил}$, $C_{1-5} \text{ галогеналкил}$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$. Указанный пятичленный гетероарил предпочтительно выбран из такого, как имидазолил, изоксазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил. Более предпочтительно, указанный пятичленный гетероарил представляет собой 1,2,4-тиадиазолил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, $-C_{1-5} \text{ алкил}$, $-C_{1-5} \text{ галогеналкил}$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SO_2(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, $C_{1-5} \text{ алкил}$, $C_{1-5} \text{ галогеналкил}$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} алкилом, C_{1-5} галогеналкилом, $-O(C_{1-5} \text{ алкилом})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкилом})$, более предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} алкилом, C_{1-5} галогеналкилом, еще более предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} галогеналкилом, предпочтительно выбранный из групп, таких как $-CH_2F$, $-CHF_2$ и CF_3 , наиболее предпочтительно необязательно замещенный $-CHF_2$.

В одном конкретном варианте осуществления, R_4 представляет собой



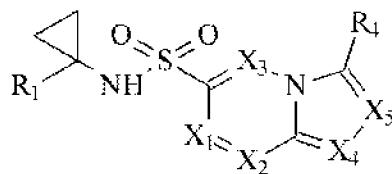
Предпочтительно, данное изобретение относится к соединению формулы (I), где W представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2-$. Таким образом, в другом варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I):



(Ia)

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ia) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

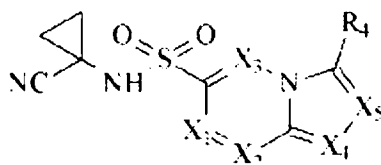
В одном предпочтительном варианте осуществления R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, предпочтительно, соединение формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (Ib):



(Ib)

R_1 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ib) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2}) алкил, (C_2) алкенил, (C_2) алкинил, (C_{1-2}) галогеналкил $-(\text{C}_{1-2}$ алкилен)-ОН и $-(\text{C}_{1-2}$ алкилен)-О- $(\text{C}_{1-2}$ алкил); Предпочтительно, R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2}) алкил, (C_2) алкенил, (C_2) алкинил и (C_{1-2}) галогеналкил. Более предпочтительно, R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как циано, (C_{1-2}) галогеналкил и (C_{1-2}) алкил, предпочтительно циано, фторметил и метил. Более предпочтительно, R_1 представляет собой циано. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (Ic):

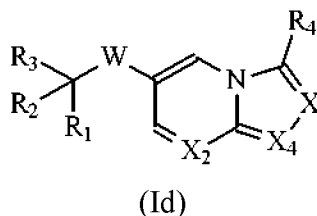


(Ic)

R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ic) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

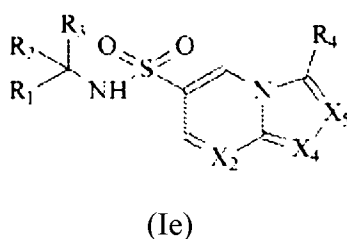
В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (I) или соединение формулы (Ia), или соединение формулы (Ib), где R_1 представляет собой метил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой метил. В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (I) или соединение формулы (Ia), или соединение формулы (Ib), где R_1 представляет собой фторметил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой фторметил.

Предпочтительно, в пределах объема данного изобретения, каждый X_1 и X_3 представляет собой CH. Таким образом, предпочтительно соединение формулы (I) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Id):



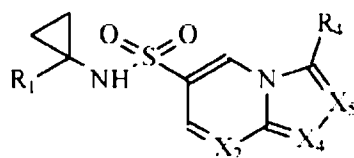
W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_2 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Id) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Предпочтительно, данное изобретение относится к соединению формулы (I), где W представляет собой $-NHS(O)_2-$. Таким образом, в другом варианте осуществления, соединение формулы (Id) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ie):



R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_2 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ie) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В одном предпочтительном варианте осуществления R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, предпочтительно, соединение формулы (Ie) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (If):

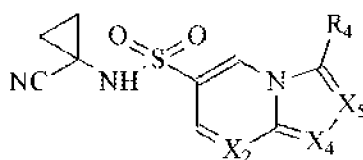


(If)

R₁, R₄, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (If) определен, как определено в данном документе выше для соединения формулы (I) по данному изобретению.

В пределах объема данного изобретения, R₁ предпочтительно выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил и (C₁₋₂)галогеналкил. Более предпочтительно, R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как циано, (C₁₋₂)галогеналкил и (C₁₋₂)алкил, предпочтительно циано, фторметил и метил. Более предпочтительно, R₁ представляет собой циано.

Таким образом предпочтительно, соединение формулы (If) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ig):

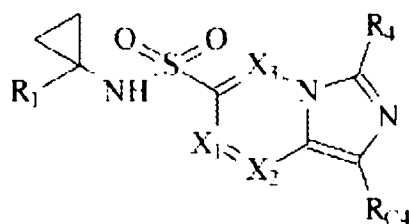


(Ig)

R₄, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ig) такие, как определено выше для соединения формулы (I) по данному изобретению.

В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (Id) или соединение формулы (Ie), или соединение формулы (If), где R₁ представляет собой метил также включен в данное изобретение. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой метил. В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (Id) или соединение формулы (Ie), или соединение формулы (If), где R₁ представляет собой фторметил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой фторметил.

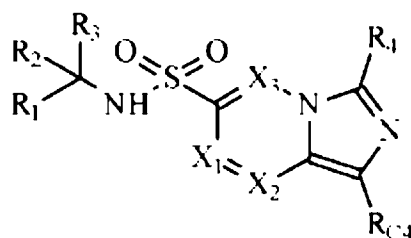
В рамках данного изобретения, X₄ представляет собой N или C- R_{C4}, а X₅ представляет собой N или C- R_{C5}. Кроме того, как определено выше, предпочтительно не более одного из X₄ и X₅ представляет собой N. В определенных вариантах осуществления по данному изобретению, X₅ представляет собой N. Поэтому если X₅ представляет собой N, предпочтительно X₄ представляет собой C- R_{C4}. Таким образом в определенных предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ih):



(Ih)

W, R_{C4}, R₁, R₂, R_S, R₄, X₁, X₂ и X₃ в соединении формулы (Ih) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

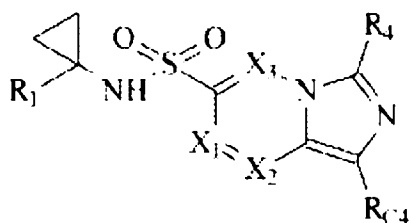
Предпочтительно, в пределах объема данного изобретения W представляет собой -NHS(O)₂-. Таким образом, предпочтительно, соединение формулы (I) или соединение формулы (Ia) или соединение формулы (Ih) представляет собой соединение формулы (Ii):



(Ii)

R_{C4}, R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂ и X₃ в соединении формулы (Ii) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В одном предпочтительном варианте осуществления R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, предпочтительно, соединение формулы (Ii) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ij):



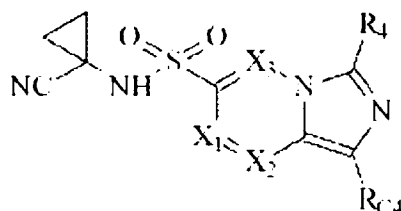
(Ij)

R_{C4}, R₁, R₄, X₁, X₂ и X₃ в соединении формулы (Ij) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В пределах объема данного изобретения, предпочтительно R₁ представляет собой водород, хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил и (C₁₋₂)галогеналкил. Более предпочтительно, R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как

циано, (C₁₋₂)галогеналкил и (C₁₋₂)алкил, предпочтительно циано, фторметил и метил. Более предпочтительно, R₁ представляет собой циано.

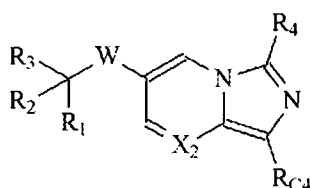
Таким образом, предпочтительно в пределах объема данного изобретения соединение формулы (I) или соединение формулы (Ib), или соединение формулы (Ic), или соединение формулы (Ih), или соединение формулы (Ii), или соединение формулы (Ij) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ik):



(Ik)

R_{C4}, R₄, X₁, X₂ и X₃ в соединении формулы (Ik) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

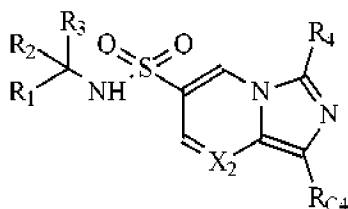
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) по данному изобретению каждый X₁ и X₃ представляет собой СН. Таким образом, предпочтительно соединение формулы (I) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (II):



(II)

W, R_{C4}, R₁, R₂, R₃, R₄ и X₂ в соединении формулы (II) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

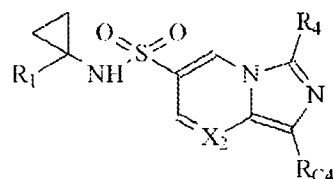
Предпочтительно, в пределах объема данного изобретения W представляет собой -NHS(O)₂-. Таким образом, предпочтительно, соединение формулы (II) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Im):



(Im)

R_{C4}, R₁, R₂, R₃, R₄ и X₂ в соединении формулы (II) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Предпочтительно, R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, предпочтительно, соединение формулы (Im) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (In):

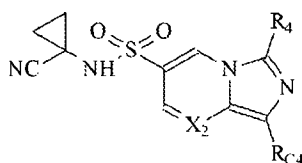


(In)

R_{C4}, R₁, R₄ и X₂ в соединении формулы (In) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В пределах объема данного изобретения, предпочтительно R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил и (C₁₋₂)галогеналкил. Более предпочтительно, R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как циано, (C₁₋₂)галогеналкил и (C₁₋₂)алкил, предпочтительно циано, фторметил и метил. Более предпочтительно, R₁ представляет собой циано.

Таким образом, предпочтительно в пределах объема данного изобретения соединение формулы (In) представляет собой соединение формулы (Io):



(Io)

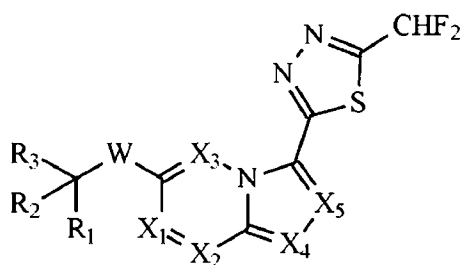
R_{C4}, R₄ и X₂ в соединении формулы (Io) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (II) или соединение формулы (Im), или соединение формулы (In), где R₁ представляет собой метил, который также включен в данное изобретение. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой метил. Альтернативно в пределах объема данного изобретения, соединение формулы (II) или соединение формулы (Im), или соединение формулы (In), где R₁ представляет собой фторметил, который также включен в данное изобретение. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой фторметил.

В одном варианте осуществления в соединении формулы (I) по данному изобретению R₄ выбран из группы, такой как арил и гетероарил. Более предпочтительно, R₄ представляет собой гетероарил. Указанный арил или гетероарил необязательно замещен

одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Предпочтительно, R₄ представляет собой пятичленный гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Указанный пятичленный гетероарил предпочтительно выбран из такого, как имидазолил, изоксазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил. Более предпочтительно, указанный пятичленный гетероарил представляет собой 1,2,4-тиадиазолил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно необязательно замещенный C₁₋₅ алкилом, C₁₋₅ галогеналкилом, -O(C₁₋₅ алкилом), -SH, -S(C₁₋₅ алкилом), более предпочтительно необязательно замещенный C₁₋₅ алкилом, C₁₋₅ галогеналкилом, еще более предпочтительно необязательно замещенный C₁₋₅ галогеналкилом, предпочтительно выбранным из группы, такой как -CH₂F, -CHF₂ и CF₃, наиболее предпочтительно необязательно замещенный -CHF₂.

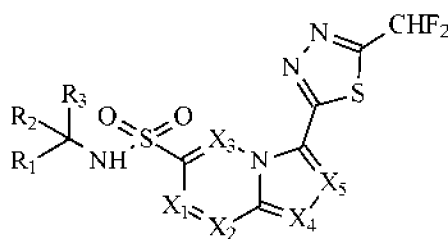
Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ip):



(Ip)

W, R₁, R₂, R₃, X₁, X₂, X₃, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ip) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

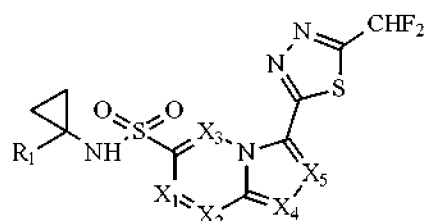
Предпочтительно W представляет собой $-NHS(O)_2-$. Таким образом в пределах объема данного изобретения соединение формулы (Ip) представляет собой соединение формулы (I):



(Iq)

R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Io) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (Iq) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ir):

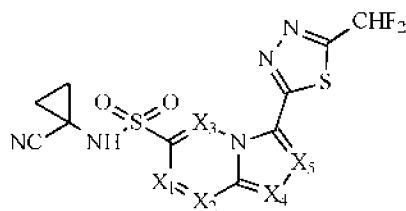


(Ir)

R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ir) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Дополнительно предпочтительно, R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2}) алкил, (C_2) алкенил, (C_2) алкинил и (C_{1-2}) галогеналкил. Предпочтительно, R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как циано, (C_{1-2}) галогеналкил и (C_{1-2}) алкил, предпочтительно циано, фторметил и метил. Более предпочтительно, R_1 представляет собой циано.

Таким образом, предпочтительно в пределах объема данного изобретения соединение формулы (Ir) представляет собой соединение формулы (Is):



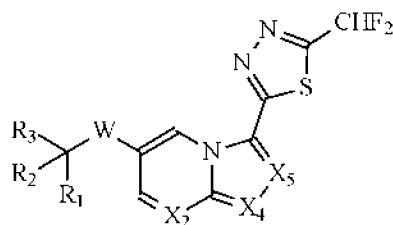
(Is)

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ir) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Следует отметить, что в рамках данного изобретения, соединение формулы (Ip) или соединение формулы (Iq) или соединение формулы (Ir), где R₁ также включен метил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой метил. Дополнительно следует отметить, что альтернативно в рамках данного изобретения представлено соединение формулы (Ip) или соединение формулы (Iq) или соединение формулы (Ir), где R₁ также включен фторметил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой фторметил.

Дополнительно предпочтительно в пределах объема данного изобретения предложены варианты осуществления, где каждый X₁ и X₃ представляет собой СН.

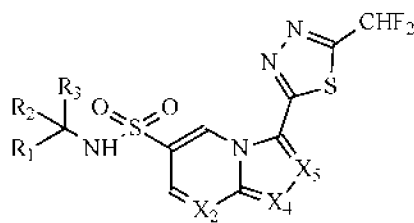
Таким образом, соединение формулы (Ip) по данному изобретению дополнительно относится к варианту осуществления, где соединении формулы (Ip) представляет собой соединение формулы (It):



(It)

W, R₁, R₂, R₃, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (It) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Предпочтительно, W представляет собой -NHS(O)₂-. Таким образом, далее в рамках данного изобретения, соединение формулы (Iq) по данному изобретению дополнительно относится к варианту осуществления, где соединение формулы (Iq) представляет собой соединение формулы (Iu),

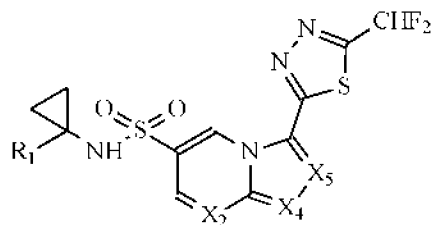


(Iu)

R₁, R₂, R₃, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iu) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Предпочтительно в соединении формулы (Iu) R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

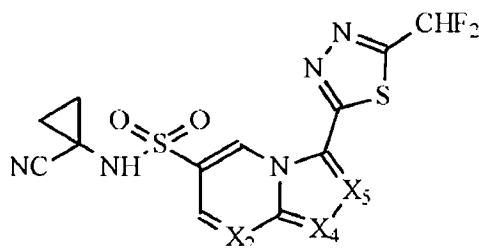
Таким образом, соединение формулы (Iv) по данному изобретению дополнительно охватывается данным изобретением, а также относится к варианту осуществления, в котором соединение формулы (Iv) представляет собой соединение формулы (Iv),



(Iv)

R_1 , X_2 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Iv) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Предпочтительно R_1 представляет собой циано, соединение формулы (Is) по данному изобретению дополнительно относится к варианту осуществления, в котором соединении формулы (Is) представляет собой соединение формулы (Iw)



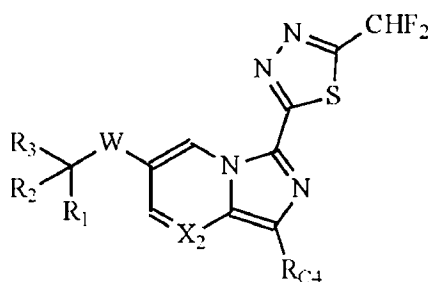
(Iw)

X_2 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Iw) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (It) или соединение формулы (Iu), или соединение формулы (Iv), где R_1 представляет собой метил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой метил. Альтернативно, в пределах объема данного изобретения, соединение формулы (It) или соединение формулы (Iu), или соединение формулы (Iv), где R_1 представляет собой фторметил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой фторметил.

В рамках данного изобретения, X_4 представляет собой N или C- R_{C4} и X_5 представляет собой N или C- R_{C5} . Кроме того, как определено выше, предпочтительно не более одного из X_4 и X_5 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления по данному изобретению, X_5 представляет собой N. Поэтому если X_5 представляет собой

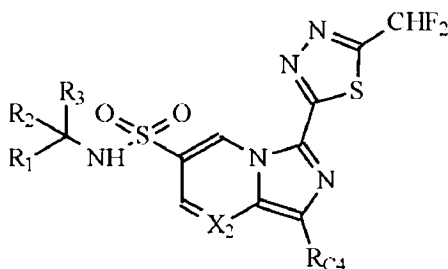
N, предпочтительно X₄ представляет собой C- R_{C4}. Таким образом, в определенных предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (It) представляет собой соединение формулы (Ix):



(Ix)

W, R_{C4}, R₁, R₂, R₃ и X₂ в соединении формулы (Ix) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

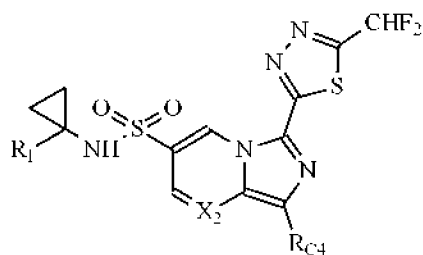
Далее соответственно предпочтительно в пределах объема данного изобретения W представляет собой -NHS(O)₂-, в определенных предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (Iu) представляет собой соединение формулы (Iy):



(Iy)

R_{C4}, R₁, R₂, R₃ и X₂ в соединении формулы (Iy) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

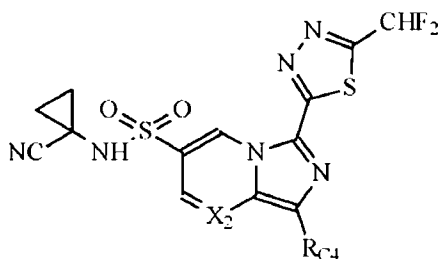
Предпочтительно R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, далее соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (Iv) представляет собой соединение формулы (Iz):



(Iz)

R_{C4}, R₁ и X₂ в соединении формулы (Iz) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В пределах объема данного изобретения, предпочтительно R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C₁₋₂)алкил, (C₂)алкенил, (C₂)алкинил и (C₁₋₂)галогеналкил. Более предпочтительно, R₁ выбран из группы, состоящей из такой, как циано, (C₁₋₂)галогеналкил и (C₁₋₂)алкил, предпочтительно циано, фторметил и метил. Более предпочтительно, R₁ представляет собой циано. Таким образом, далее соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (Iw) представляет собой соединение формулы (Iaa):



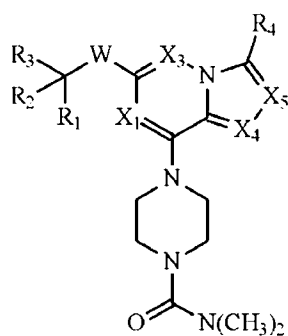
(Iaa)

R_{C4} и X₂ в соединении формулы (Iaa) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Тем не менее следует отметить, что в рамках данного изобретения представлено соединение формулы (Ix) или соединение формулы (Iy) или соединение формулы (Iz), где R₁ также включен метил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой метил. Дополнительно следует отметить, что альтернативно в рамках данного изобретения представлено соединение формулы (Ix) или соединение формулы (Iy) или соединение формулы (Iz), где R₁ также включен фторметил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой фторметил.

Предпочтительно в пределах объема данного изобретения X₂ представляет собой C-Y_{C2}-R_{C2}. Наиболее предпочтительно -Y_{C2}-R_{C2} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по другому атому N, чем тот, который присоединен к кольцевой системе, проиллюстрированной в формуле (I)), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом), предпочтительно -CON(CH₃)₂.

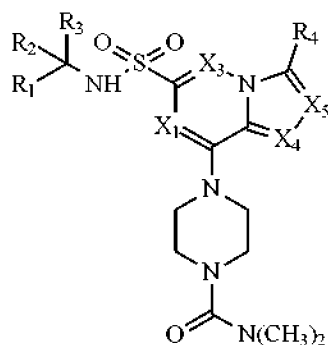
Таким образом, предпочтительно соединение формулы (I) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iab):



(Iab)

W, R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₃, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iab) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

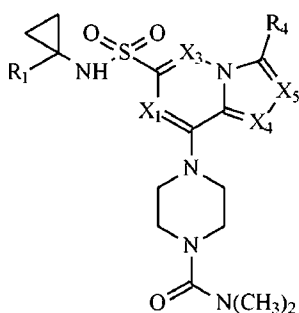
Предпочтительно W представляет собой -NHS(O)₂-. Соответственно, предпочтительно соединение формулы (Ia) по данному изобретению или соединение формулы (Iab) представляет собой соединение формулы (Iac):



(Iac)

R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₃, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iac) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

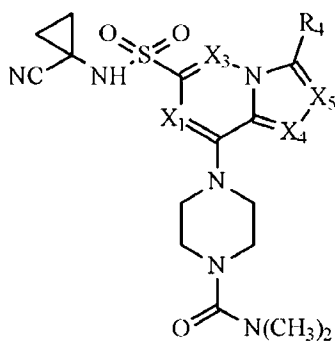
Предпочтительно, R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, соответственно, предпочтительно соединение формулы (Iac) или соединение формулы (Ib) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iad):



(Iad)

R₁, R₄, X₁, X₃, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iad) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Далее соответственно предпочтительно, R₁ представляет собой циано, поэтому предпочтительно соединение формулы (Ic) по данному изобретению или соединение формулы (Iad) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iae):



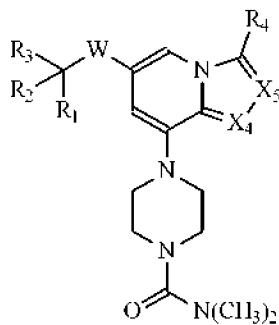
(Iae)

R₄, X₁, X₃, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iae) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Тем не менее следует отметить, что в рамках данного изобретения представлено соединение формулы (Iab) или соединение формулы (Iac) или соединение формулы (Iad), где R₁ также включен метил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой метил. Альтернативно, следует отметить, что в рамках данного изобретения представлено соединение формулы (Iab) или соединение формулы (Iac) или соединение формулы (Iad), где R₁ также включен фторметил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой фторметил.

Дополнительно предпочтительно в пределах объема данного изобретения предложены варианты осуществления, где каждый X₁ и X₃ представляет собой СН.

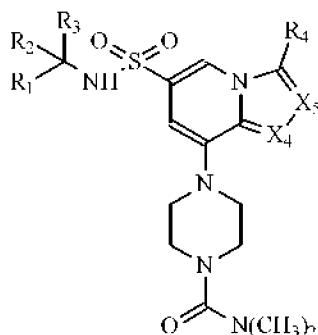
Таким образом, соответственно, соединение формулы (Iac) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iag):



(Iaf)

W, R₁, R₂, R₃, R₄, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iaf) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

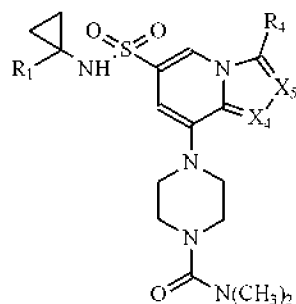
Предпочтительно W представляет собой -NHS(O)₂-. Далее соответственно соединение формулы (Iad) по данному изобретению или соединение формулы (Iaf) как определено по данному документу предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iag):



(Iag)

R₁, R₂, R₃, R₄, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iag) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

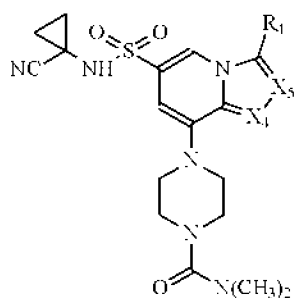
Предпочтительно, R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Далее соответственно соединение формулы (Iae) или соединение формулы (Iag) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iah):



(Iah)

R₁, R₄, X₄ и X₅ в соединении формулы (Iah) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Предпочтительно, R₁ представляет собой циано. Таким образом, и далее соответственно соединение формулы (Iaf) по данному изобретению или соединение формулы (Iah) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iai):



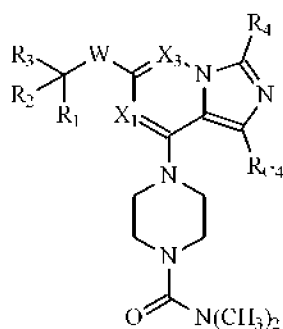
(Iaj)

R_4 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Iai) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (Iaf) или соединение формулы (Iag), или соединение формулы (Iah), где R_1 представляет собой метил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой метил. Альтернативно в пределах объема данного изобретения, соединение формулы (Iaf) или соединение формулы (Iag), или соединение формулы (Iah), где R_1 представляет собой фторметил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой фторметил.

Дополнительно в рамках данного изобретения, X_4 представляет собой N или C- R_{C4} и X_5 представляет собой N или C- R_{C5} . Кроме того, как определено выше, предпочтительно не более одного из X_4 и X_5 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления по данному изобретению, X_5 представляет собой N. Поэтому если X_5 представляет собой N, предпочтительно X_4 представляет собой C- R_{C4} .

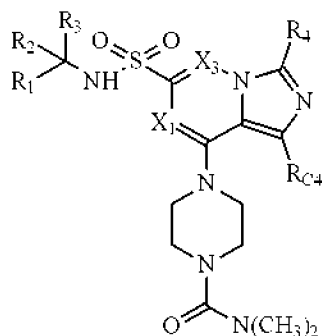
Таким образом, соответственно, соединение формулы (Iab) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iaj):



(Iaj)

W , R_{C4} , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 и X_3 в соединении формулы (Iaj) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

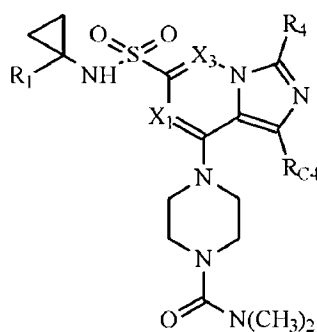
W предпочтительно представляет собой $-NHS(O)_2-$. Таким образом, далее соответственно, соединение формулы (Iac) или соединение формулы (Iaj) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iak):



(Iak)

RC_4 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 и X_3 в соединении формулы (Iak) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

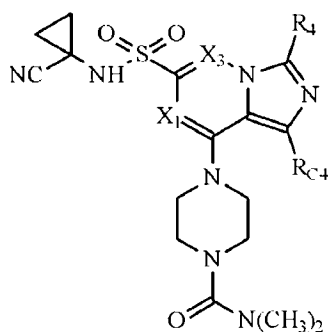
Как раскрыто в данном документе, предпочтительно R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Таким образом, далее соответственно, соединение формулы (Iad) или соединение формулы (Iak) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (IaL):



(IaL)

RC_4 , R_1 , R_4 , X_1 и X_3 в соединении формулы (IaL) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Дополнительно предпочтительно, R_1 представляет собой циано. Таким образом, далее соответственно, соединение формулы (Iae) или соединение формулы (IaL) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iam):

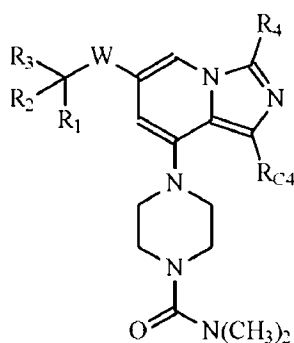


(Iam)

R_{C4} , R_4 , X_1 и X_3 в соединении формулы (Iam) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

В пределах объема данного изобретения, соединение формулы (Iaj) или соединение формулы (Iak), или соединение формулы (IaL), где R_1 представляет собой метил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой метил. Дополнительно в пределах объема данного изобретения, соединение формулы (Iaj) или соединение формулы (Iak), или соединение формулы (IaL), где R_1 представляет собой фторметил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R_1 представляет собой фторметил.

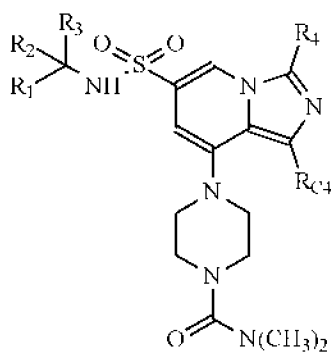
Далее соответственно соединение формулы (Iaf) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Ian):



(Ian)

W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_{C4} в соединении формулы (Ian) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

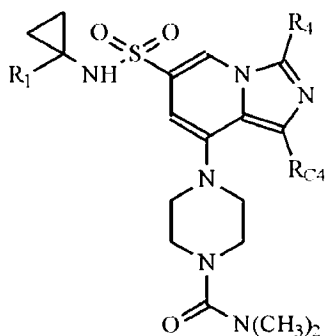
Далее соответственно соединение формулы (Iag) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Iao):



(Ia0)

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и $\text{R}_{\text{C}4}$ в соединении формулы (Ia0) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

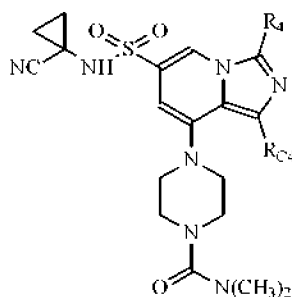
Далее соответственно соединение формулы (Ia0) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Ia1):



(Ia1)

R_1 , R_4 и $\text{R}_{\text{C}4}$ в соединении формулы (Ia1) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Далее соответственно соединение формулы (Ia1) по данному изобретению предпочтительно представляет собой соединение формулы (Ia2):



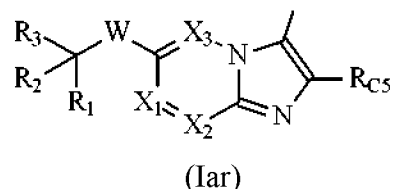
(Ia2)

R_4 и $\text{R}_{\text{C}4}$ в соединении формулы (Ia2) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Дополнительно в рамках данного изобретения, X_4 представляет собой N или C- $\text{R}_{\text{C}4}$ и X_5 представляет собой N или C- $\text{R}_{\text{C}5}$. Кроме того, как определено выше, предпочтительно не более одного из X_4 и X_5 представляет собой N. В определенных вариантах

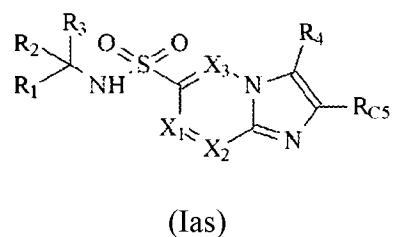
осуществления по данному изобретению, X_4 представляет собой N. Поэтому если X_4 представляет собой N, предпочтительно X_5 представляет собой C- R_{C5} .

Таким образом, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (I) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ia_g):



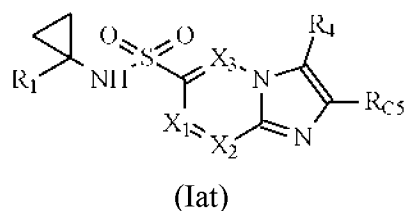
W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 и R_{C5} в соединении формулы (Ia_g) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Далее соответственно W предпочтительно представляет собой $-NHS(O)_2-$, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ia) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ia_s):



R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 и R_{C5} в соединении формулы (Ia_s) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

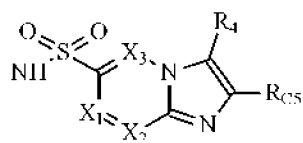
Далее соответственно предпочтительно R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ib) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ia_t):



R_1 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 и R_{C5} в соединении формулы (Ia_t) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Далее соответственно предпочтительно R_1 представляет собой циано, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению,

соединение формулы (Ic) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iau):

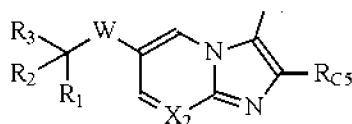


(Iau)

R₄, X₁, X₂, X₃ и R₅ в соединении формулы (Iau) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Однако в рамках данного изобретения, соединение формулы (Iar) или соединение формулы (Ias), или соединение формулы (Iat), где R₁ представляет собой метил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой метил. Дополнительно в пределах объема данного изобретения, соединение формулы (Iar) или соединение формулы (Ias), или соединение формулы (Iat), где R₁ представляет собой фторметил, который также включен. В определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, R₁ представляет собой фторметил.

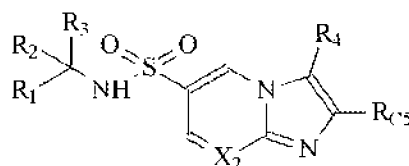
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Id) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iav):



(Iav)

W, R₁, R₂, R₃, R₄, X₂ и R₅ в соединении формулы (Iav) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

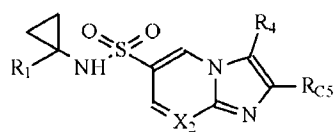
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ie) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iaw):



(Iaw)

R₁, R₂, R₃, R₄, X₂ и R₅ в соединении формулы (Iaw) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

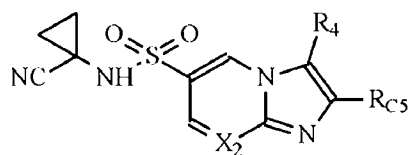
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (If) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iax):



(Iax)

R₁, R₄, X₂ и R₅ в соединении формулы (Iax) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

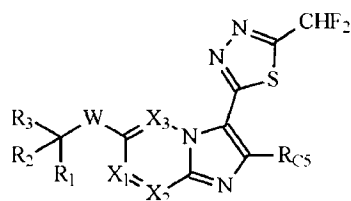
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ig) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iay):



(Iay)

R₄, X₂ и R₅ в соединении формулы (Iay) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

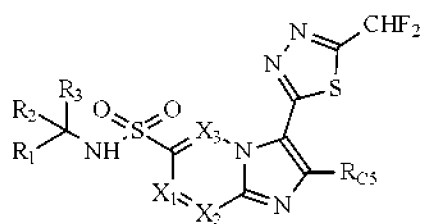
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ip) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iaz):



(Iaz)

W, R₁, R₂, R₃, X₁, X₂, X₃ и R₅ в соединении формулы (Iaz) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

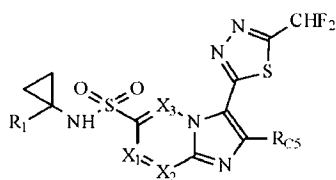
Далее соответственно предпочтительно W представляет собой -NHS(O)₂-, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Iq) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iba):



(Iba)

R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 и R_{C5} в соединении формулы (Iba) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

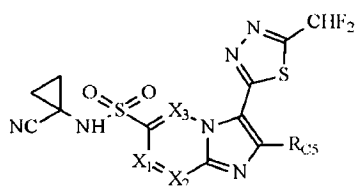
Далее соответственно предпочтительно R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ia) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibb):



(Ibb)

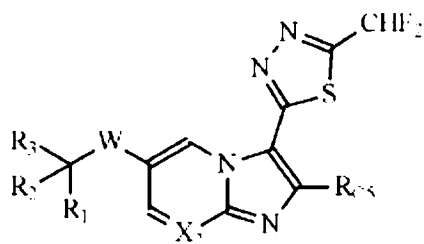
R_1 , X_2 и R_{C5} в соединении формулы (Ibb) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

Далее соответственно предпочтительно R_1 представляет собой циано, в определенных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ib) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibc):



(Ibc)

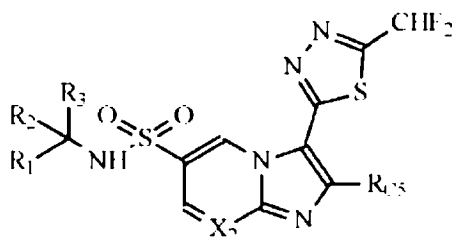
Дополнительно предпочтительно в пределах объема данного изобретения предложены варианты осуществления, где каждый X_1 и X_3 представляет собой СН. Таким образом в определенных предпочтительных вариантах осуществления, соединение формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (Ibd):



(Ibd)

W, R₁, R₂, R₃, X₂ и R_{cs} в соединении формулы (Ibd) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

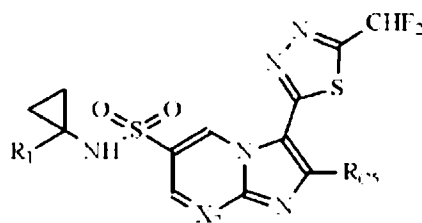
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Iu) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibe):



(Ibe)

R₁, R₂, R₃, X₂ и R_{cs} в соединении формулы (Ibe) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

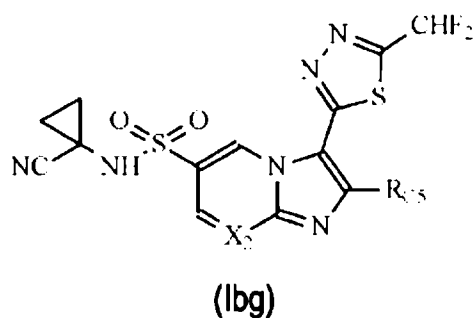
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Iv) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibf):



(Ibf)

R₁, X₂ и R_{cs} в соединении формулы (Ibf) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

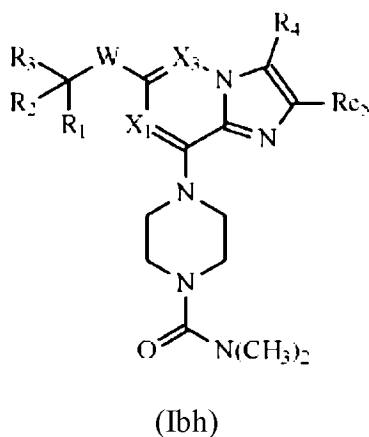
Кроме того, соответственно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Iw) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibg):



X_2 и R_{C5} в соединении формулы (Ibf) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

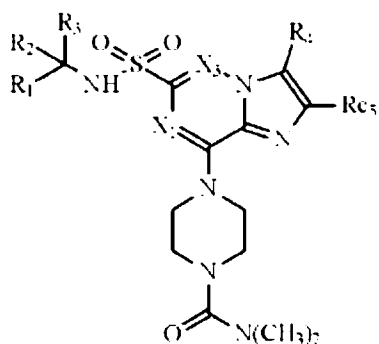
В определенных вариантах осуществления по данному изобретению, предпочтительно X_2 представляет собой $C-Y_{C2}-R_{C2}$. Наиболее предпочтительно $-Y_{C2}-R_{C2}$ представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по другому атому N, чем тот, который присоединен к кольцевой системе, проиллюстрированной в формуле (I)), $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкилом})$, предпочтительно $-CON(CH_3)_2$.

Таким образом, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению соединение формулы (Iab) представляет собой соединение формулы (Ibh):



W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_3 и R_{C5} в соединении формулы (Ibh) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

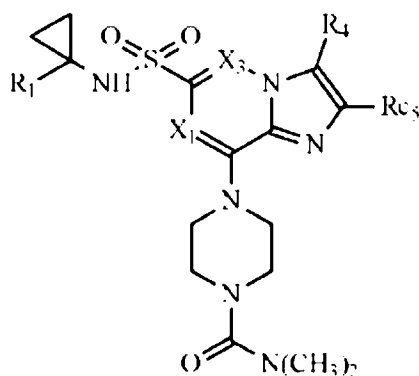
Кроме того, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению соединение формулы (Iac) представляет собой соединение формулы (Ibi):



(Ibi)

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_3 и R_{c5} в соединении формулы (Ibi) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

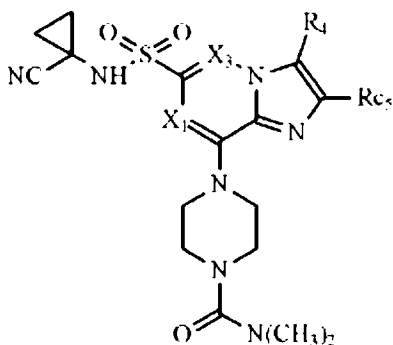
Кроме того, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению соединение формулы (Iad) представляет собой соединение формулы (Ibj):



(Ibj)

R_1 , R_4 , X_1 , X_3 и R_{c5} в соединении формулы (Ibj) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

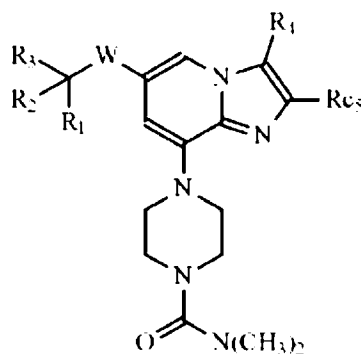
Кроме того, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению соединение формулы (Iae) представляет собой соединение формулы (Ibk):



(IbK)

R₄, X₁, X₃ и R_{C5} в соединении формулы (IbI) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

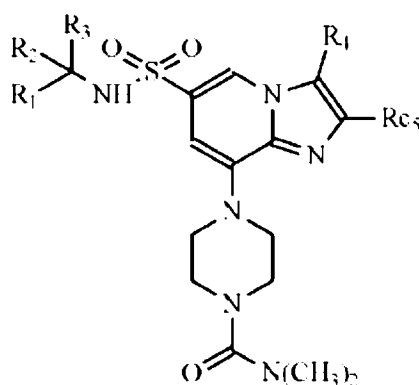
Дополнительно предпочтительно в пределах объема данного изобретения предложены варианты осуществления, где каждый X₁ и X₃ представляет собой СН. Таким образом, в определенных предпочтительных вариантах осуществления, соединение формулы (Iaf) представляет собой соединение формулы (IbL):



(IbL)

W, R₁, R₂, R₃, R₄ и R_{C5} в соединении формулы (IbL) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

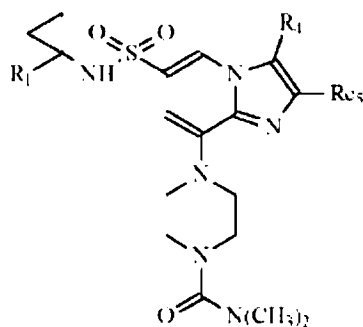
Кроме того, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению соединение формулы (Iag) представляет собой соединение формулы (Ibm):



(Ibm)

R₁, R₂, R₃, R₄ и R_{C5} в соединении формулы (Ibm) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

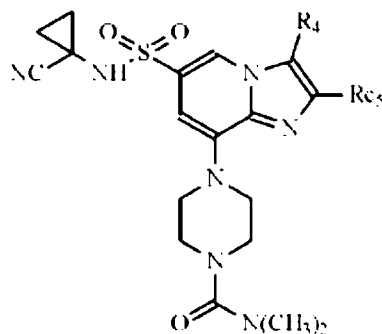
Кроме того, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению соединение формулы (Iah) представляет собой соединение формулы (Ibn):



(Ibn)

R₁, R₄ и R₅ в соединении формулы (Ibn) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

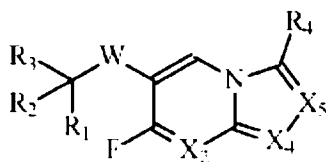
Кроме того, соответственно, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению соединение формулы (Iai) представляет собой соединение формулы (Ibo):



(Ibo)

R₄ и R₅ в соединении формулы (Ibn) такие, как определено для соединения формулы (I) по данному изобретению.

В определенных вариантах осуществления по данному изобретению, X₁ представляет собой CF, а X₃ представляет собой CH. Таким образом, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ibp):

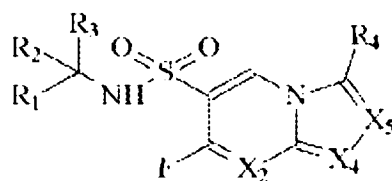


(Ibp)

W, R₁, R₂, R₃, R₄, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ibp) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Далее соответственно предпочтительно W представляет собой -NHS(O)₂-, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению,

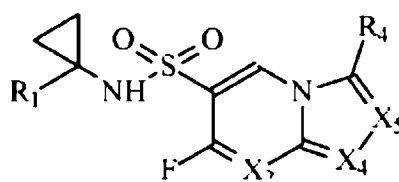
соединение формулы (Ibr) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibq):



(Ibq)

R₁, R₂, R₃, R₄, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ibq) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

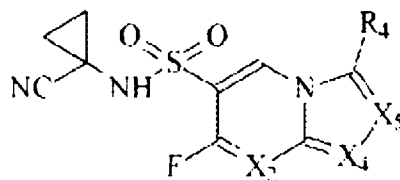
Далее соответственно предпочтительно R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ibq) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibr):



(Ibr)

R₁, R₄, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ibr) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Далее соответственно предпочтительно R₁ представляет собой циано, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ibr) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibs):



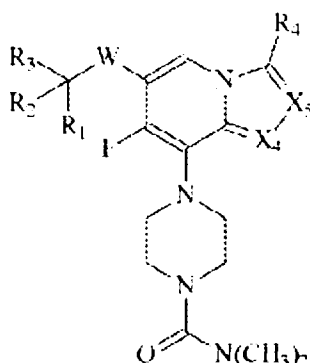
(Ibs)

R₄, X₂, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ibs) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Однако следует отметить, что соединения формулы (Ibr), (Ibq) или (Ibr), где R₁ представляет собой метил или фторметил, также включены в объем данного изобретения.

В определенных вариантах осуществления по данному изобретению, предпочтительно X_2 представляет собой $C-Y_{C2}-R_{C2}$. Наиболее предпочтительно $-Y_{C2}-R_{C2}$ представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по другому атому N, чем тот, который присоединен к кольцевой системе, проиллюстрированной в формуле (I)), $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкилом), предпочтительно $-CON(CH_3)_2$.

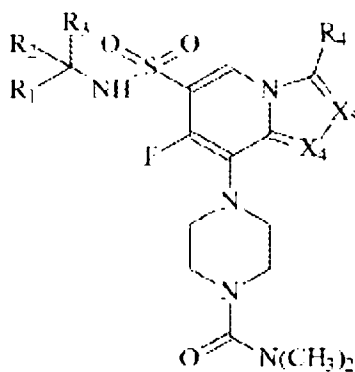
Таким образом, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ibr) представляет собой соединение формулы (Ibt):



(Ibt)

W, R₁, R₂, R₃, R₄, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ibt) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

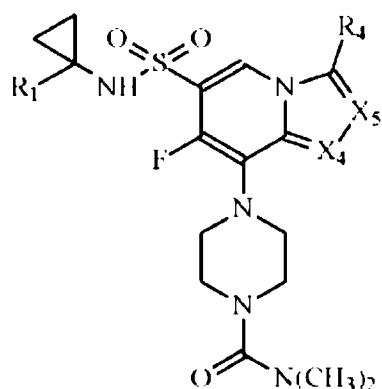
Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ibq) представляет собой соединение формулы (Ibu):



(Ibu)

R₁, R₂, R₃, R₄, X₄ и X₅ в соединении формулы (Ibu) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

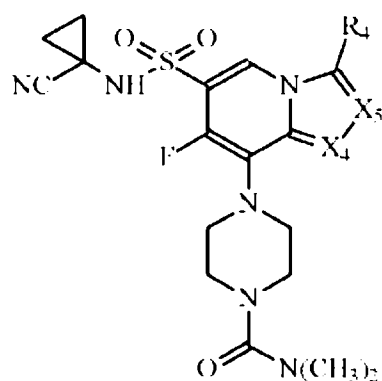
Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ibr) представляет собой соединение формулы (Ibv).



(Ibv)

R_1 , R_4 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ibv) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ibs) представляет собой соединение формулы (Ibw).

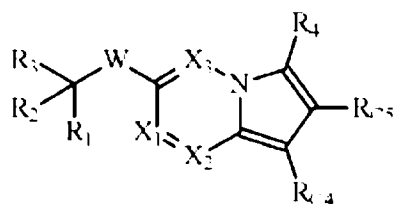


(Ibw)

R_4 , X_4 и X_5 в соединении формулы (Ibt) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Однако следует отметить, что соединения формулы (Ibt), (Ibu) или (Ibv), где R_1 представляет собой метил или фторметил, также включены в объем данного изобретения.

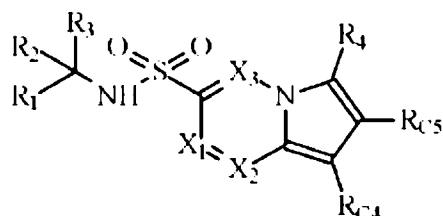
В определенных предпочтительных вариантах осуществления, X_4 представляет собой C- R_{C4} , а X_5 представляет собой C- R_{C5} . Таким образом, соединение формулы (I) в некоторых вариантах осуществления представляет собой соединение формулы (Ibx):



(Ibx)

W, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{C4}, R_{C5}, X₁, X₂ и X₃ в соединении формулы (Ibх) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

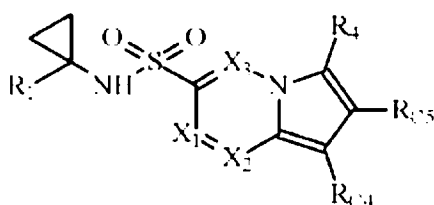
Далее соответственно предпочтительно W представляет собой -NHS(O)₂-, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ibх) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Iby):



(Iby)

R₁, R₂, R₃, R₄, R_{C4}, R_{C5}, X₁, X₂ и X₃ в соединении формулы (Iby) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

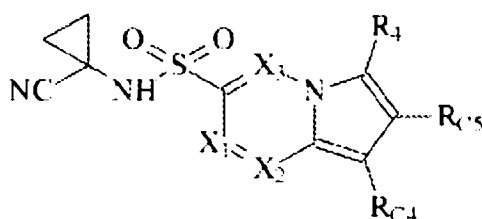
Далее соответственно предпочтительно R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Iby) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ibz):



(Ibz)

R₁, R₄, R_{C4}, R_{C5}, X₁, X₂ и X₃ в соединении формулы (Ibz) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Далее соответственно предпочтительно R₁ представляет собой циано, в определенных предпочтительных вариантах осуществления по данному изобретению, соединение формулы (Ibz) по данному изобретению представляет собой соединение формулы (Ica):



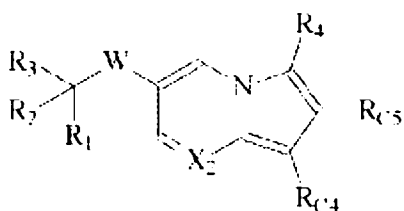
(Ica)

R_4 , R_{C4} , R_{C5} , X_1 , X_2 и X_3 в соединении формулы (Ica) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Однако следует отметить, что соединения формулы (Ibx), (Iby) или (Ibz), где R_1 представляет собой метил или фторметил, также включены в объем данного изобретения.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления X_1 представляет собой CH , а X_3 представляет собой CH .

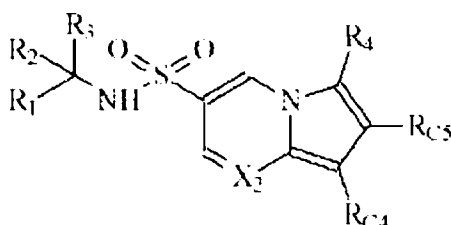
Таким образом, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ibx) представляет собой соединение формулы (Icb):



(Icb)

W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{C4} , R_{C5} и X_2 в соединении формулы (Icb) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

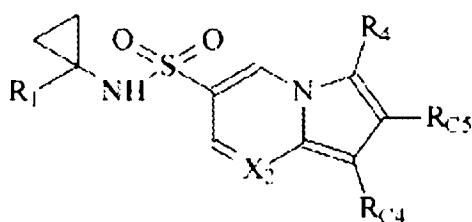
Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Iby) представляет собой соединение формулы (Icc):



(Icc)

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{C4} , R_{C5} и X_2 в соединении формулы (Icc) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

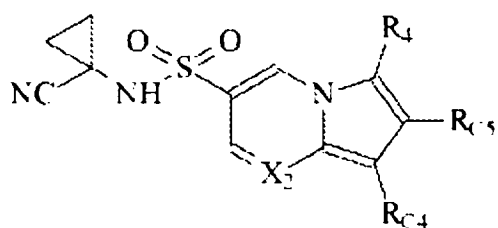
Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ibz) представляет собой соединение формулы (Icd):



(Icd)

R_1 , R_4 , R_{C4} , R_{C5} и X_2 в соединении формулы (Icd) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Ica) представляет собой соединение формулы (Ice):

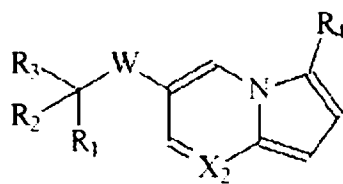


(Ice)

R_4 , R_{C4} , R_{C5} и X_2 в соединении формулы (Ice) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

В определенных предпочтительных вариантах осуществления X_4 представляет собой CH, а X_5 представляет собой CH.

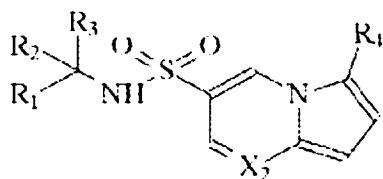
Таким образом, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Icb) представляет собой соединение формулы (Icf):



(Icf)

W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и X_2 в соединении формулы (Icf) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

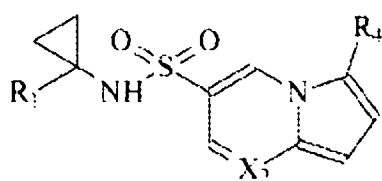
Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Icc) представляет собой соединение формулы (Icg):



(Icg)

R₁, R₂, R₃, R₄ и X₂ в соединении формулы (Icg) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

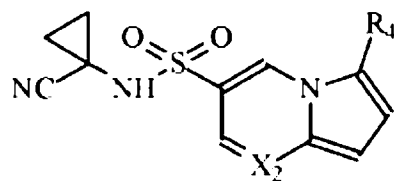
Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Icd) представляет собой соединение формулы (Ich):



(Ich)

R₄ и X₂ в соединении формулы (Ich) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

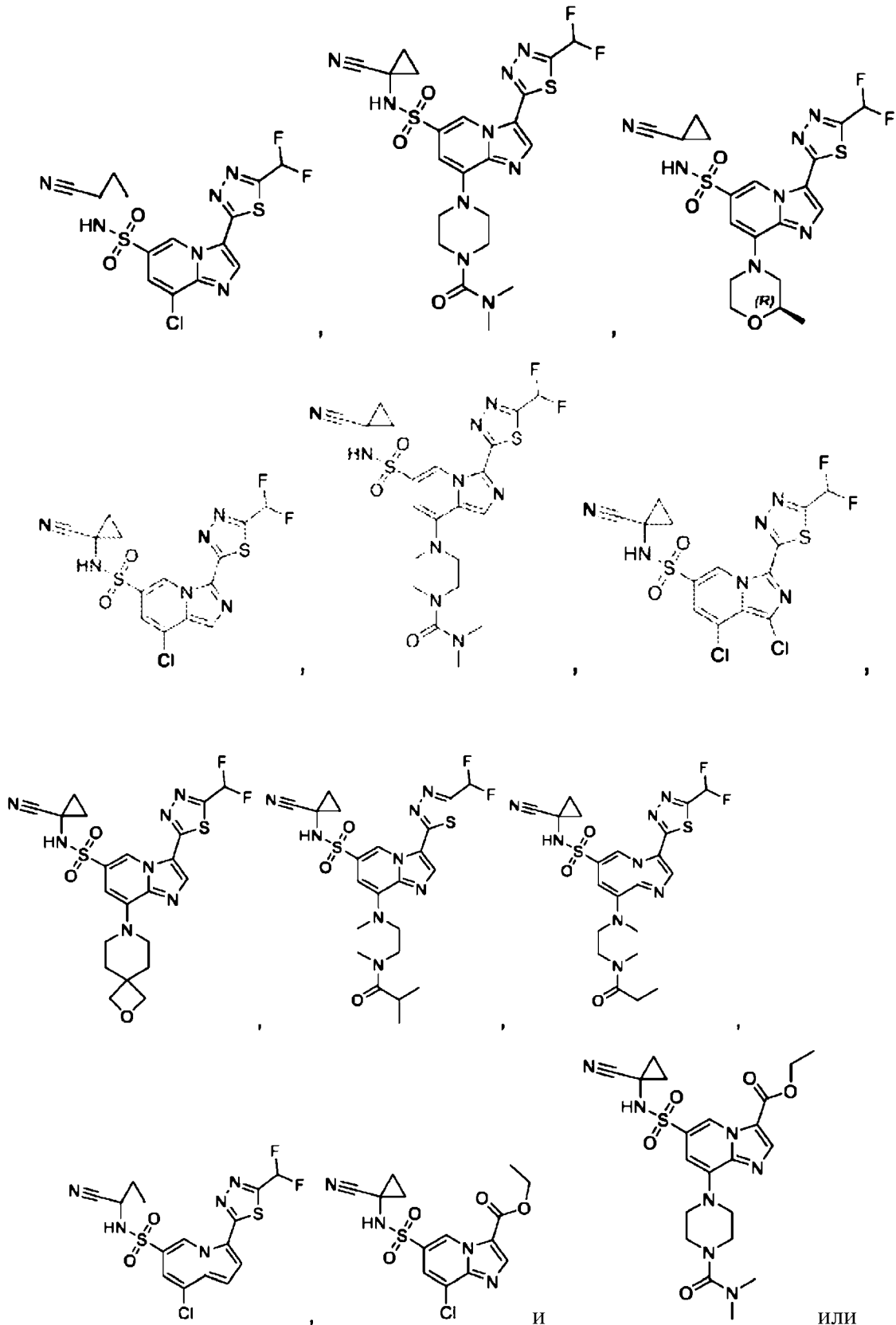
Кроме того, соответственно, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (Icd) представляет собой соединение формулы (Ici):

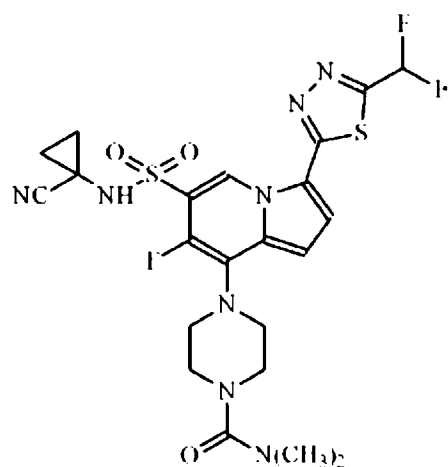
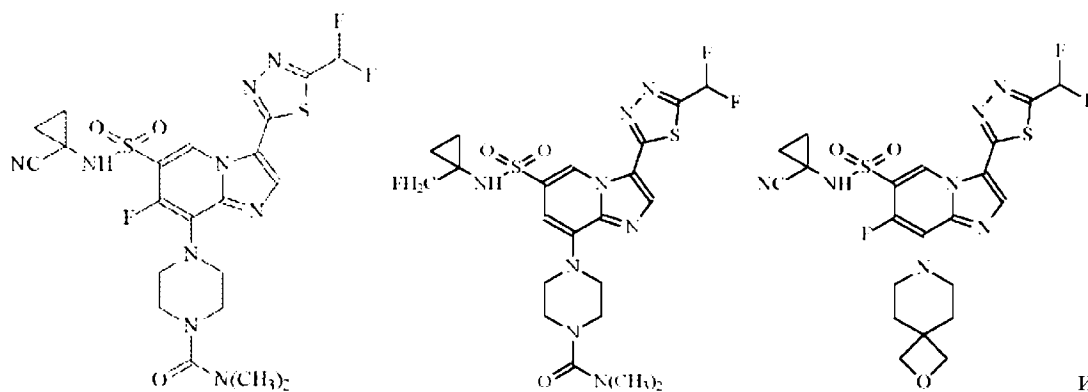


(Ici)

R₄ и X₂ в соединении формулы (Ici) такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Предпочтительное соединение формулы (I) выбрано из следующих соединений:

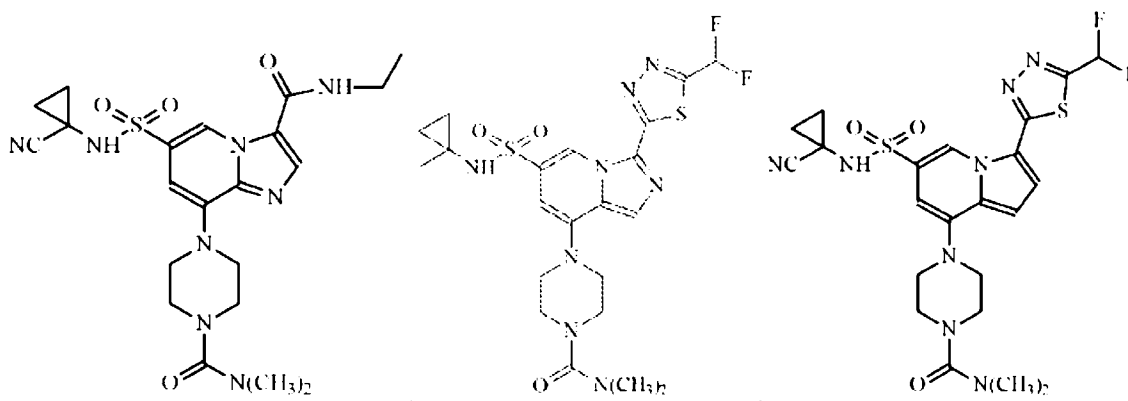


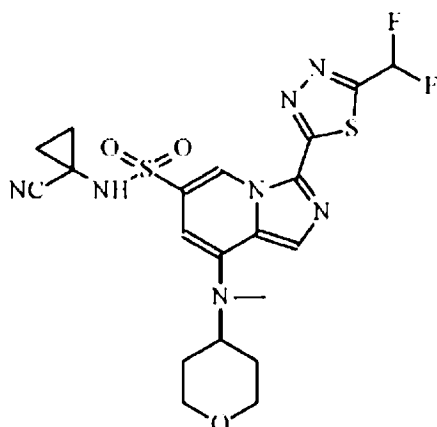
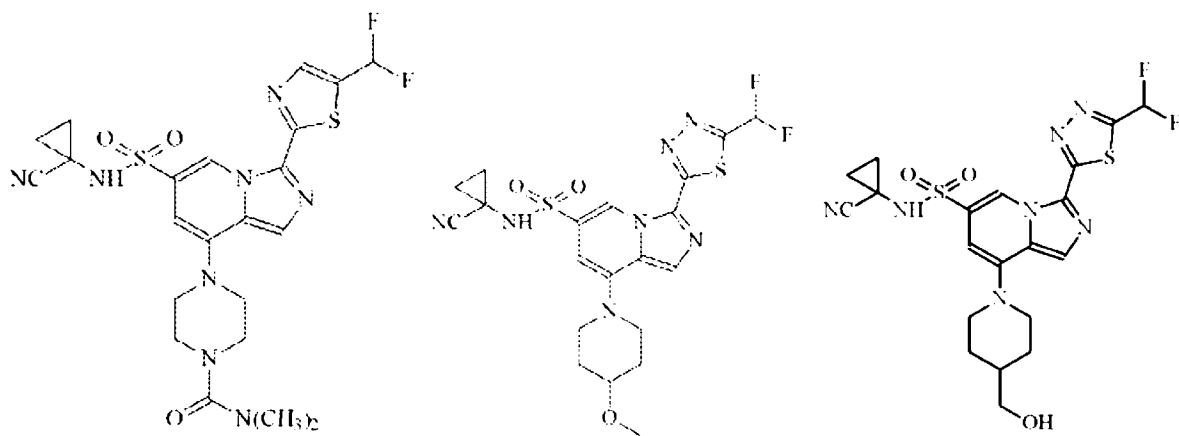


или энантиомера, диастереоизомера, таутомера,

фармацевтически приемлемого сольвата, фармацевтически приемлемой кристаллической формы, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

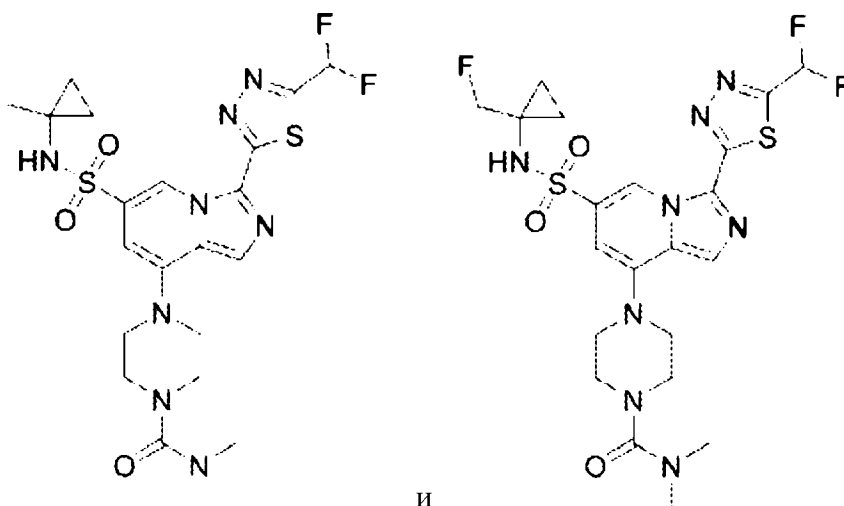
Дополнительно предпочтительно соединения формулы (I) выбраны из:





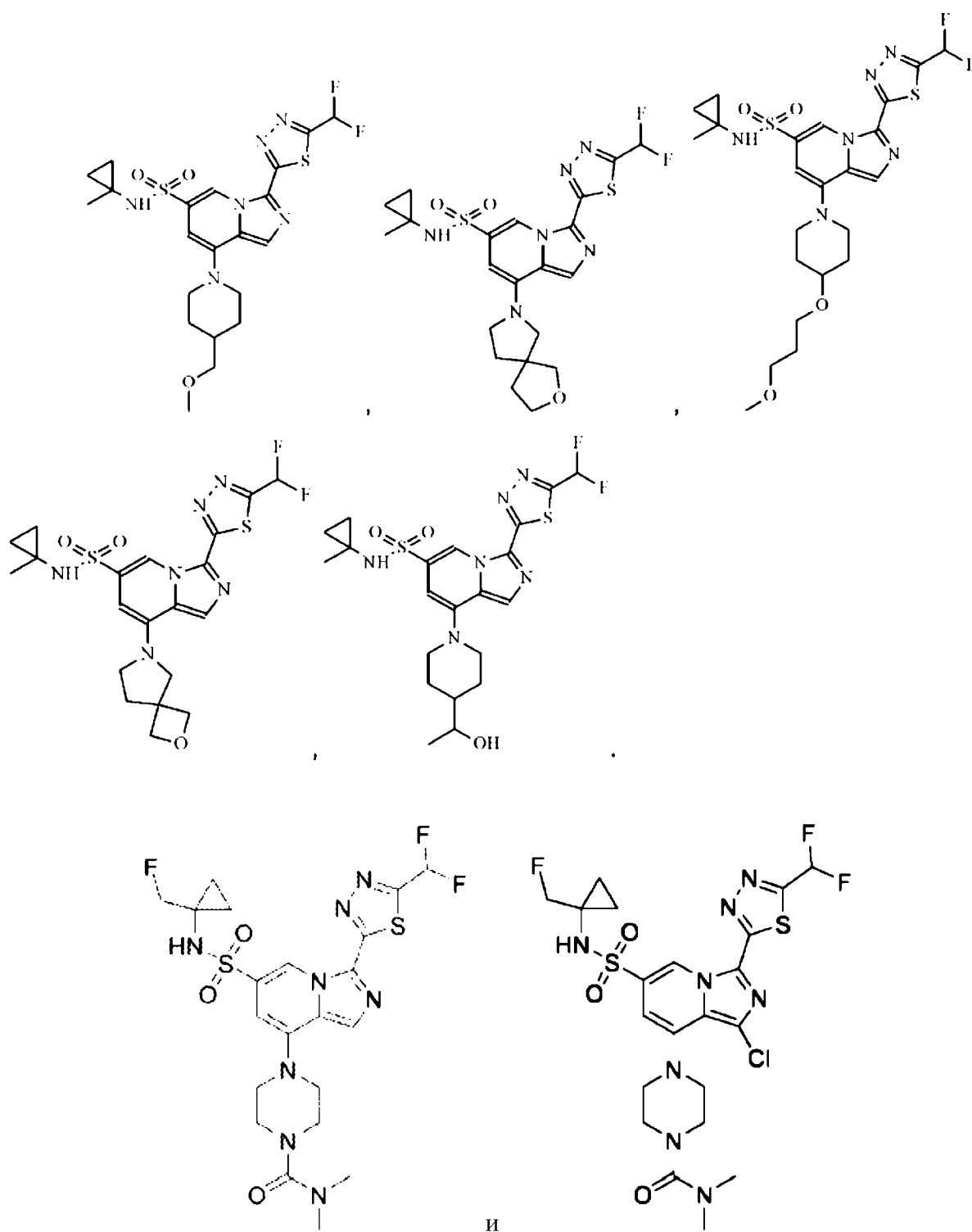
и

Дополнительно предпочтительно соединения формулы (I) выбраны из:

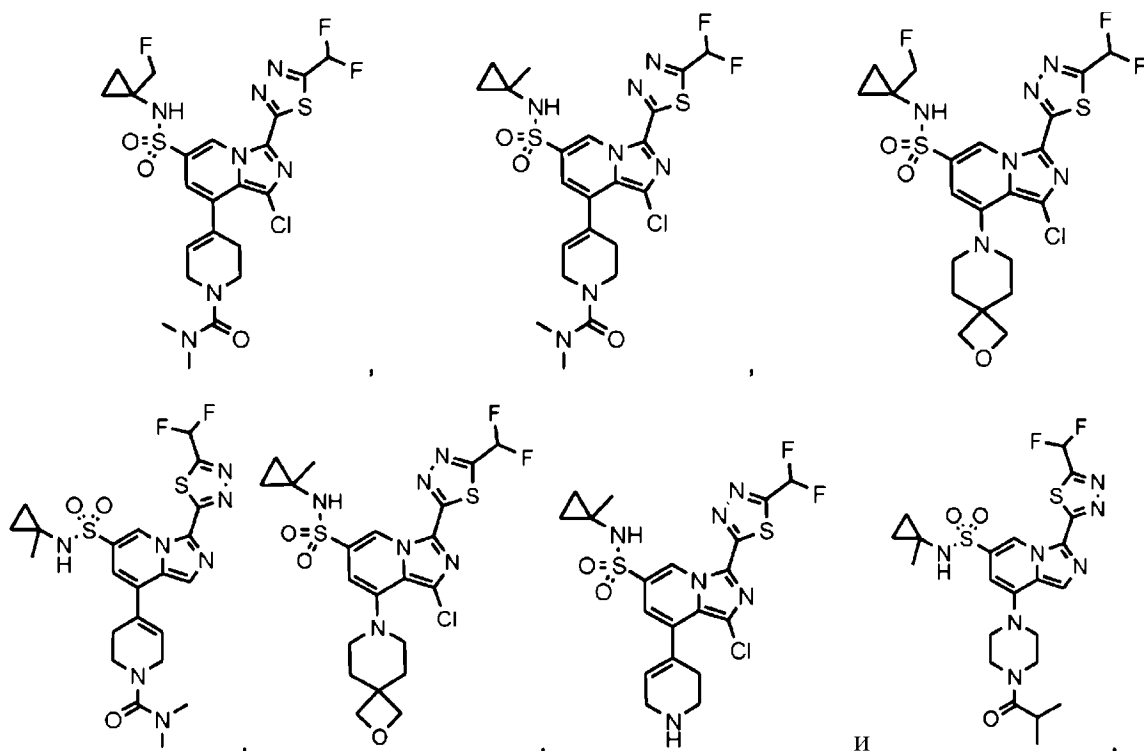


и

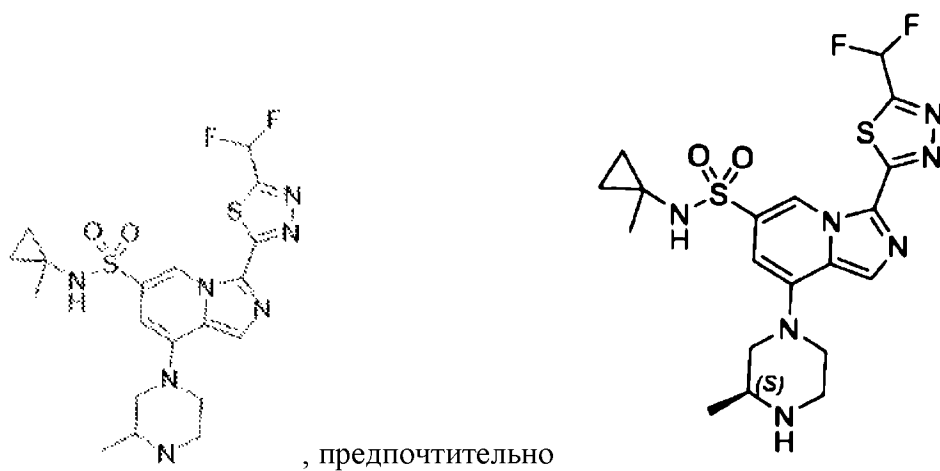
Дополнительно предпочтительно соединения формулы (I) выбраны из:



Дополнительно предпочтительно соединения формулы (I) выбраны из:

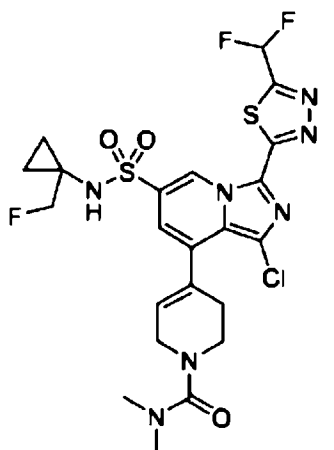


Дополнительно предпочтительно соединение формул (I) представляет собой

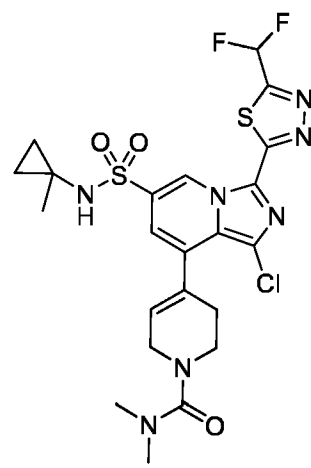
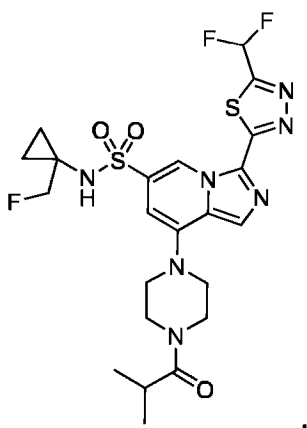
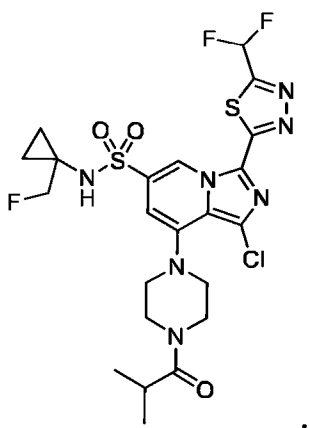
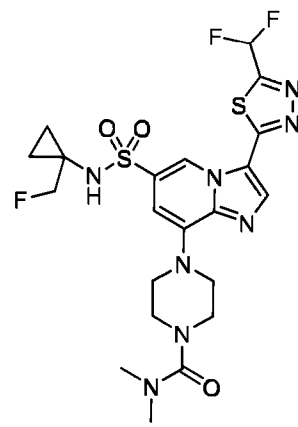
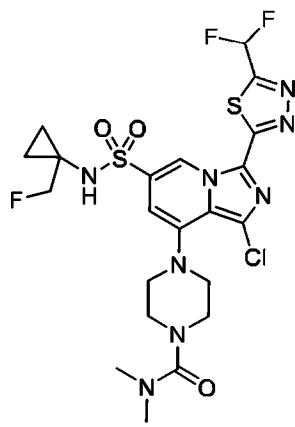
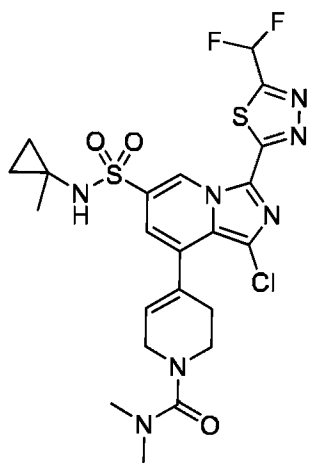


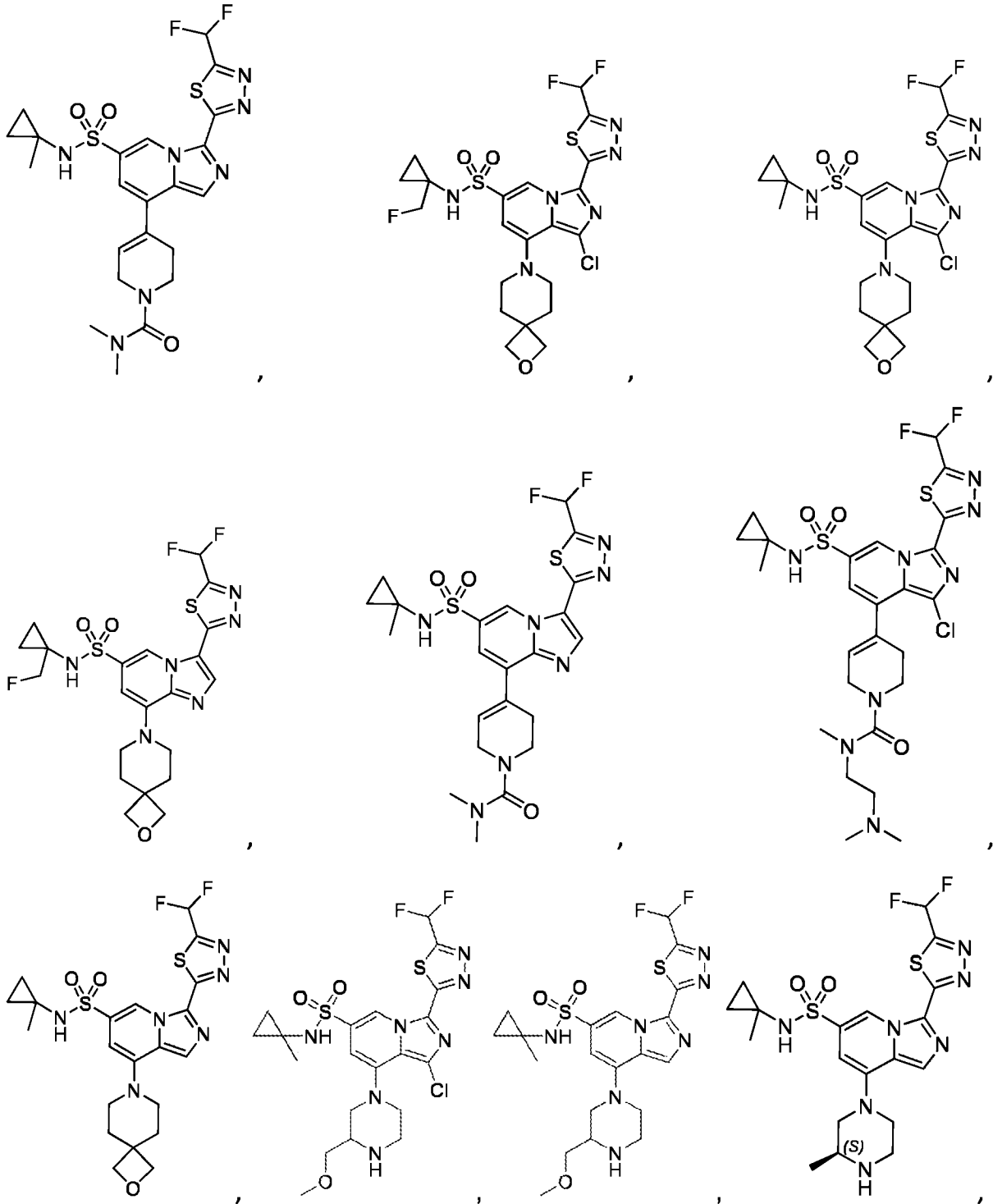
, предпочтительно

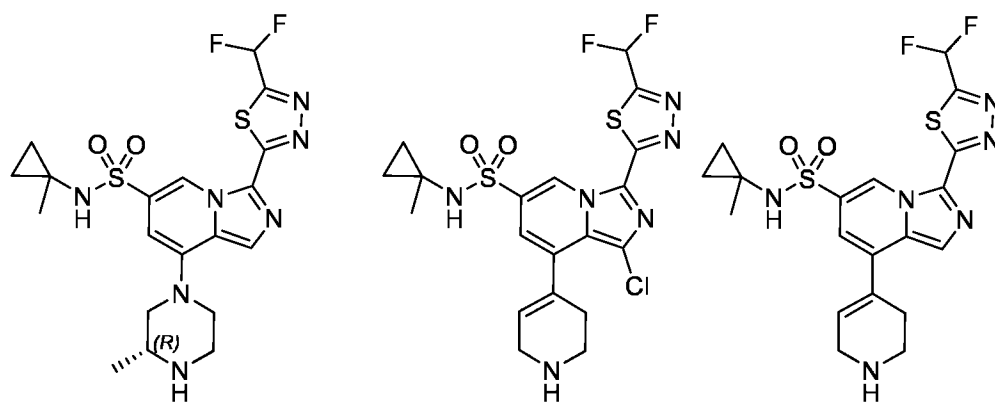
Особенно предпочтительными являются приведенные в качестве примера соединения, т. е. соединения с 1 по 299, как описано ниже. Предпочтительно, соединение



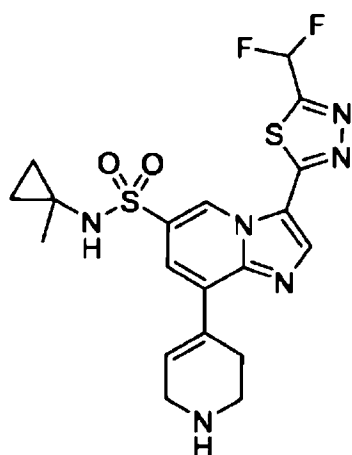
формулы (I) выбрано из:







и



, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

Данное изобретение также относится к каждому из промежуточных соединений, описанных далее ниже в разделе примеров настоящего описания, включая любой из данных промежуточных соединений в несольевой форме или в форме соли (например, фармацевтически приемлемой соли) соответствующего соединения. Такие промежуточные соединения можно использовать, в частности, при синтезе соединений формулы (I).

Объем изобретения охватывает все фармацевтически приемлемые солевые формы соединений формулы (I), которые могут быть образованы, например, протонированием атома, несущего неподеленную пару электронов, которая восприимчива к протонированию, например, аминогруппы, с неорганической или органической кислотой, или в виде соли кислотной группы (например, карбоновой группы кислоты) с физиологически приемлемым катионом. Примеры солей присоединения оснований включают, например: соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; соли цинка; аммониевые соли; соли алифатических аминов, такие как триметиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, соли прокаина, соли меглюмина, соли этилендиамина или соли холина; соли аралкиламина, такие как соли N,N-

дибензилэтилендиамина, соли бензатина, соли бенетамина; соли гетероциклических ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; четвертичные аммониевые соли, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина, соли лизина или соли гистидина. Примеры кислотно-аддитивных солей включают, например: соли минеральных кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроидрид, сульфатные соли (такие как, например, сульфатные или гидросульфатные соли), нитратные соли, фосфатные соли (такие как, например, фосфат, гидрофосфат или дигидрогенфосфатные соли), карбонатные соли, гидрокарбонатные соли, перхлоратные соли, боратные соли или тиоцианатные соли; соли органических кислот, такие как ацетатная, пропионатная, бутиратная, пентаноатная, гексаноатная, гептаноатная, октаноатная, циклопентанпропионатная, деканоатная, ундеcanoатная, олеатная, стеаратная, лактатная, малеатная, оксалатная, фумаратная, тартратная, малатная, цитратная, сукцинатная, адипатная, глюконатная, гликолатная, никотинатная, бензоатная, салицилатная, аскорбатная, памоатная (эмбонатная), камфоратная, глюкогептаноатная или пивалатная соли; сульфонатные соли, такие как метансульфонатная (мезилатная), этансульфонатная (эсилатная), 2-гидроксиэтансульфонатная (изетионатная), бензолсульфонатная (безилатная), п-толуолсульфонатная (тозилатная), 2-нафталинсульфонатная (напсилатная), 3-фенилсульфонатная или камфорсульфонатная соли; глицерофосфатные соли; и кислые соли аминокислот, такие как аспартатная или глутаматная соли. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают гидрохлоридную соль, гидробромидную соль, мезилатную соль, сульфатную соль, тартратную соль, фумаратную соль, ацетатную соль, цитратную соль и фосфатную соль. Особенно предпочтительная фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) представляет собой гидрохлоридную соль. Соответственно, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I), включая любое одно из конкретных соединений формулы (I), описанных в данном документе, находилось в форме гидрохлоридной соли, гидробромидной соли, мезилатной соли, сульфатной соли, тартратной соли, фумаратной соли, ацетатной соли, цитратной соли или фосфатной соли, и особенно предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) находилось в форме гидрохлоридной соли.

Данное изобретение также конкретно относится к соединению формулы (I), включая любое из конкретных соединений формулы (I), описанных в данном документе, в несолевой форме.

Кроме того, объем изобретения охватывает соединения формулы (I) в любой сольватированной форме, включая, например, сольваты с водой (т. е. в виде гидрата) или сольваты с органическими растворителями, такими как, например, метанол, этанол, изопропанол, уксусная кислота, этилацетат, этаноламин, ДМСО или ацетонитрил. Все физические формы, включая любые аморфные или кристаллические формы (т. е. полиморфы), соединений формулы (I) также включены в объем данного изобретения. Следует понимать, что такие сольваты и физические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) также охватываются данным изобретением.

Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в форме различных изомеров, в частности стереоизомеров (включая, например, геометрические изомеры (или цис/транс-изомеры), энантиомеры и диастереомеры) или таутомеров (включая, в частности, прототропные таутомеры, такие как кето/енольные таутомеры или тион/тиоловые таутомеры). Все такие изомеры соединений формулы (I) рассматриваются как часть модифицированного изобретения либо в смеси, либо в чистой, либо практически чистой форме. Что касается стереоизомеров, данное изобретение охватывает изолированные оптические изомеры соединений по данному изобретению, а также любые их смеси (включая, в частности, рацемические смеси/рацематы). Рацематы можно разделить физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры также можно получить из рацематов путем образования соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией. Данное изобретение дополнительно охватывает любые таутомеры соединений формулы (I). Понятно, что некоторые соединения могут проявлять таутомерию. В таких случаях представленные в данном документе формулы явно описывают только одну из возможных таутомерных форм. Формулы и химические названия, представленные в данном документе, предназначены для охвата любой таутомерной формы соответствующего соединения и не ограничиваются только конкретной таутомерной формой, изображенной на фигуре или идентифицированной названием соединения.

В объем данного изобретения входят также соединения формулы (I), в которых один или более атомов заменены конкретным изотопом соответствующего атома. Например, изобретение охватывает соединения формулы (I), в которых один или более атомов водорода (или, например, все атомы водорода) заменены атомами дейтерия (т. е. ^2H ; также упоминается как «D»). Соответственно, изобретение также охватывает соединения формулы (I), обогащенные дейтерием. Природный водород представляет собой изотопную смесь, содержащую около 99,98 мол. % водорода-1 (^1H) и около 0,0156 мол. % дейтерия (^2H или D).

Содержание дейтерия в одном или более положениях водорода в соединениях формулы (I) можно увеличить, используя методы дейтерирования, известные в данной области техники. Например, соединение формулы (I) или реагент или предшественник, используемые в синтезе соединения формулы (I), могут быть подвергнуты реакции обмена H/D с использованием, например, тяжелой воды (D₂O). Другие подходящие методы дейтерирования описаны в: Atzrodt J et al., *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS et al., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014. Содержание дейтерия можно определить, например, с помощью масс-спектрометрии или ЯМР-спектроскопии. Если специально не указано иное, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) не было обогащено дейтерием. Соответственно, присутствие встречающихся в природе атомов водорода или атомов водорода ¹H в соединениях формулы (I) является предпочтительным.

Данное изобретение также охватывает соединения формулы (I), в которых один или более атомов заменены испускающим позитроны изотопом соответствующего атома, таким как, например, ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²⁰I и/или ¹²⁴I. Такие соединения можно использовать в качестве индикаторов, трекеров или зондов для визуализации в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Таким образом, данное изобретение включает (i) соединения формулы (I), в которых один или более атомов фтора (или, например, все атомы фтора) заменены атомами ¹⁸F, (ii) соединения формулы (I), в которых один или более большее количество атомов углерода (или, например, все атомы углерода) заменены атомами ¹¹C, (iii) соединения формулы (I), в которых один или более атомов азота (или, например, все атомы азота) заменены атомами ¹³N, (iv) соединения формулы (I), в которых заменены один или более атомов кислорода (или, например, все атомы кислорода) на атомов ¹⁵O, (v) соединения формулы (I), в которых один или более атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ⁷⁶Br, (vi) соединения формулы (I), в которых один или более атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ⁷⁷Br, (vii) соединения формулы (I), в которых один или более атомов иода (или, например, все атомы иода) заменены атомами ¹²⁰I, и (viii) соединения формулы (I), в которых один или более атомов иода (или, например, все атомы иода) заменены атомами ¹²⁴I. В общем, предпочтительно, чтобы ни один из атомов в соединениях формулы (I) не был заменен конкретными изотопами.

Данное изобретение дополнительно охватывает пролекарства соединений формулы (I). Как предпочтительно понимать в данном документе, термин «пролекарство» соединения формулы (I) относится к производному соединения формулы (I), которое при введении субъекту метаболизируется до указанного соединения формулы (I). Указанные

пролекарства соединения формулы (I) могут включать модификации группы -OH, -NH₂ или -COOH, если они присутствуют в соединениях формулы (I), которые предпочтительно могут быть гидролизованы до групп -OH, -NH₂ или -COOH, соответственно. Например при введении субъекту. Например, как известно специалисту, такие пролекарства могут предпочтительно включать соединения формулы (I), которые содержат производные группы -OH, при этом указанная группа -OH превращается во фрагмент -OR_x, где R_x предпочтительно содержит фрагмент, выбранный из таких, как -CO-, -CH₂-O-CO-, -CH₂-O-CO-O- и -CH(CH₃)-O-COO-, более предпочтительно, где R_x выбран из группы, такой как -CO-R_y, -CH₂-O-CO-R_y, -CH₂-O-CO-O-R_y и -CH(CH₃)-O-COO-R_y, где R_y предпочтительно представляет собой карбоцикл, гетероцикл, C₁₋₅ алкил, -NH-(C₁₋₅ алкил) или -S-(C₁₋₅ алкил), причем указанный алкил необязательно замещен группой, выбранной из такой, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем каждый из указанных карбоцикла и гетероцикла необязательно замещен группой, выбранной из такой, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил). Кроме того, например, как известно специалисту, такие пролекарства предпочтительно могут включать соединения формулы (I), которые содержат производные фрагмента -NH₂, причем указанный фрагмент -NH₂ превращается в фрагмент -NHCOO-R_y, где R_y имеет такое значение, как определено выше. Кроме того, например, как известно специалисту, такие пролекарства предпочтительно могут включать соединения формулы (I), которые содержат производные фрагмента -COOH, причем указанная группа -COOH превращается в фрагмент -COOR_y, где R_y имеет такое значение, как определено выше. Специалистам в данной области техники известны дополнительные примеры групп, которые могут быть дериватизированы с получением выходных пролекарств.

Фармацевтические композиции

Соединения, предложенные в данном документе, могут вводиться как соединения сами по себе или могут быть составлены в виде лекарственных средств. Лекарственные средства/фармацевтические композиции могут необязательно содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как носители, разбавители, наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, связующие вещества, красители, пигменты, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты и/или усилители растворимости.

Фармацевтические композиции могут содержать один или более усилителей растворимости, таких как, например, поли(этиленгликоль), включая поли(этиленгликоль), имеющий молекулярную массу в диапазоне от около 200 до около 5000 Да (например, ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400 или ПЭГ 600), этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, неионное поверхностно-активное вещество, тилоксапол, полисорбат 80, макрогол-15-гидроксистеарат (например, Kolliphor® HS 15, CAS 70142-34-6), фосфолипид, лецитин, димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин, циклодекстрин, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гидроксиэтил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, гидроксиэтил- γ -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, дигидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, сульфобутиловый эфир γ -циклодекстрина, глюкозил- α -циклодекстрин, глюкозил- β -циклодекстрин, диглюкозил- β -циклодекстрин, мальтозил- α -циклодекстрин, мальтозил- β -циклодекстрин, мальтозил- γ -циклодекстрин, мальтотриозил- β -циклодекстрин, мальтотриозил- γ -циклодекстрин, димальтозил- β -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, карбоксиалкилтиоэфир, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер винилацетата, винилпирролидон, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия или любая их комбинация.

Фармацевтические композиции могут также содержать один или более консервантов, в частности один или более противомикробных консервантов, таких как, например, бензиловый спирт, хлорбутанол, 2-этоксиэтанол, м-крезол, хлоркрезол (например, 2-хлор-3-метилфенол или 4-хлор-3-метилфенол), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензойная кислота (или ее фармацевтически приемлемая соль), сорбиновая кислота (или ее фармацевтически приемлемая соль), хлоргексидин, тимеросал или любая их комбинация.

Фармацевтические композиции могут быть составлены с помощью методов, известных специалисту в данной области, таких как методы, опубликованные в “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Pharmaceutical Press, 22^{oe} издание. Фармацевтические композиции могут быть составлены в виде лекарственных форм для перорального, парентерального, такого как внутримышечное, внутривенное, подкожное, внутрикожное, внутриартериальное, внутрисердечное, ректальное, назальное, местное, аэрозольное или вагинальное введение. Дозированные формы для перорального применения включают таблетки, покрытые и непокрытые оболочкой, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, пастилки, лепешки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для разведения, диспергируемые

порошки и гранулы, лечебные резинки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Лекарственные формы для парентерального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии, а также порошки и гранулы для растворения. Эмульсии являются предпочтительной лекарственной формой для парентерального введения. Лекарственные формы для ректального и вагинального введения включают суппозитории и яйцеклетку. Дозированные формы для назального введения можно вводить путем ингаляции и инсуффляции, например, с помощью дозированного ингалятора. Дозированные формы для местного применения включают кремы, гели, мази, мази, пластыри и системы трансдермальной доставки.

Соединения формулы (I) или описанные выше фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), можно вводить субъекту любым удобным путем введения, будь то системно/периферически или в месте желаемого действия, включая, но не ограничиваясь ими, один или более из следующих: пероральное (например, в виде таблетки, капсулы или раствора для приема внутрь), местное (например, чрескожное, интраназальное, глазное, буккальное и сублингвальное), парентеральное (например, с использованием методов инъекции или инфузии, и включая, например, инъекцию, например, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриаартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, внутрикапсулярную, субкапсулярную, внутриглазничную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субарахноидальную или внутригрудинную, например, с помощью имплантата депо, например, подкожно или внутримышечно), в легкое (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос), путем желудочно-кишечного, внутриутробного, внутриглазного, подкожного введения, введения в глаза (включая интравитреальный или внутрикамерный), ректального или вагинального введения.

Если указанные соединения или фармацевтические композиции вводят парентерально, то примеры такого введения включают одно или более из: внутривенного, внутриаартериального, внутрибрюшинного, интратекального, интравентрикулярного, интрауретрального, интрастернального, интракардиального, внутрочерепного, внутримышечного или подкожного введения соединений или фармацевтических композиций, и /или с помощью инфузионных методов. Для парентерального введения соединения лучше всего использовать в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоничным крови. Водные растворы должны быть соответствующим образом забуферены (предпочтительно с pH от 3 до 9), при необходимости. Приготовление

подходящих парентеральных составов в стерильных условиях легко осуществить стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить перорально в форме таблеток, капсул, яйцеклеток, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизаторы или красители, для немедленного, отсроченного, модифицированного, длительного, импульсного применения или применения с контролируемым высвобождением.

Таблетки могут содержать эксципиенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), крахмалгликолят натрия, кроскармеллоза натрия и некоторые комплексные силикаты, и связующие для грануляции, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, бегенат глицерина и тальк. Твердые композиции подобного типа также можно использовать в виде наполнителей желатиновых капсул. Предпочтительные эксципиенты в данном отношении включают лактозу, крахмал, целлюлозу или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров агент можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, красителями или пигментами, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, а также их комбинациями.

Для перорального введения соединения или фармацевтические композиции предпочтительно вводят перорально, в частности, путем глотания. Таким образом, соединения или фармацевтические композиции можно вводить для прохождения через рот в желудочно-кишечный тракт, что также можно назвать «перорально-желудочно-кишечным» введением.

Альтернативно, указанные соединения или фармацевтические композиции можно вводить в форме суппозитория или пессария или можно применять местно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по данному изобретению также можно вводить дермально или чрескожно, например, с помощью кожного пластыря.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить с помощью систем замедленного высвобождения. Подходящие примеры композиций с

продолжительным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Матрицы с замедленным высвобождением включают, например, полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, поли(2-гидроксиэтилметакрилат), этиленвинилацетат или поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту. Фармацевтические композиции с продолжительным высвобождением также включают соединения, захваченные липосомами. Таким образом, данное изобретение также относится к липосомам, содержащим соединение по данному изобретению.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить легочным путем, ректальным путем или путем введения в глаза. Для офтальмологического применения их можно приготовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с регулируемым рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с регулируемым рН, необязательно в сочетании с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Альтернативно, они могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

Также предусматривается приготовление сухих порошкообразных составов соединений формулы (I) для введения в легкие, в частности, для ингаляции. Такие сухие порошки могут быть приготовлены распылительной сушкой в условиях, которые приводят к получению по существу аморфного стекловидного или по существу кристаллического биоактивного порошка. Соответственно, сухие порошки соединений по данному изобретению могут быть изготовлены в соответствии с процессом эмульгирования/распылительной сушки.

Для местного нанесения на кожу указанные соединения или фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или более из следующих веществ: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, эмульгирующий воск и вода. Альтернативно, они могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, суспендированного или растворенного, например, в смеси одного или более из следующих веществ: минеральное масло, моностеарат сорбитана, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Таким образом, данное изобретение относится к соединениям или фармацевтическим композициям, предложенным в данном документе, причем соответствующее соединение или фармацевтическая композиция подлежит введению любым из следующих способов: пероральным путем; местным путем, в том числе чрескожным, интраназальным, в глаза,

буккальным или сублингвальным путем; парентеральным путем с использованием методов инъекции или методов инфузии, в том числе подкожно, внутрикожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интратекально, интраспинально, внутрикапсулярно, субкапсулярно, внутриорбитально, внутрибрюшинно, внутритрахеально, подкожно, внутрисуставно, субарахноидально, внутригрудинно, внутрижелудочково, внутриуретрально или внутричерепным путем; путем введения в легкие, в том числе путем ингаляционной или инсуффляционной терапии; желудочно-кишечным путем; внутриматочным путем; внутриглазным путем; подкожным путем; путем введения в глаза, в том числе интравитреальным или внутрикамерным путем; ректальным путем; или вагинальным путем. Предпочтительными путями введения являются пероральное или парентеральное введение. Для каждого из соединений или фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, особенно предпочтительно, чтобы соответствующее соединение или фармацевтическую композицию вводили перорально (особенно путем перорального приема).

Обычно врач определяет фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для конкретного субъекта. Конкретный уровень дозы и частота приема для любого конкретного индивидуального субъекта могут варьироваться и зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия данного соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинация лекарств, тяжесть конкретного состояния и индивидуального субъекта, проходящего терапию.

Предлагаемая, но неограничивающая доза соединений по данному изобретению для перорального введения человеку (с массой тела приблизительно 70 кг) может составлять от 0,05 до 2000 мг, предпочтительно от 0,1 мг до 1000 мг активного ингредиента на единицу дозы. Стандартную дозу можно вводить, например, от 1 до 3 раз в день. Стандартную дозу также можно вводить от 1 до 7 раз в неделю, например, не более одного введения в день. Следует понимать, что может потребоваться регулярное изменение дозировки в зависимости от возраста и веса пациента/субъекта, а также тяжести состояния, подлежащего лечению. Точная доза, а также способ введения в конечном итоге остаются на усмотрение лечащего врача или ветеринара.

Терапевтическое применение

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, или

фармацевтической композиции, как определено в данном документе, для применения в терапии.

Данное изобретение предлагает соединения, которые действуют как ингибиторы PARG. Таким образом, данное изобретение обеспечивает способ ингибирования активности фермента PARG *in vitro* или *in vivo*, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как определено в данном документе.

Данное изобретение также обеспечивает способ селективного ингибирования активности фермента PARG по сравнению с активностью фермента PARP1 или ARH3 *in vitro* или *in vivo*. Указанный способ включает стадии приведения в контакт клетки с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как определено в данном документе.

В следующем варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I), как раскрыто в данном документе, для применения в способе лечения заболевания или расстройства, в котором задействована активность PARG, у субъекта или пациента, нуждающегося в таком лечении. Указанный способ лечения включает введение указанному субъекту/пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в данном документе. Другими словами, в одном варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I), как раскрыто в данном документе, для применения в лечении заболевания или расстройства, в котором задействована активность PARG.

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к способу ингибирования пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как определено в данном документе. Таким образом, данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения для ингибирования пролиферации клеток, *in vitro* или *in vivo*.

Таким образом, в следующем варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения у субъекта или пациента, нуждающегося в таком лечении. Указанный способ лечения пролиферативного нарушения у субъекта или пациента, нуждающегося в этом, включает введение указанному субъекту/пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции в виде

определено в данном документе. Предпочтительно как раскрыто в данном документе, пролиферативное заболевание представляет собой рак. Таким образом, данное изобретение относится к способу лечения рака у субъекта или пациента, нуждающегося в этом. Указанный способ лечения рака у субъекта или пациента, нуждающегося в этом, включает введение указанному субъекту/пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции в виде определено в данном документе. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак человека.

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату для применения при лечении пролиферативного нарушения. Предпочтительно как раскрыто в данном документе, пролиферативное заболевание представляет собой рак. Таким образом в одном варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату для применения при лечении рака. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак человека.

В следующем варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, как определено в данном документе, для применения при производстве лекарственного средства для лечения пролиферативного состояния. В предпочтительном варианте пролиферативным состоянием является рак, более похожий на рак человека. Таким образом, предпочтительно данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, как определено в данном документе, для применения в производстве лекарственного средства для лечения рака, предпочтительно для лечения рака человека.

В следующем варианте осуществления данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, как определено в данном документе, для применения при производстве лекарственного средства для ингибирования активности фермента PARG. Предпочтительно, ингибирование активности фермента PARG представляет собой селективное ингибирование активности фермента PARG по сравнению с активностью фермента PARP1 или ARH3. Таким образом, данное изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, как определено в данном документе, для применения в производстве лекарственного средства для селективного ингибирования активности фермента PARG по сравнению с активностью фермента PARP1 или ARH3.

Данное изобретение дополнительно относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, как определено в данном документе, для применения при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, в котором задействована активность PARC, как определено в данном документе.

Как понимается в данном документе, термин «пролиферативное нарушение» используется в данном документе взаимозаменяемо и относится к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или аномальных клеток, которая является нежелательной, например, неопластическому или гиперпластическому росту, как *in vitro*, так и *in vivo*. Примеры пролиферативных состояний включают, но не ограничиваются ими, предзлокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая, но не ограничиваются ими, злокачественные новообразования и опухоли, рак, лейкозы, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительных тканей) и атеросклероз. Можно лечить любой тип клеток, включая, но не ограничиваясь ими, легкие, толстую кишку, молочную железу, яичники, предстательную железу, печень, поджелудочную железу, мозг и кожу.

Антипролиферативные эффекты соединения формулы (I) по данному изобретению имеют конкретное применение при лечении рака человека (благодаря его ингибированию активности фермента PARC). Противораковый эффект может возникать посредством одного или более механизмов, включая, но не ограничиваясь ими, регуляцию пролиферации клеток, ингибирование ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов), ингибирование метастазирования (распространение опухоли из ее происхождения), ингибирование инвазии (распространение опухолевых клеток в соседние нормальные структуры) или стимулирование апоптоза (запрограммированная гибель клеток).

Антипролиферативное лечение с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как определено в данном документе ранее, может применяться в качестве единственной терапии или может включать, в дополнение к соединению по данному изобретению, традиционной хирургии или лучевой терапии или химиотерапии. Такая химиотерапия может включать одну или более из следующих категорий противоопухолевых агентов:-

(i) другие антипролиферативные/противоопухолевые препараты и их комбинации, используемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие агенты (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитромочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур,

ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

(ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и иодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестагены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) противоинвазионные агенты [например, ингибиторы семейства киназ c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилэндиоксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530; Международная патентная заявка WO 01/94341), N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дасатиниб, BMS- 354825; J. Med. Chem., 2004,47,6658-6661) и босутиниб (SKI-606) и ингибиторы металлопротеиназ, такие как маримастат, ингибиторы функции рецептора активатора плазминогена урокиназы или антитела к гепараназе];

(iv) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста (например, антитело против erbB2 трастузумаб [Herceptin™], антитело против EGFR панитумумаб, антитело против erbB 1 цетуксимаб [Erbix, C225] и любые антитела к фактору роста или рецептору фактора роста, раскрытые Stern et al. (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp1 1-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (C1 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулиноподобного фактора роста; ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб

(AMN107); ингибиторы серин/треониновых киназ (например, ингибиторы передачи сигналов Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R1 15777) и лонафарниб (SCH66336)), ингибиторы клеточной передачи сигналов через MEK и/или киназы АКТ, ингибиторы c-kit, ингибиторы киназы abl, ингибиторы киназы PI3, ингибиторы киназы Plt3, ингибиторы киназы R CSF-1, ингибиторы киназы рецептора IGF (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы киназы аутога (например, AZD1 152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 И AX39459) и ингибиторы циклинзависимых киназ, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные агенты, такие как те, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов, [например, антитело против фактора роста эндотелиальных клеток сосудов бевацизумаб (Avastin™) и, например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU1 1248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и 4-(4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171 ; Пример 240 в WO 00/47212), соединения, такие как те, что раскрыты в международных патентных заявках W097/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354, а также соединения, которые действуют по другим механизмам (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$ и ангиостатина)];

(vi) агенты, повреждающие сосуды, такие как комбретастин A4 и соединения, раскрытые в международных патентных заявках WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01 /92224, WO 02/04434 и WO 02/08213; (vii) антагонист рецептора эндотелина, например зиботентан (ZD4054) или атразентан;

(viii) антисмысловая терапия, например, та, которая направлена на цели, перечисленные выше, например ISIS 2503, антисмысловый препарат против ras;

(ix) подходы генной терапии, включая, например, подходы к замене аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (генно-направленная ферментная пролекарственная терапия), такие как подходы с использованием цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы и подходы для повышения толерантности пациентов к химиотерапии или лучевой терапии, такой как генная терапия множественной лекарственной устойчивости; и

(x) подходы иммунотерапии, включая, например, подходы ex vivo и in vivo для повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов-макрофагов, подходы к снижению энергии Т-клеток подходы с использованием

трансфицированных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, трансфицированные цитокинами, подходы с использованием линий опухолевых клеток, трансфицированных цитокинами, и подходы с использованием антиидиотипических антител.

В конкретном варианте осуществления антипролиферативное лечение, определенное в данном документе ранее, может включать, в дополнение к соединению формулы (I) по данному изобретению, традиционную хирургию или лучевую терапию или химиотерапию. Такое совместное лечение может быть достигнуто посредством одновременного, последовательного или раздельного дозирования отдельных компонентов лечения. В таких комбинированных продуктах применяют соединения по данному изобретению в диапазоне доз, описанных выше, и другой фармацевтически активный агент в пределах утвержденного диапазона доз.

Согласно данному аспекту данное изобретение дополнительно относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, как определено в данном документе, для применения при лечении рака (например, рака, связанного с солидной опухолью) в комбинации с другим противоопухолевым агентом. Противоопухолевый агент предпочтительно выбран из противоопухолевых агентов, перечисленных выше.

Как понимается в данном документе, термин «комбинация» относится к одновременному, раздельному или последовательному введению. В одном аспекте данного изобретения «комбинация» относится к одновременному введению. В другом аспекте данного изобретения «комбинация» относится к раздельному введению. В дальнейшем аспекте данного изобретения «комбинация» относится к последовательному введению. Если введение является последовательным или раздельным, задержка введения второго компонента не должна быть такой, чтобы привести к потере благоприятного эффекта комбинации.

Примеры

Следующие примеры являются лишь иллюстративными по отношению к данному изобретению и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем данного изобретения, который определен прилагаемой формулой изобретения.

Синтез соединений формулы (I)

Синтезы вариантов осуществления А, В и С соединений формулы (I) согласно данному изобретению предпочтительно осуществляют в соответствии с общими синтетическими последовательностями, как проиллюстрировано на схемах 1-3.

Помимо указанных путей, описанных ниже, для синтеза целевых соединений можно использовать и другие пути в соответствии с общими знаниями специалиста в области

органического синтеза. Поэтому порядок преобразований, приведенный в качестве примеров на следующих схемах, не является ограничивающим, и подходящие стадии синтеза из различных схем могут быть объединены для формирования дополнительных последовательностей синтеза. Кроме того, модификация любого из заместителей может быть достигнута до и/или после приведенных в качестве примера превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, реакции сочетания, катализируемые металлом, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области. Данные преобразования включают те, которые вводят функциональность, позволяющую осуществлять дальнейшее взаимное превращение заместителей. Соответствующие защитные группы, а также их введение и расщепление хорошо известны специалисту в данной области (см., например: *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; Издатель: P.G.M. Wuts, 5e издание, Wiley 2014). Конкретные примеры описаны в последующих параграфах. Кроме того, возможно, что две или более последовательных стадии могут быть выполнены без выполнения обработки между указанными стадиями, например путем «однореакторной» реакции, как она хорошо известна специалисту в данной области техники. Специалисту в данной области техники также понятно, что реакция может привести к образованию побочного продукта(ов), который, при необходимости, может быть использован для получения соединений формулы (I) с использованием методик, аналогичных тем, которые представлены в общих схемах ниже.

Схема 1

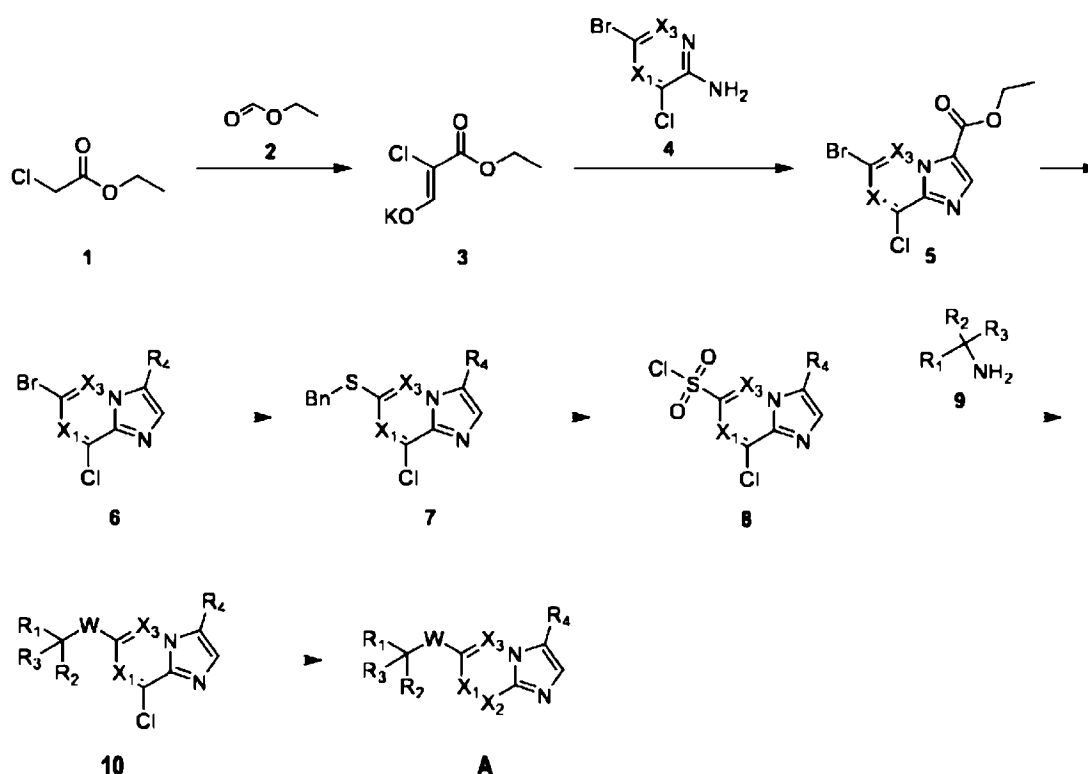
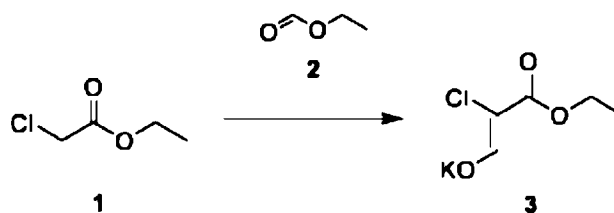
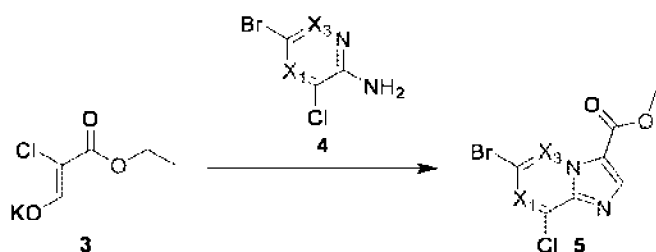


Схема 1 иллюстрирует предпочтительный синтетический подход к соединениям общей формулы А. Как должно быть понятно специалисту, схема также может быть распространена на соединения формулы (I), где X_4 представляет собой N, а X_5 представляет собой C- R_{c5} , например, при функционализации СН соединения от А до C- R_{c5} посредством бромирования положения СН (см., например: Kim et al, KR2012078530) с последующими реакциями кросс-сочетания, катализируемыми палладием.

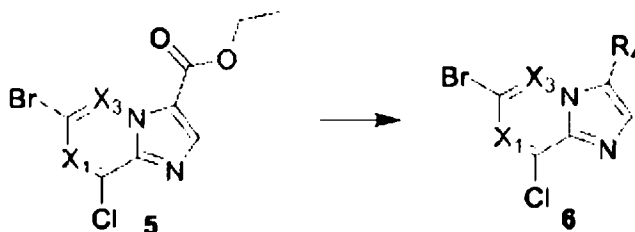


На первой стадии этил-2-хлорацетат **1** вступает в реакцию с этилформиатом **2** в основных условиях с образованием (Z)-2-хлор-3-этоксипроп-1-ен-1-олат калия **3**. Реакцию предпочтительно проводят в растворителях, таких как трет-бутилметилэфир, диизопропиловый эфир, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан, ДМФА, DME, ТГФ или смесь толуола, диэтилового эфира и этанола в присутствии оснований, таких как этоксид натрия, метоксид натрия, трет-бутилат калия или трет-бутилат натрия. (см. например: а) Stephen et al, US2017/369489; б) Murar et al, Eu. J. Med. Chem. 2017, 126, 754).

Реакцию проводят при температуре от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры. Реакция предпочтительно завершается через 1-24 часа.

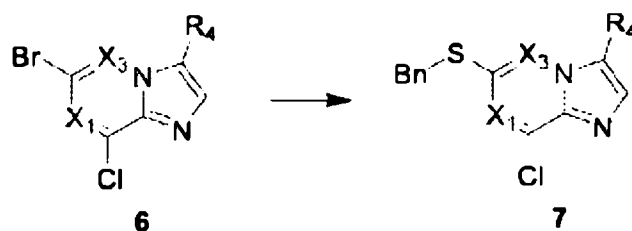


На второй стадии соединение формулы 4, в котором X_1 и X_3 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с (Z)-2-хлор-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-олатом калия 3 с получением соединения формулы 5. Данную циклизацию можно проводить в кислых условиях (см., например: Xi et al, WO2019/99311). Предпочтительным является описанное в данном документе применение серной кислоты в EtOH. Реакции предпочтительно проводят в течение 5-24 часов при $70\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

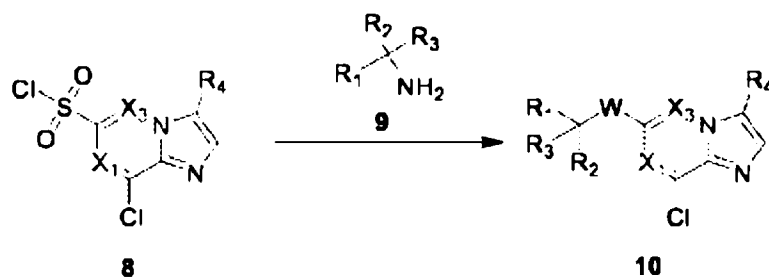


На третьей стадии соединение формулы 5, в котором X_1 и X_3 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), превращают в соединение формулы 6, в котором X_1 , X_3 и R_4 определены как для соединения формулы (I) в нескольких синтетических стадиях. Если R_4 представляет собой 2-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазольную группу, соединение формулы 5 вступает в реакцию с гидразингидратом с образованием гидразида. Данное образование гидразида можно осуществлять в нейтральных условиях (см., например: Dong et al, J. Med. Chem. 2020, 63, 3028). Образование гидразида предпочтительно осуществляют в EtOH, и реакции предпочтительно проводят в течение 1-24 часов при $50\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в условиях нагревания или микроволнового излучения. Затем гидразид вступает в реакцию с этил-2,2-дифторацетатом с образованием диацилгидразина. Данную реакцию можно проводить в основных условиях, предпочтительным является описанное в данном документе использование DBU в EtOH, ТГФ или ДМФА. Реакции предпочтительно проводить в течение 0,5-24 часов при температуре нагрева до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в микроволновой печи или на масляной бане. Наконец, диацилгидразин циклизуется обработкой реагентами обмена кислорода/серы с получением соединения формулы 6, в котором R_4 представляет собой 2-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазольную группу (см., например: Brunet et al, WO2020/127974). Предпочтительным является описанное в данном

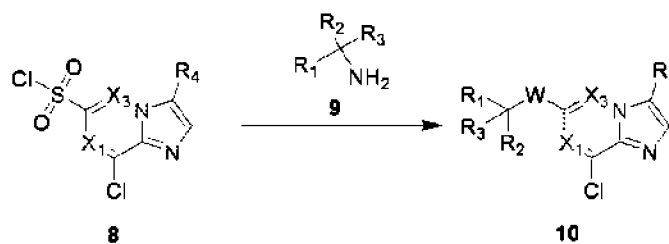
документе использование реагента Лавессона в толуоле или ТГФ. Реакции предпочтительно проводят в течение 0,5-24 часов при 50-130 °С.



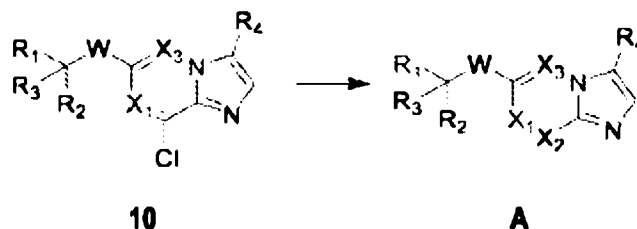
На четвертой стадии соединение формулы 6, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с бензилмеркаптаном с получением соединения формулы 7. Данную реакцию кросс-сочетания можно осуществить с помощью катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания CS-S (см., например: Jiang, Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^o издание: de Meijere, Diederich, Eds.: Wiley- VCH: Вайнхайм, Германия, 2004). Предпочтительным является описанное в данном документе использование трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфана) и N-этил-N-изопропилпропан-2-аминвдиоксана. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-48 часов при температуре 80-100 °С в микроволновой печи или на масляной бане.



На пятой стадии соединение формулы 7, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с реагентом хлорирования с получением сульфонилхлорида формулы 8. Данное образование сульфонилхлорида можно осуществить обработкой NCS, сульфонилхлоридом, DCDMH, Cl₂ и т.д. в MeCN с эквивалентом уксусной кислоты и воды (см., например: Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование DCDMH в MeCN с эквивалентом уксусной кислоты и воды. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-5 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



На шестой стадии соединение формулы **8**, в котором X_1 , X_3 и R_4 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с амином формулы **9**, в котором R_1 , R_2 и R_3 такие, как определено для соединения формулы (I), с получением соединения формулы **10**. Данную реакцию можно провести в основных условиях (см., например: Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование триметиламина, пиридина и т. д., в ДХМ, ТГФ или ДМФА. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-24 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



На заключительной стадии соединение формулы **10**, в котором X_1 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), связывают с различными аминами с получением соединения формулы **A**, в котором X_2 определено как для соединения формулы (I). Данную реакцию сочетания можно осуществить с помощью катализируемой палладием реакции кросс-сочетания CN (см., например: а) Jiang, Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^е издание: de Meijere, Diederich, изд.: Wiley-VCH: Вайнхайм, Германия, 2004; б) Sutton, et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование карбоната цезия и Pd-PEPPSI-Инерт Cl в диоксане. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-48 часов при температуре 80-120 °С в микроволновой печи или на масляной бане. Предпочтительным также является описанное в данном документе применение карбоната цезия, RuPhos-Pd-G3, Ruphos в диоксане или ацетата палладия, Ruphos, трет-бутилового спирта, натрия в ТГФ. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-24 часов при температуре 70-130 °С в микроволновой печи или на масляной бане.

Схема 2

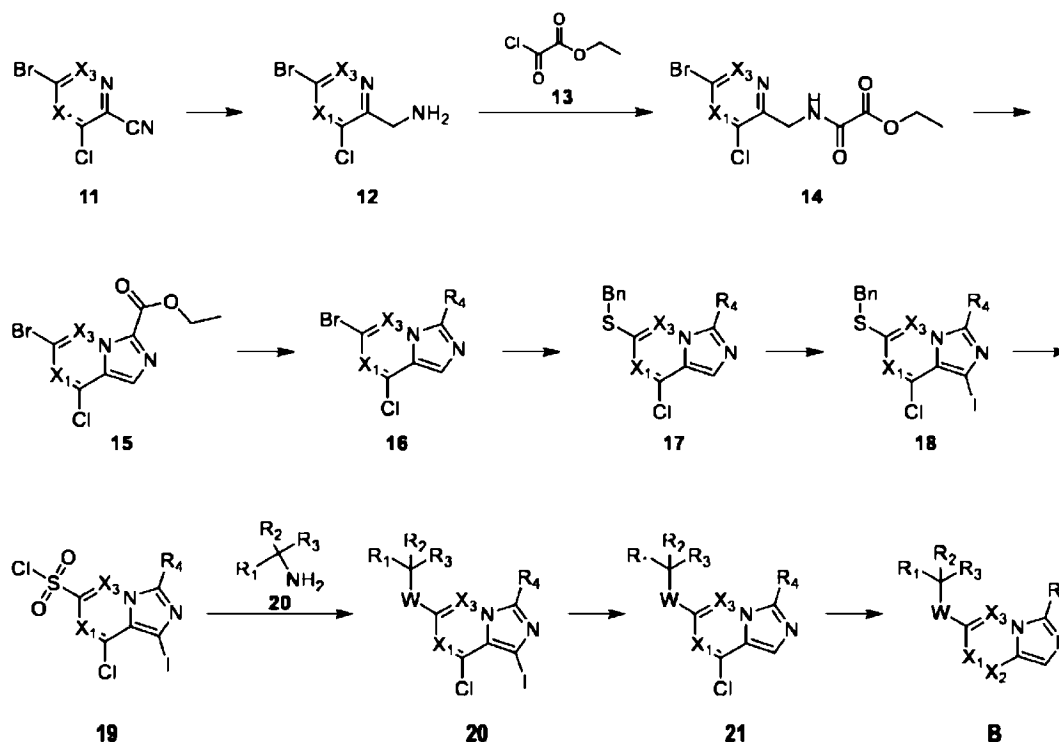
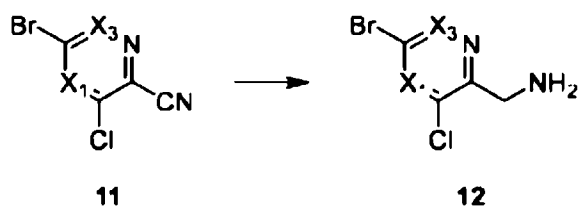
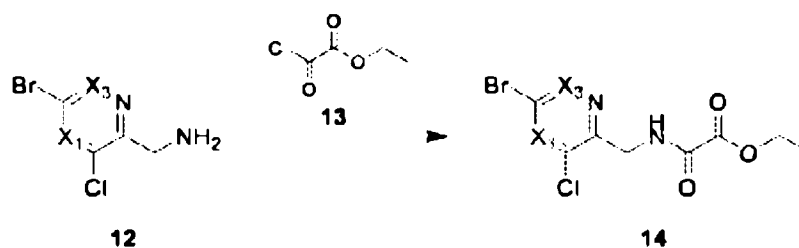


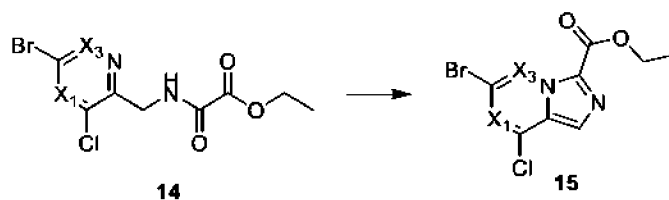
Схема 2 иллюстрирует предпочтительный синтетический подход к соединениям общей формулы В. Как должно быть понятно специалисту, соединения формулы (I), где X_4 представляет собой C-R_{c4} и X_5 представляет собой N, можно получить путем функционализации C-1 положения в соединении **20**, например, посредством реакций кросс-сочетания, катализируемых палладием.



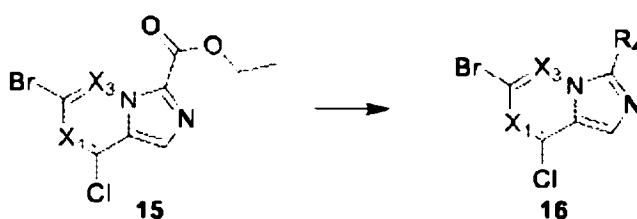
На первой стадии цианогруппу соединения формулы **11**, в котором X_1 и X_3 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), восстанавливают для получения соединения формулы **12**. Реакцию предпочтительно проводят в ТГФ в присутствии восстановителя типа ВН_3 .ТГФ, ВН_3 . Me_2S , PtO_2/H_2 , тетрагидробората натрия и т. д. (см., например: Long et al, WO2018/71535). Реакцию проводят при температуре от 20-40 °С. Реакция предпочтительно завершается через 0,5-24 часа.



На второй стадии соединение формулы **12**, в котором X_1 и X_3 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с этил-2-хлор-2-оксоацетатом **13** в основных условиях с получением соединения формулы **14**. Ацилирование предпочтительно проводят в растворителе, таком как ДХМ, диоксан или ТГФ, в присутствии основания, такого как триметиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (см., например: Blaquiere et al, WO2015/25025). Реакцию проводят при температуре от $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры. Реакция предпочтительно завершается через 1-24 часа.

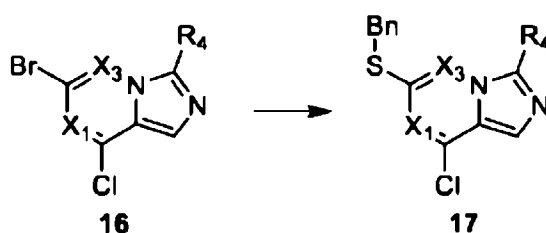


На третьей стадии соединение формулы **14**, в котором X_1 и X_3 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), превращают в соединение формулы **15**. Циклизацию предпочтительно проводят в присутствии реагентов дегидратации, таких как трихлорфосфат, пентаоксид фосфора и трихлорфосфат, пиридин и трифторуксусный ангидрид и т. д., в 1,2-дихлорэтаноле, толуоле или без растворителя. Реакцию проводят при температуре от $70\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакция предпочтительно завершается через 1-24 часа.

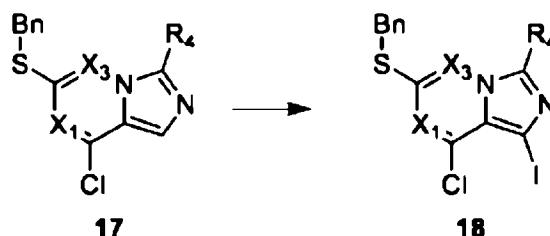


На четвертой стадии соединение формулы **15**, в котором X_1 и X_3 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), превращают в соединение формулы **16** в несколько синтетических стадий. Если R_4 представляет собой 2-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол, соединение формулы **15** вступает в реакцию с гидразингидратом с образованием гидразида. Данное образование гидразида можно осуществлять в нейтральных условиях (см., например: Dong et al, J. Med. Chem. 2020,63, 3028). Образование гидразида предпочтительно осуществляют в EtOH, и реакции предпочтительно проводят в течение 1-24 часов при $50\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в условиях нагревания или микроволнового излучения. Затем

гидразид вступает в реакцию с этил-2,2-дифторацетатом с образованием диацилгидразина. Данную реакцию можно проводить в основных условиях, предпочтительным является описанное в данном документе использование DBU в EtOH, ТГФ или ДМФА. Реакции предпочтительно проводить в течение 0,5-24 часов при температуре нагрева до 100 °С в микроволновой печи или на масляной бане. Наконец, диацилгидразин циклизуется обработкой реагентами обмена кислорода/серы с получением соединения формулы **16**, в котором R₄ представляет собой 2-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазольную группу (см., например: Brunet et al, WO2020/127974). Предпочтительным является описанное в данном документе использование реагента Лавессона в толуоле или ТГФ. Реакции предпочтительно проводят в течение 0,5-24 часов при 50-130 °С.

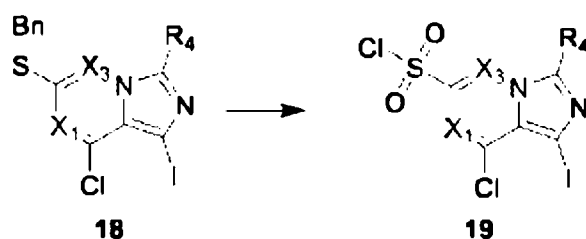


На пятой стадии соединение формулы **16**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с бензилмеркаптаном с получением соединения формулы **17**. Данную реакцию кросс-сочетания можно осуществить с помощью катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания CS-S (см., например: Jiang, Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^е издание: de Meijere, Diederich, Eds.: Wiley- VCH: Вайнхайм, Германия, 2004). Предпочтительным является описанное в данном документе использование трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфана) и N-этил-N-изопропилпропан-2-аминвдиоксана. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-48 часов при температуре 80-100 °С в микроволновой печи или на масляной бане.

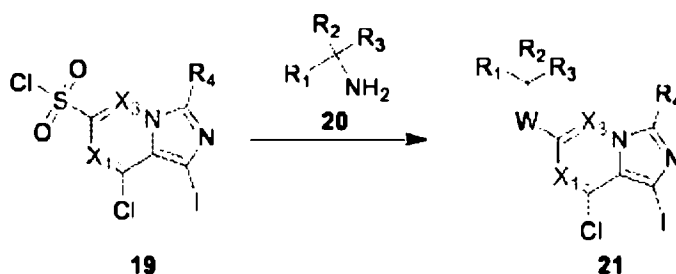


На шестой стадии соединение формулы **17**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с иодид-содержащим реагентом с получением соединения формулы **18**. Данное иодирование может быть осуществлено обработкой NIS, I₂ и др., в MeCN, ТГФ, диоксане, ДМФА и др. (см., например,:

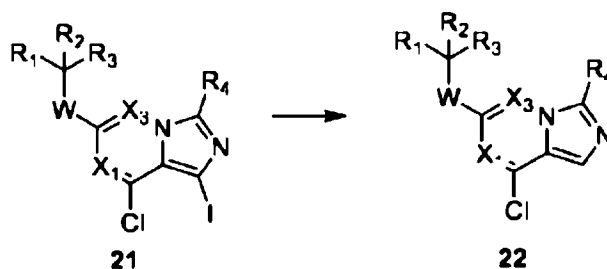
Bentley et al; WO2011/138266). Предпочтительным является описанное в данном документе использование NIS в MeCN. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-5 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



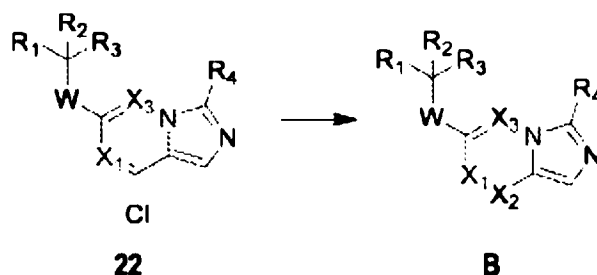
На седьмой стадии соединение формулы **18**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с реагентом хлорирования с получением сульфонилхлорида формулы **19**. Данное образование сульфонилхлорида можно осуществить обработкой NCS, сульфонилхлоридом, DCDMH, Cl₂ и т.д. в MeCN с эквивалентом уксусной кислоты и воды (см., например: Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование DCDMH в MeCN с эквивалентом уксусной кислоты и воды. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-5 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



На восьмой стадии соединение формулы **19**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с амином формулы **20**, в котором R₁, R₂ и R₃ такие, как определено для соединения формулы (I), с получением соединения формулы **21**. Данную реакцию можно провести в основных условиях (см., например: Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование триметиламина, пиридина и т. д., в ДХМ, ТГФ или ДМФА. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-24 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



На девятой стадии иодид соединения формулы **21**, в котором X_1 , X_3 и R_4 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), удаляют путем гидрирования с получением соединения формулы **22**. Реакцию предпочтительно проводят в ТГФ, MeOH, EtOH, диоксане или ДМФА в присутствии катализатора гидрирования, такого как Pd/C, Pd(OH)₂, Ni Ренея, PtO₂ и т. д., в атмосфере водорода (см., например: Aissaoui et al, US2011/105514). Реакцию проводят при температуре от 20-80 °С. Реакция предпочтительно завершается через 0,5-24 часа.



На заключительной стадии соединение формулы **22**, в котором X_1 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), связывают с различными аминами с получением соединения формулы **B**, в котором X_2 определено как для соединения формулы (I). Данную реакцию сочетания можно осуществить с помощью катализируемой палладием реакции кросс-сочетания CN (см., например, а) Jiang, Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^e издание: de Meijere, Diederich, изд.: Wiley-VCH: Вайнхайм, Германия, 2004; б) Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование карбоната цезия и Pd-PEPPSI-Ипт Cl в диоксане. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-48 часов при температуре 80-120 °С в микроволновой печи или на масляной бане. Предпочтительным также является описанное в данном документе применение карбоната цезия, RuPhos-Pd-G3, Ruphos в диоксане или ацетата палладия, Ruphos, трет-бутилового спирта, натрия в ТГФ. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-24 часов при температуре 70-130 °С в микроволновой печи или на масляной бане.

Схема 3

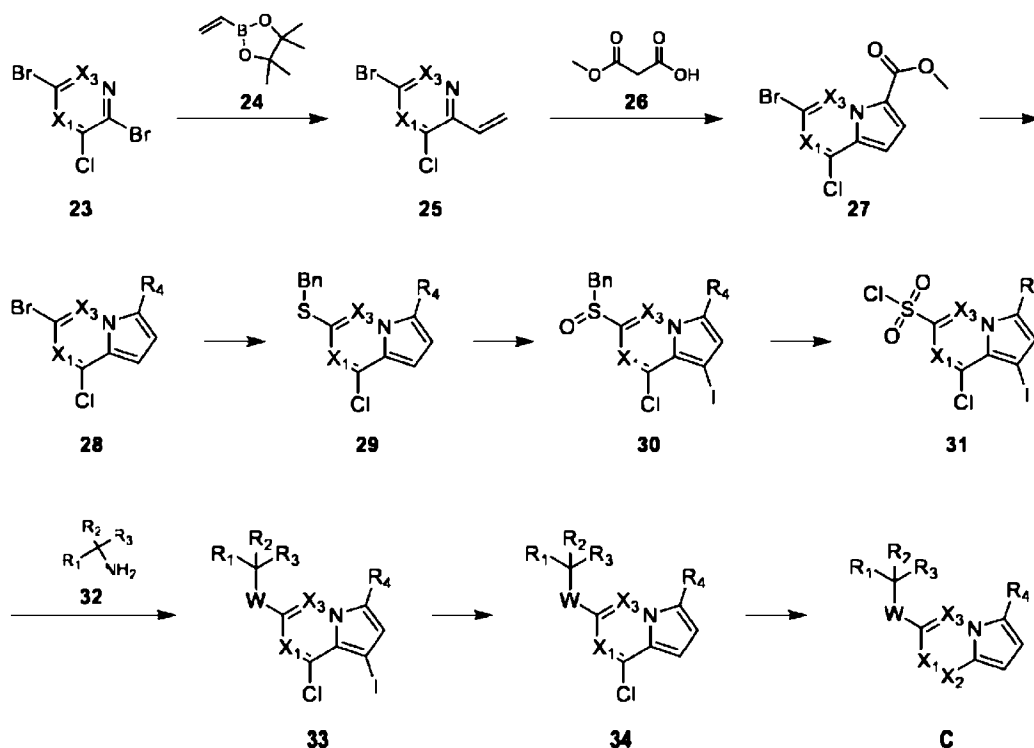
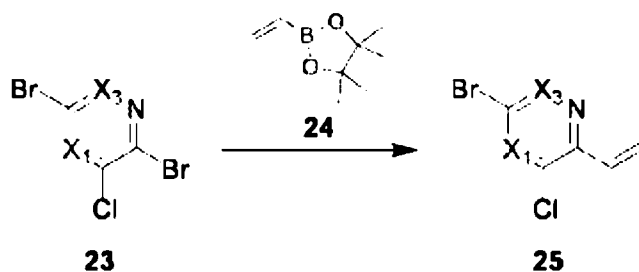
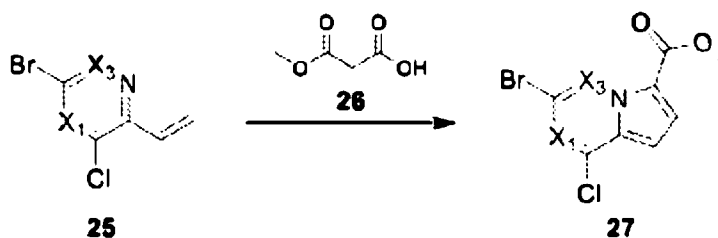


Схема 3 иллюстрирует предпочтительный синтетический подход к соединениям общей формулы С. Как понятно специалисту, соединения формулы (I), где X_4 представляет собой $C-R_{c4}$, можно получить посредством функционализации положения C-1 соединения 33, например посредством реакций кросс-сочетания, катализируемых палладием. Как должно быть понятно специалисту в данной области техники, соединения формулы (I), где X_5 представляет собой $C-R_{c5}$, можно получить путем функционализации положения X_5 представляет собой CH путем бромирования положения CH (см., например: Yao et al, Org. Lett. 2020,22,4511) с последующими реакциями кросс-сочетания, катализируемыми палладием.

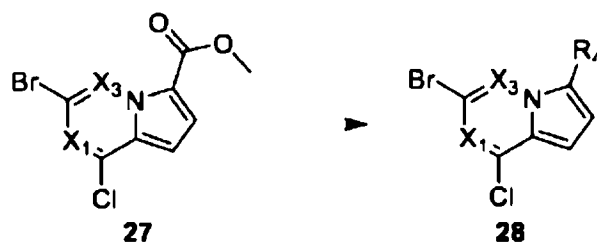


На первой стадии соединение формулы **23**, в котором X_1 и X_3 такие, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксабороланом **24** с получением соединения формулы **25**. Реакция сочетания катализируется палладиевыми катализаторами, например катализаторами $Pd(0)$, такими как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

[Pd₂(dba)₃] или катализаторами Pd(II), такими как дихлорбис(трифенилфосфин)-палладий(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], ацетат палладия(II) и трифенилфосфин или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорид палладия. Реакцию предпочтительно проводят в растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан, диоксан, ДМФА, DME, ТГФ или изопропанол, с водой и в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия или фосфат калия (см. например: Hall, *Boronic Acids*, 2005 Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Вайнхайм, ISBN 3-527-30991-8 и ссылки, приведенные в нем). Реакцию проводят при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения соответствующего растворителя. В дальнейшем реакцию можно проводить при температуре выше точки кипения, используя реакторы высокого давления и микроволновую печь. Реакция предпочтительно завершается через 1-36 часа.

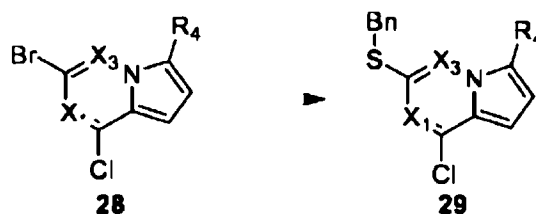


На второй стадии соединение формулы **25**, в котором X₁ и X₃ такие, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с 3-метокси-3-оксопропановой кислотой **26** с получением соединения формулы **27**. Циклизацию предпочтительно проводят в растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан, диоксан, ДМФА, DME, ТГФ или MeCN, в присутствии N-иод-сукцинимиды и ацетата натрия (см., например: Tang et al, *Adv. Synth. Catalysis*, 2016,358,2878). Реакцию проводят при температуре 80-100 °С в микроволновой печи или на масляной бане. Реакция предпочтительно завершается через 1-36 часа.

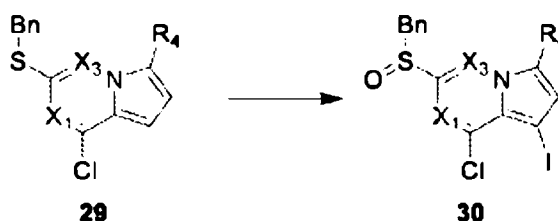


На третьей стадии соединение формулы **27**, в котором X₁ и X₃ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), превращают в соединение формулы **28** в несколько синтетических стадий. Если R₄ представляет собой 2-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол, соединение формулы **27** вступает в реакцию с гидразингидратом с образованием гидразида. Данное образование гидразида можно осуществлять в нейтральных условиях (см., например: Dong et al, *J. Med. Chem.* 2020,63,3028). Образование гидразида предпочтительно осуществляют в EtOH, и реакции предпочтительно проводят в течение 1-

24 часов при 50-100 °С в условиях нагревания или микроволнового излучения. Затем гидразид вступает в реакцию с этил-2,2-дифторацетатом с образованием диацилгидразина. Данную реакцию можно проводить в основных условиях, предпочтительным является описанное в данном документе использование DBU в EtOH, ТГФ или ДМФА. Реакции предпочтительно проводить в течение 0,5-24 часов при температуре нагрева до 100 °С в микроволновой печи или на масляной бане. Наконец, диацилгидразин циклизуется обработкой реагентами обмена кислорода/серы с получением соединения формулы **28**, в котором R₄ представляет собой 2-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазольную группу (см., например: Brunet et al, WO2020/127974). Предпочтительным является описанное в данном документе использование реагента Лавессона в толуоле или ТГФ. Реакции предпочтительно проводят в течение 0,5-24 часов при 50-130 °С.

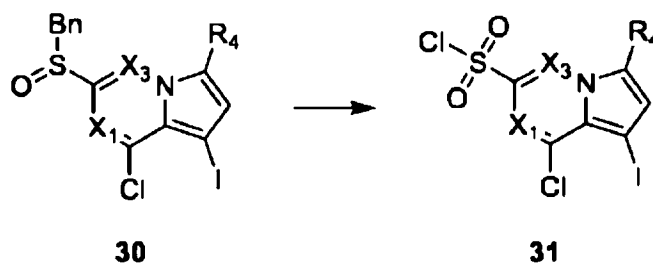


На четвертой стадии соединение формулы **28**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с бензилмеркаптаном с получением соединения формулы **29**. Данную реакцию кросс-сочетания можно осуществить с помощью катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания CS-S (см., например: Jiang, Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^e издание: de Meijere, Diederich, Eds.: Wiley- VCH: Вайнхайм, Германия, 2004). Предпочтительным является описанное в данном документе использование трис(добензилиденацетон)дипалладия(0), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфана) и N-этил-N-изопропилпропан-2-аминвдиоксана. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-48 часов при температуре 80-100 °С в микроволновой печи или на масляной бане.

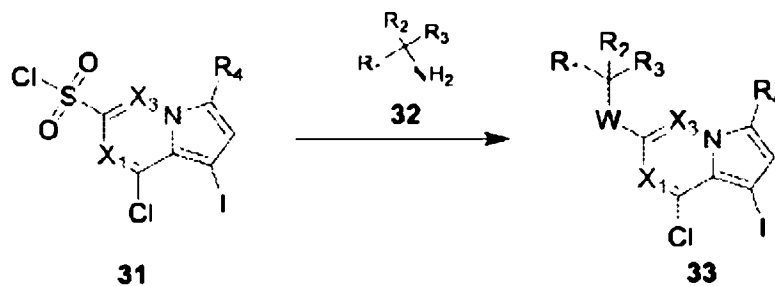


На пятой стадии соединение формулы **29**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с иодид-содержащим реагентом с получением соединения формулы **30**. Данное иодирование может быть осуществлено обработкой NIS, I₂ и др., в MeCN, ТГФ, диоксане, ДМФА и др. (см., например: Bentley et al,

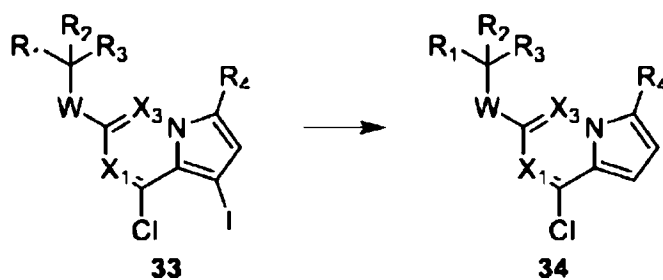
WO2011/138266). Предпочтительным является описанное в данном документе использование NIS в MeCN. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-5 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



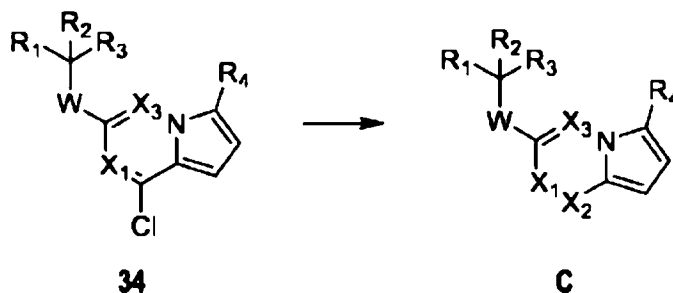
На шестой стадии соединение формулы **30**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с реагентом хлорирования с получением сульфонилхлорида формулы **31**. Данное образование сульфонилхлорида можно осуществить обработкой NCS, сульфонилхлоридом, DCDMH, Cl₂ и т.д. в MeCN с эквивалентом уксусной кислоты и воды (см., например: Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование DCDMH в MeCN с эквивалентом уксусной кислоты и воды. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-5 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



На седьмой стадии соединение формулы **31**, в котором X₁, X₃ и R₄ имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), вводят в реакцию с амином формулы **32**, в котором R₁, R₂ и R₃ такие, как определено для соединения формулы (I), с получением соединения формулы **33**. Данную реакцию можно провести в основных условиях (см., например: Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование триметиламина, пиридина и т. д., в ДХМ, ТГФ или ДМФА. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 0,5-24 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры.



На восьмой стадии иодид соединения формулы **33**, в котором X_1 , X_3 и R_4 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), удаляют путем гидрирования с получением соединения формулы **34**. Реакцию предпочтительно проводят в ТГФ, MeOH, EtOH, диоксане или ДМФА в присутствии катализатора гидрирования, такого как Pd/C, Pd(OH)₂, Ni Ренея, PtO₂ и т. д., в атмосфере водорода (см., например: Aissaoui et al, USS2011/105514). Реакцию проводят при температуре от 20-80 °С. Реакция предпочтительно завершается через 0,5-24 часа.



На заключительной стадии соединение формулы **34**, в котором X_1 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 имеют такие же значения, как определено для соединения формулы (I), связывают с различными аминами с получением соединения формулы **C**, в котором X_2 определено как для соединения формулы (I). Данную реакцию сочетания можно осуществить с помощью катализируемой палладием реакции кросс-сочетания CN (см., например: а) Jiang, Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^o издание: de Meijere, Diederich, изд.: Wiley-VCH: Вайнхайм, Германия, 2004; б) Sutton et al, WO 2021/055744). Предпочтительным является описанное в данном документе использование карбоната цезия и Pd-PEPPSI-Инерт Cl в диоксане. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-48 часов при температуре 80-120 °С в микроволновой печи или на масляной бане. Предпочтительным также является описанное в данном документе применение карбоната цезия, RuPhos-Pd-G3, Ruphos в диоксане или ацетата палладия, Ruphos, трет-бутилового спирта, натрия в ТГФ. Реакции предпочтительно проводят в атмосфере аргона в течение 1-24 часов при температуре 70-130 °С в микроволновой печи или на масляной бане.

Препаративные примеры

Общие замечания

В последующих описаниях используются следующие сокращения: AcOH (уксусная кислота); водн. (водный); Ar (Аргон); Атм. (атмосфера); ВНз.ТГФ (тетрагидрофурановый комплекс борана); шир. (широкий, сигнал ^1H ЯМР); Boc_2O (ди-трет-бутилдикарбонат); (Cataxium APdG₃ (Мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)); (CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); cHex (циклогексан); SMPB (Цианометилен триметилфосфоран); Cs₂CO₃ (карбонат цезия); CuI (иодид меди); DABCO ((1,4- диазабицикло[2.2.2]октан)); DAST (трифторид диэтиламиносеры); DBU (1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен); DCE (дихлорэтан); д (дублет, сигнал ^1H ЯМР); ДХМ (дихлорметан); DIBAL-H (диизобутилалюминийгидрид); DIPEA или DIEA (ди-/зо-пропилэтиламин); DMAP (4- *N,N*-диметиламинопиридин), DME (1,2-диметоксиэтан), DMEDA (диметилэтилендиамин); ДМФА (*N,N*-диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); DPPA (дифенилфосфоридазид); dtbbpy (бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин); ЭС (электроспрей); EtOAc или EA (этилацетат); EtOH (этанол); ч (час(ы)); МК (муравьиная кислота); HATU 1-[Бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат HFIP (Гексафторизопропанол); ^1H ЯМР (спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), iPrOH (изопропанол); K₃PO₄ (трикалийфосфат); Ir[dF(CF₃)(dtbbpy)PF₆ ((4,4'-Ди-*t*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]) иридия(III) гексафторфосфат); LiOH (гидроксид лития); м (мультиплет, сигнал ^1H ЯМР); м-ХПБК (мета-хлорпероксибензойная кислота), MeCN (ацетонитрил), MeOH (метанол); мин (минута(ы)); MnO₂ (оксид марганца (IV)); MS (масс-спектрометрия); МТВЕ (метил-*трет*-бутиловый эфир); NaBH₄ (борогидрид натрия); NaHCO₃ (гидрокарбонат натрия); Na₂S₂O₃ (тиосульфат натрия); NCS (N-хлорсукцинимид); NH₃ (аммиак); NH₄Cl (фторид аммония); NiCl₂ (дихлорид никеля); NIS (N-иодсукцинимид); NMP (N-метилпирролидон); ЯМР (ядерный магнитный резонанс); Pd/C (палладий на угле); Pd₂dba₃ (трис(добензилиденацетон)дипалладий); Pd(dppf)Cl₂ (1,1-Бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий); Pd(Ph₃)₂Cl₂ (Дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)); PE (петролейный эфир); Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин ([1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлоримидазол-2-илиден]-дихлор-(2-метилпиридин-1-ий-1-ил)палладий); Pd(OH)₂ (гидроксид палладия); Pd(Ph₃)₄ (Палладий-тетракис(трифенилфосфин)); PhI(OAc)₂ ((Диацетоксиод)бензол)); P(*t*Bu)₃ (Три-трет-бутилфосфин); Py (пиридин); к (квартет, сигнал ^1H ЯМР); квин. (квинтет, сигнал ^1H ЯМР); рац (рацемический); RT (время удерживания); с (синглет, сигнал ^1H ЯМР); насыщ.

(насыщенный); т (триплет, сигнал ^1H ЯМР); TBAF (фторид тетрабутиламмония); tert-BuBrettPhos-Pd-G3 ([2-Ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат); tBuXPhos Pd G3 (Метансульфонато(2-ди-*т*-бутилфосфино-2',4',6',-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладий(II))TBDMSCl или TBSCl (трет-бутилдиметилсилилхлорид); tBuOH (трет-бутанол); TEA (триэтиламин); ТФУ (трифторуксусная кислота); ТФУА (трифторуксусный ангидрид), ТГФ (тетрагидрофуран); ТСХ (тонкослойная хроматография); TMSCHN₂ (Триметилсилилдиазометан); TMSCN (триметилсилилцианид); TMSOTf (Триметилсилил трифторметансульфонат); TTMSS (триметилсилан); UPLC (сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография), УФ (ультрафиолет), мас.% (проценты по массе); Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен); Xantphos Pd G4 (Метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен](2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)).

Общая методика: Все исходные материалы и растворители были получены либо из коммерческих источников, либо приготовлены по литературным ссылкам. Коммерчески доступные реагенты и безводные растворители использовали в исходном виде, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакционные смеси перемешивали. Органические растворы обычно сушили над безводным сульфатом натрия. Колоночную хроматографию проводили на предварительно упакованных картриджах с силикагелем (100-1000 меш, 40-63 мкм), используя указанное количество. Все реакции, чувствительные к воздуху и влаге, проводили в высушенной в печи (при 120 °С) стеклянной посуде в инертной атмосфере азота или аргона. Названия соединений были созданы с использованием ChemDraw Prime (Perkin Elmer). В некоторых случаях вместо названий, созданных ChemDraw, использовались общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

Условия обращенно-фазовой ВЭЖХ для анализа конечных соединений ЖХМС:

Метод 1: SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18 2,1 X 30 мм, 5 мкм при 50 °С; Подвижная фаза: А: 0,0375% ТФУ в воде (об./об.); В: 0,01875% ТФУ в MeCN (об./об.); скорость потока выдерживали при 1,5 мл/мин; элюировали подвижной фазой в течение 1,55 мин с использованием УФ-детектирования при 220 нм и 254 нм. Градиентная информация: 0- 0,80 мин, снижали в диапазоне от 95% А-5% В до 5% А-95% В; 0,80-1,20 мин, выдерживали при 5% А-95% В; 1,20-1,21 мин, возвращали до 95% А-5% В, 1,21-1,55 мин, выдерживали при 95% А-5% В.

Метод 2: SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18 2,1X 30 мм, 5 мкм при 40 °С ; Подвижная фаза: А: 0,025% NH₃-H₂O в воде (об./об.), В: MeCN; скорость потока выдерживали при 1,5 мл/мин; элюировали подвижной фазой в течение 1,55 мин с

использованием УФ-детектирования при 220 нм и 254 нм. Градиентная информация: 0-0,80 мин, снижали в диапазоне от 95% А-5% В до 5% А-95% В; 0,80-1,20 мин, выдерживали при 5% А-95% В; 1,20-1,21 мин, возвращали до 95% А-5% В, 1,21-1,55 мин, выдерживали при 95% А-5% В.

Способ 3: SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18 2,1 X 30 мм, 5 мкм при 50 °С; Подвижная фаза: А: 0,0375% ТФУ в воде (об./об.); В: 0,01875% ТФУ в MeCN (об./об.); скорость потока выдерживали при 2,0 мл/мин; элюировали подвижной фазой в течение 0,80 мин с использованием УФ-детектирования при 220 нм и 254 нм. Градиентная информация: 0- 0,80 мин, снижали в диапазоне от 95% А-5% В до 5% А-95% В; 0,80-1,20 мин, выдерживали при 5% А-95% В; 1,20-1,21 мин, возвращали до 95% А-5% В, 1,21-1,55 мин, выдерживали при 95% А-5% В.

Способ 4: SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex® EVO C18 2,1 X 20 мм 2,6 мкм при 50 °С; Подвижная фаза: А: 0,0375% ТФУ в воде (об./об.); В: 0,01875% ТФУ в MeCN (об./об.); скорость потока выдерживали при 2,0 мл/мин; элюировали подвижной фазой в течение 1,00 мин с использованием УФ-детектирования при 220 нм и 254 нм. Градиентная информация: 0,01-0,60 мин, снижали в диапазоне от 95% А-5% В до 5% А-95% В; 0,61-0,78 мин, выдерживали при 5% А-95% В; 0,78-0,79 мин, возвращали до 95% А-5% В, 0,79-0,80 мин, выдерживали при 95% А-5% В.

Метод 5: SHIMADZU LCMS-2020 Kinetex EVO C18 2,1 X 30 мм, 5 мкм при 50 °С; Подвижная фаза: А: 0,0375% ТФУ в воде (об./об.); В: 0,01875% ТФУ в MeCN (об./об.); скорость потока выдерживали при 2,0 мл/мин; элюировали подвижной фазой в течение 0,80 мин с использованием УФ-детектирования при 220 нм и 254 нм. Градиентная информация: 0- 0,80 мин, снижали в диапазоне от 95% А-5% В до 5% А-95% В; 0,80-1,20 мин, выдерживали при 5% А-95% В; 1,20-1,21 мин, возвращали до 95% А-5% В, 1,21-1,55 мин, выдерживали при 95% А-5% В.

¹Н ЯМР спектроскопия:

Спектры ¹Н ЯМР получали на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц с использованием остаточного недеитерированного растворителя в качестве стандарта. Сигналы ¹Н ЯМР указаны с указанием их мультиплетности/комбинированной мультиплетности, как видно из спектра; возможные эффекты более высокого порядка не учитываются. Химические сдвиги сигналов (δ) указаны в м. д. (миллионных долях).

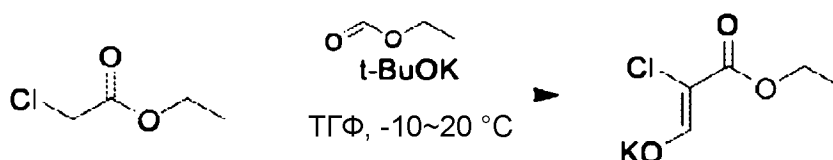
Стехиометрия соли:

В данном тексте, в частности в экспериментальном разделе, для синтеза промежуточных соединений и примеров по данному изобретения, когда соединение упоминается в виде соли с соответствующим основанием или кислотой, точный

стехиометрический состав указанной солевой формы, как полученный соответствующим способом получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен. Если не указано иное, суффиксы химических названий или структурных формул, такие как, например, «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или «x HO», «x CF₃COOH», «x Na⁺», следует понимать как не стехиометрическая характеристика, а исключительно в виде соли. Это применимо аналогично к случаям, когда промежуточные соединения синтеза или примеры соединений или их солей получали посредством описанных процессов получения и/или очистки в виде сольватов, таких как гидраты с (если определено) неизвестным стехиометрическим составом.

Получение промежуточного продукта 1.1

(Z)-2-хлор-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-олата калия

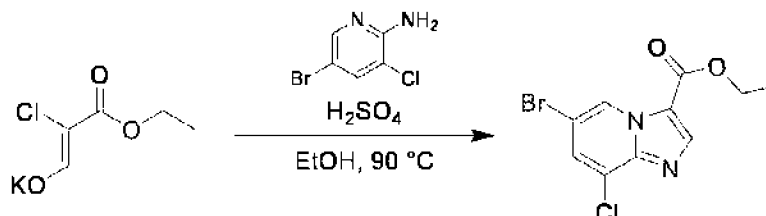


Раствор этил-2-хлорацетата (10 г, 81,60 ммоль, 8,70 мл) и этилформиата (6,04 г, 81,60 ммоль, 6,56 мл) в тетрагидрофуране (ТГФ) (150 мл) перемешивали при -10 °С в течение 20 мин, затем порциями добавляли *t*-BuOK (11,90 г, 106,08 ммоль) так, чтобы температура смеси оставалась ниже 0-5 °С. Реакционную смесь нагревали до 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое растирали с EtOAc (50 мл) в течение 5 часов при 20 °С, фильтровали, а твердое вещество сушили под вакуумом с получением (Z)-2-хлор-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-олата калия (12 г, 63,61 ммоль, выход 77,95%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,88-8,24 (м, 1H), 4,16 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,24 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Получение промежуточного продукта 1.2

этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



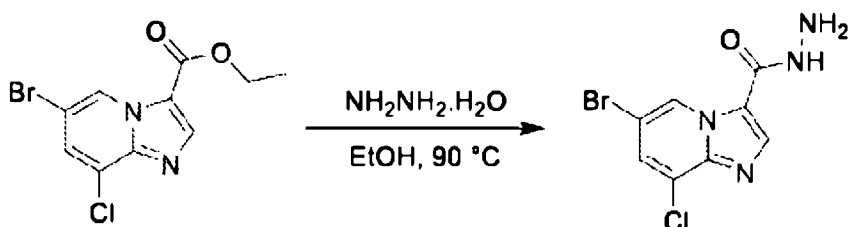
К раствору 5-бром-3-хлор-пиридин-2-амина (2 г, 9,64 ммоль) и (Z)-2-хлор-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-олата калия (7,27 г, 38,56 ммоль) в EtOH (100 мл) при 20 °С добавляли H₂SO₄ (2,84 г, 28,92 ммоль, 1,54 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С. EtOH удаляли при пониженном

давлении, добавляли воду (50 мл), а смесь экстрагировали EtAOc (3x 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 80 мл/мин) с получением продукта этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (1,7 г, 5,21 ммоль, выход 54,03%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,888 мин (**способ 1**); **m/z** 304,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): δ 9,24 (с, 1H), 8,301 (с, 1H), 8,05-8,04 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 2 H), 1,35 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Получение промежуточного продукта 1.3

6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразид

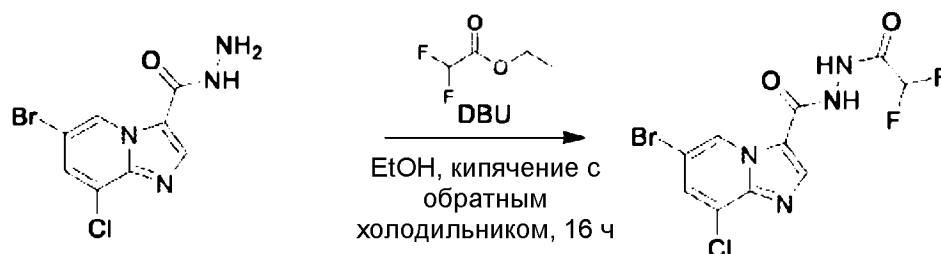


К раствору этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (1,7 г, 5,21 ммоль, чистота 93%) в EtOH (20 мл) при 20 °С добавляли NH₂NH₂*H₂O (3,26 г, 63,76 ммоль, 3,16 мл, чистота 98%). Смесь кипятили в течение 2 ч, а затем охлаждали до 20 °С. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяли с получением продукта 6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразида (1,5 г, 4,97 ммоль, выход 95,49%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,487 мин (**способ 1**); **m/z** 290,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 10,68-9,40 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,83-4,27 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 1.4

6-бром-8-хлор-N¹-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразид



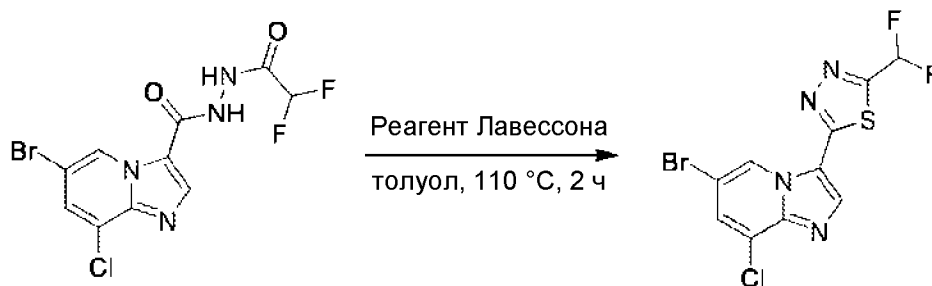
К смеси 6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразида (1,3 г, 4,31 ммоль) и этил-2,2-дифторацетата (5,35 г, 43,11 ммоль) в EtOH (110 мл) при 20 °С добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (1,31 г, 8,62 ммоль). Смесь кипятили в течение 16 часов перед тем, как охлаждали до 20 °С и в конце концентрировали с получением

остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 90% этилацетат/петролейный эфир при 80 мл/мин) с получением продукта 6-бром-8-хлор-*N'*-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразида (0,85 г, 2,17 ммоль) в виде белого твердого вещества.

RT 0,770 мин (**способ 1**); *m/z* 368,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 11,03-10,93 (м, 2H), 9,49 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,48 (т, *J* = 52,8 Гц, 1H).

Получение промежуточного продукта 1.5

2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

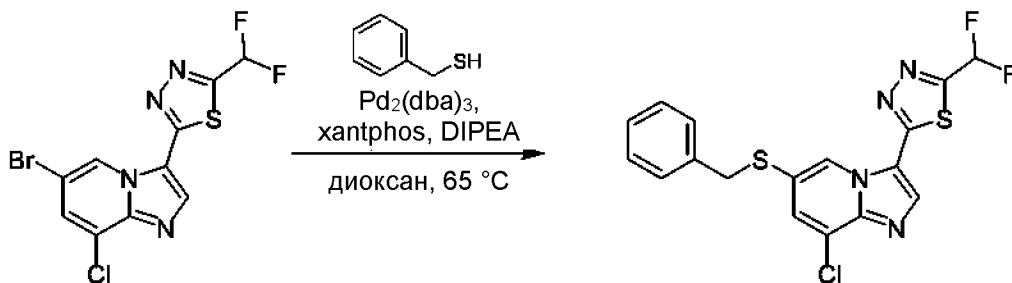


К раствору 6-бром-8-хлор-*N'*-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразида (200,00 мг, 511,52 мкмоль) в толуоле (4 мл) при 20 °С добавляли реагент Лавессона (227,58 мг, 562,67 мкмоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 20 °С и концентрировали с получением остатка, который растирали с MeOH (5 мл) в течение 30 мин. После фильтрации фильтр-прессную лепешку собирали с получением продукта 2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (140 мг, 382,95 мкмоль, выход 74,87%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 7,54-7,84 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 9,61 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H).

Получение промежуточного продукта 1.6

2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол



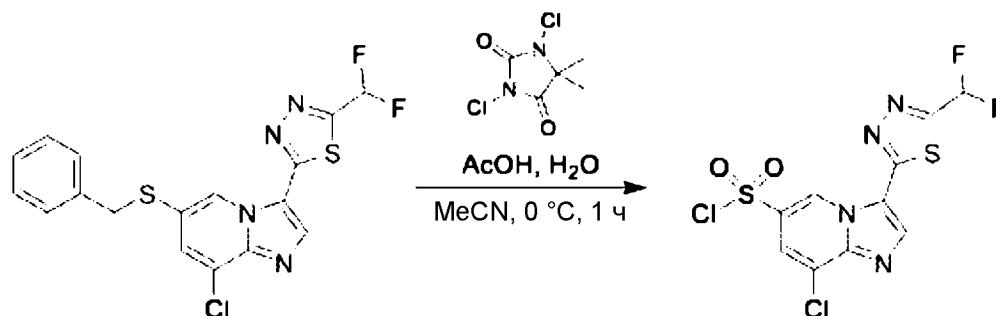
Смесь 2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (100 мг, 273,53 мкмоль), Xantphos (31,65 мг, 54,71 мкмоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) (70,70 мг, 547,07 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (трис(динезилиденацетон)дипалладий(0)) (25,05 мг, 27,35 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 20 °С. N₂ барботировали в смесь в течение 5 мин, а в конце добавляли

фенилметантиол (33,97 мг, 273,53 мкмоль, 32,05 мкл). Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SeraFlash®, градиент элюента 0-30% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением продукта 2-(6-бензилсульфанил-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (80 мг, 193,70 мкмоль, выход 70,81%) в виде желтого твердого вещества.

RT 1,012 мин (**способ 1**); **m/z** 408,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 1.7

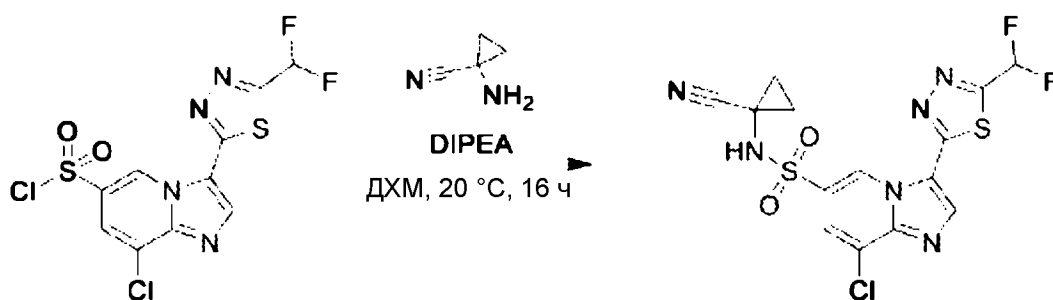
8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонилхлорид



К смеси 2-(6-бензилсульфанил-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (20 мг, 48,91 мкмоль), AcOH (5,29 мг, 88,05 мкмоль, 5,04 мкл) и H₂O (881,21 мкг, 48,91 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) при 0 °С добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (17,35 мг, 88,05 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Добавляли ТГФ (3 мл), а раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта 8-хлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (18 мг, 46,73 мкмоль, выход 95,53%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение примера 1

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

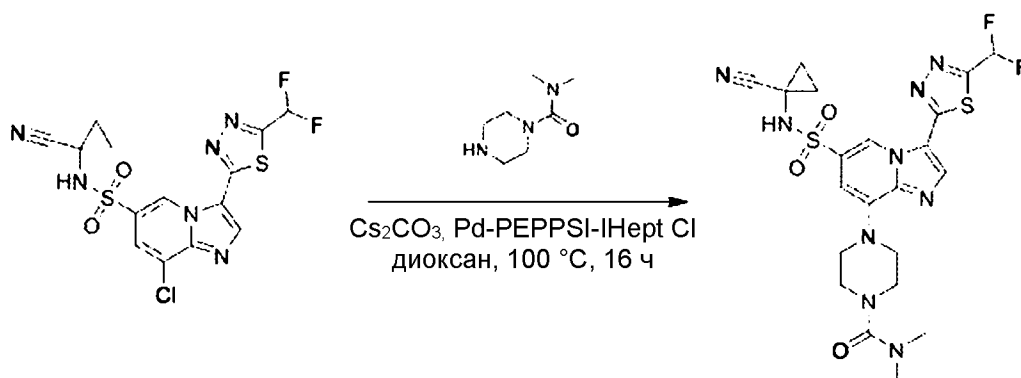


К раствору 1-аминоциклопропан-1-карбонитрила (5,79 мг, 48,81 мкмоль, HCl) в пиридине (294,00 мг, 3,72 ммоль) при 0 °С по каплям добавляли раствор 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (18,00 мг, 46,71 мкмоль) в ТГФ (0,3 мл) в течение 1 мин. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 30%–60%, 7 мин) с получением 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (4,34 мг, 10,07 мкмоль, выход 20,64%) в виде серого твердого вещества.

RT 0,882 мин (способ 1); m/z 430,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,95 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,71 (т, J = 52,8 Гц, 1H), 1,23 (с, 2H), 1,15 (с, 2H).

Получение примера 2

4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



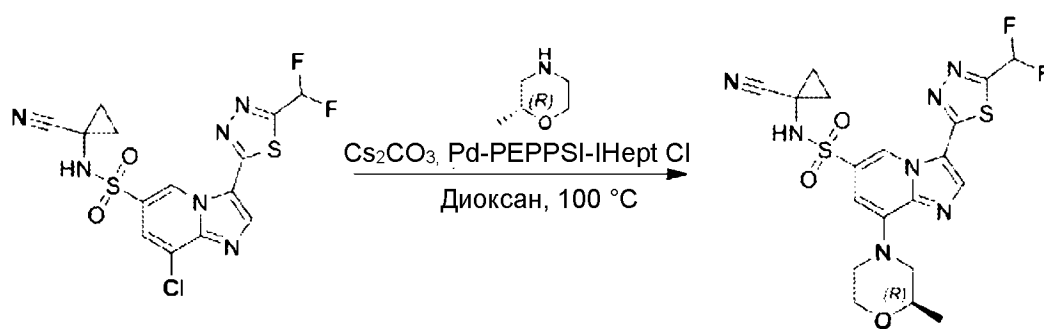
Смесь 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 69,63 мкмоль), N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (13,14 мг, 83,56 мкмоль), Pd-PEPSSI-IHeptCl (6,77 мг, 6,96 мкмоль) и Cs₂CO₃ (68,06 мг, 208,89 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ (3х) перед тем, как перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка:

Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 30%–60%, 10 мин) с получением продукта 4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (15,36 мг, выход 39,7%, чистота 99,29%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

РТ 0,882 мин (**способ 1**); **m/z** 552,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,75 (с, 1H), 9,57 (шир., 1H), 8,65 (с, 1H), 7,71 (т, *J* = 53,2, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,66-3,65 (м, 4H), 3,38-3,36 (м, 4H), 2,81 (с, 6H), 1,45-1,37 (м, 4H).

Получение примера 3

(R)-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2-метилморфолино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

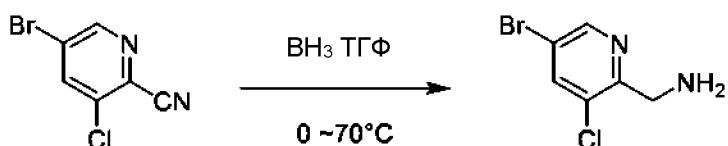


Смесь 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 23,21 мкмоль), (R)-2-метилморфолина (2,82 мг, 27,85 мкмоль), Pd-PEPPSI-IHept Cl (2,26 мг, 2,32 мкмоль) и Cs₂CO₃ (22,69 мг, 69,63 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ (3х) перед тем, как перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 32%–62%, 10 мин) с получением продукта (R)-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2-метилморфолино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (3,22 мг, выход 28,00%) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,870 (**способ 1**); **m/z** 496,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺) **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,71 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,55 - 7,85 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,18 - 4,32 (м, 2H), 3,98 (дд, *J* = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 3,74 - 3,85 (м, 2H), 2,92 (м, 1H) 2,61 - 2,67 (м, 1H), 1,35 - 1,41 (м, 2H), 1,26 - 1,33 (м, 2H), 1,20 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H).

Получение промежуточного продукта 4.1

(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанамин

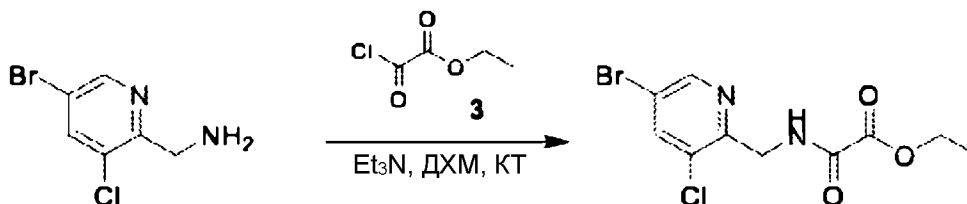


К смеси 5-бром-3-хлорпиколинитрила (2,0 г, 9,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) при охлаждении на ледяной бане добавляли Et_3N (1 М, 11,04 мл) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин перед тем, как нагревали до 20 °С и перемешивали в течение еще 30 мин при данной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и гасили добавлением по каплям MeOH (10 мл) в течение 5 мин. Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 30 мин при данной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (2,2 г) в виде светло-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в HCl (водн. 2М, 20 мл), промывали ДХМ (20 мл, 2X), водную фазу в конце концентрировали под вакуумом с получением продукта (5-бром-3-хлор-2-пиридил)метанамина (1,5 г, 4,07 ммоль, выход 44,26%, чистота 70%, соль HCl) в виде светло-коричневого твердого вещества.

RT 0,18 мин (**способ 2**); **m/z** 222,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,78 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,69 (шир., 3H), 8,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,24 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 4.2

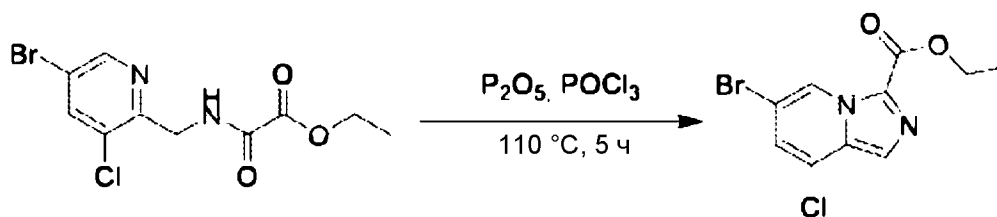
Этил-2-(((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоацетат



К смеси (5-бром-3-хлор-2-пиридил)метанамина (1,5 г, 5,82 ммоль, соль HCl) в ДХМ (30 мл) при охлаждении ледяной водой добавляли DIPEA (2,25 г, 17,45 ммоль). Затем этил-2-хлор-2-оксоацетат (952,77 мг, 6,98 ммоль) добавляли в течение 5 мин, а смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 30 мин при данной температуре. Смесь гасили водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 1:1) с получением продукта этил-2-(((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоацетата (1300 мг, 3,64 ммоль, выход 62,57%, чистота 65,6%) в виде белого твердого вещества. **RT** 0,61 мин (**способ 1**); **m/z** 322,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺). Продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного продукта 4.3

Этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

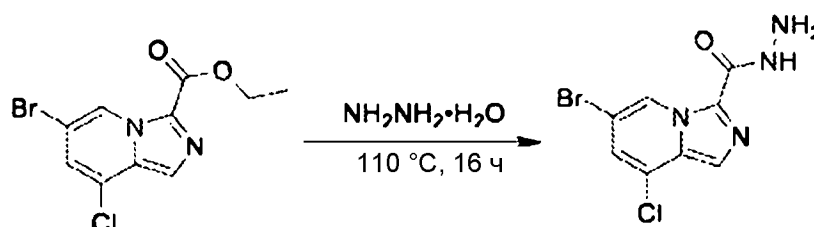


К смеси этил-этил 2-(((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоацетата (1300 мг, 4,04 ммоль) в POCl_3 (15 мл) при охлаждении ледяной водой добавляли пентоксид фосфора (2,87 г, 20,21 ммоль). Смесь нагревали до $110\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 5 ч при данной температуре. Смесь охлаждали до $25\text{ }^\circ\text{C}$ и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (30 мл) и водным раствором NaHCO_3 (30 мл). Затем в конце концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc = от 10:1 до 3:1) с получением продукта этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3- карбоксилата (900 мг, 2,97 ммоль, выход 73,34%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,718 мин (**способ 1**), **m/z** 304,8($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ =9,47 (с, 1H), 7,77(с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,65-4,42 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H)

Получение промежуточного продукта 4.4

6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбогидразид

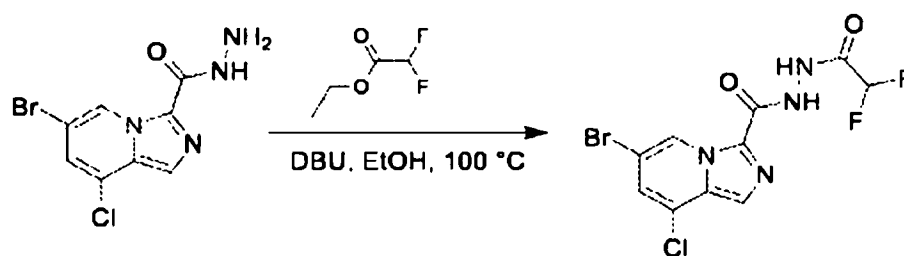


К смеси этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (900 мг, 2,97 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{O}$ (1,48 г, 29,65 ммоль, 98%). Смесь нагревали до $80\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 2 ч при данной температуре. Реакционную смесь охлаждали до $25\text{ }^\circ\text{C}$ и выпавший твердый осадок отделяли. Неочищенный продукт растирали с EtOH (5 мл) с получением 6-бром-8-хлоримидазо[1,5- а]пиридин-3-карбогидразида (650 мг, 2,25 ммоль, выход 75,72%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,56 мин (**способ 1**); **m/z** 290,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,02 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,58 (д, J = 4,0 Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 4.5

6-бром-8-хлор-N'-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,5-а]пиридин-3 карбогидразид

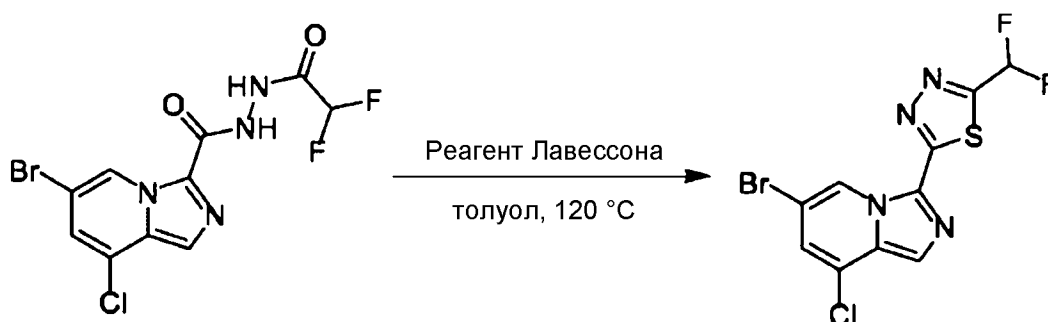


К смеси 6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбогидразида (650 мг, 2,25 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли этил-2,2-дифторацетат (3,10 г, 22,45 ммоль) и DBU (683,58 мг, 4,49 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С перемешивали в течение 16 ч при данной температуре. Смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли с помощью ДХМ (50 мл), промывали водным раствором NH₄Cl (30 мл; 2х) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc= от 1:1 до MeOH: EtOAc=1:10) с получением продукта 6-бром-8-хлор-N'-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,5-а]пиридин-3-карбогидразида (650 мг, 1,56 ммоль, выход 69,32%, чистота 88%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,62 мин (**способ 1**); **m/z** 368,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,95 (шир., 2H), 9,44 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,38 (т, J= 53,2, 1H).

Получение промежуточного продукта 4.6

2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

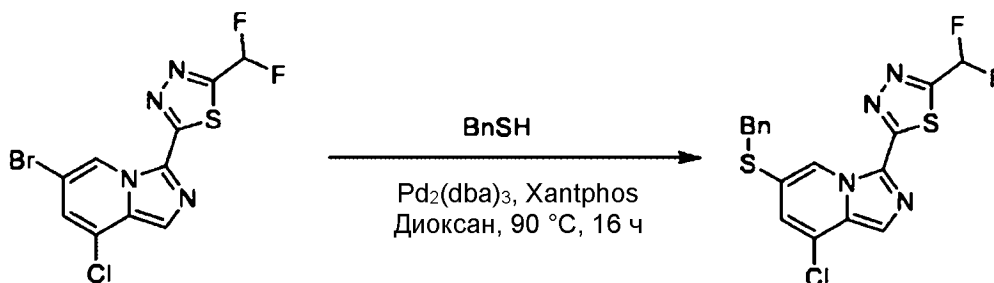


К смеси 6-бром-8-хлор-N'-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,5-а]пиридин-3-карбогидразида (550 мг, 1,50 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли реагент Лавессона (665,80 мг, 1,65 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 2 ч при данной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с MeOH (10 мл) при 70 °С в течение 1 ч, фильтровали, а фильтр-прессную лепешку собирали и сушили под вакуумом с получением продукта 2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (530 мг, 1,45 ммоль, выход 96,88%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,806 мин (**способ 1**); **m/z** 366,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 9,62 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,70 (т, *J* = 53,2, 1H).

Получение промежуточного продукта 4.7

2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

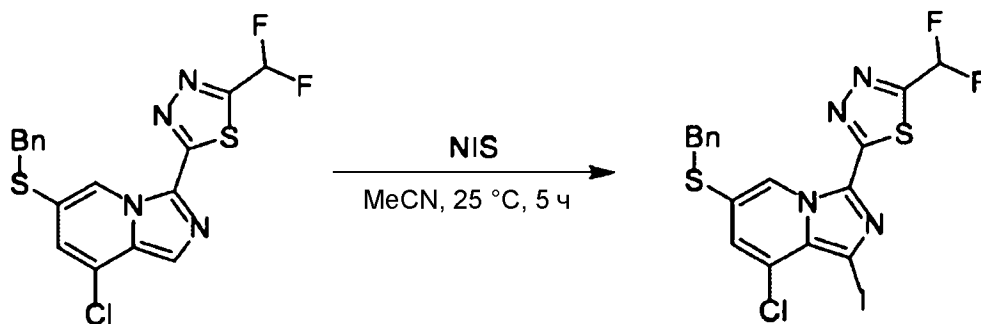


К смеси 2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (450 мг, 1,23 ммоль) и фенилметантиола (168,17 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (10 мл), которую дегазировали азотом в течение 2 мин, добавляли Pd₂(dba)₃ (112,72 мг, 123,09 мкмоль), Xantphos (71,22 мг, 123,09 мкмоль) и DIEA (477,26 мг, 3,69 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч при данной температуре. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc = от 20:1 до 5:1) с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (250 мг, 489,15 мкмоль, выход 39,74%, чистота 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,99 мин (**способ 1**); **m/z** 409,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 9,35 (с, 1H), 7,69 - 7,67 (м, 1H), 7,39 - 7,28 (м, 2H), 7,25 - 7,12 (м, 3H), 7,05 (т, *J* = 53,2, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,10 (с, 2H)

Получение промежуточного продукта 4.8

2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол



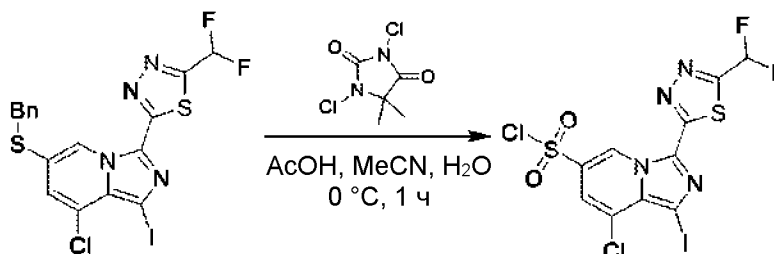
К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (130 мг, 317,95 мкмоль) в MeCN (5 мл) при 0 °С добавляли NIS (78,68 мг,

349,74 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь использовали на следующей стадии непосредственно.

RT 0,99 мин (способ 1); m/z 535,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение промежуточного продукта 4.9

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид

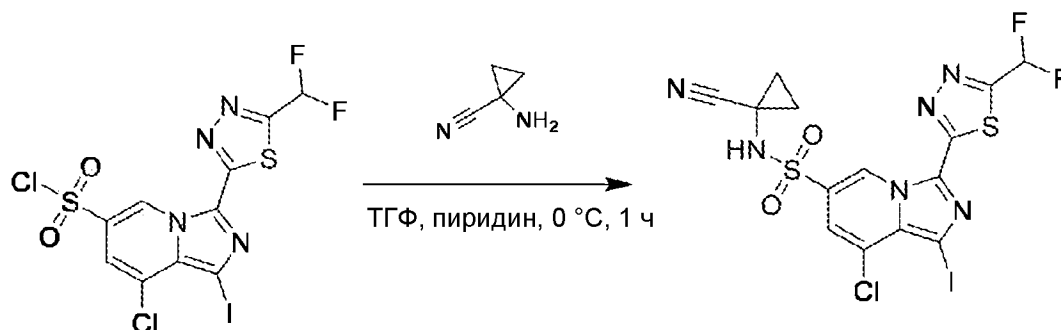


Смесь 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (170 мг, 317,95 мкмоль) в MeCN (5 мл) охлаждали до 0 °С перед тем, как добавляли H₂O (5,73 мг, 317,95 мкмоль), AcOH (38,19 мг, 635,89 мкмоль) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (125,28 мг, 635,89 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли ТГФ (8 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (160 мг, 219,14 мкмоль, выход 68,92%, чистота 70%) в виде светло-коричневого масла.

Отмечается, что нельзя исключить, что дихлорсоединение 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (см. промежуточное соединение 18.2) также образуется в данном процессе.

Получение промежуточного продукта 4.10

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



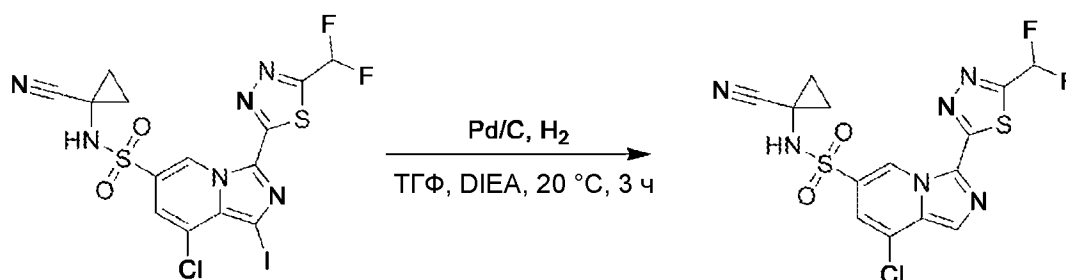
К смеси 1-аминоциклопропан-1-карбонитрила (128,51 мг, 1,57 ммоль, соль HCl) в пиридине (3 мл) при 0 °С добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (160 мг, 313,05 мкмоль) в ТГФ (2 мл).

Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: EtOAc = 10: 1 до 3:1) с получением продукта 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (110 мг, 128,43 мкмоль, выход 41,02%, чистота 65%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,966 мин (**способ 1**); **m/z** 556,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,00 (с, 1H), 9,70 (шир., 1H), 7,72 (т, *J* = 53,2, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 1,54 -1,48 (м, 2H), 1,42 - 1,35 (м, 2H)

Получение примера 4

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

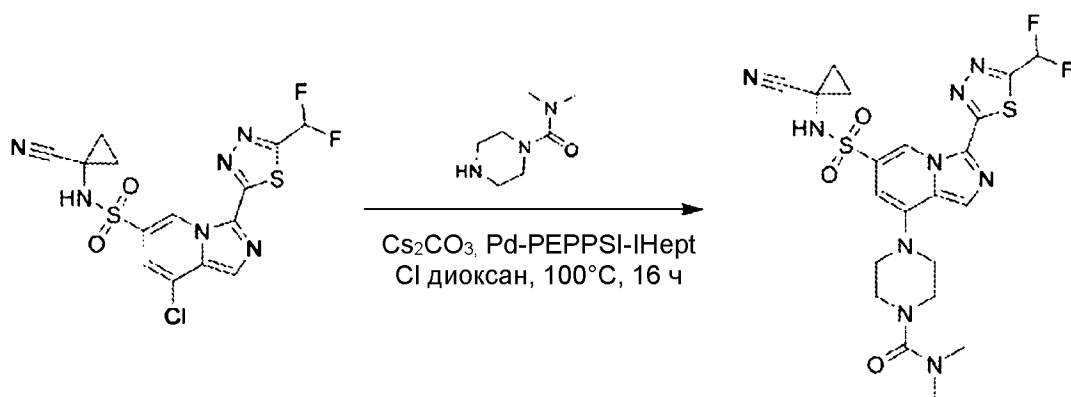


К смеси 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 26,94 мкмоль) в ТГФ (5 мл) при 20 °С добавляли DIPEA (17,41 мг, 134,71 мкмоль) и Pd/C (5 мг, чистота 10%). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 33%– 63%, 15 мин) с получением 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (4,02 мг, 9,23 мкмоль, выход 34,25%, чистота 98,9%, соль муравьиной кислоты) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,966 мин (**способ 1**); **m/z** 431,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ = 10,25 (с, 1H), 8,56 (шир., 1H), 7,99 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,36 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 1,54 - 1,50 (м, 2H), 1,50 -1,46 (м, 2H).

Получение примера 5

4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

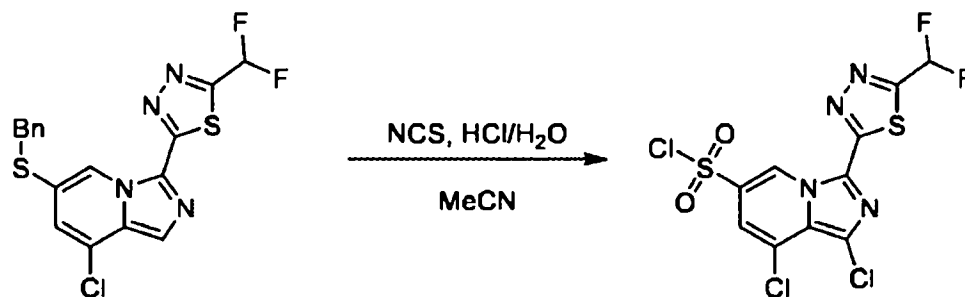


К смеси 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (70 мг, 162,47 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл), которую дегазировали азотом в течение 2 мин, добавляли N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (38,31 мг, 243,71 мкмоль), Cs_2CO_3 (105,87 мг, 324,95 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IHept Cl (15,80 мг, 16,25 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: MeCN; В%: 48%– 68%, 7 мин) с получением 6 мг продукта с чистотой 80%. После этого продукт с чистотой 80% дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 1 мМ водный раствор NH_4HCO_3 , В: MeCN; В%: 35%–53%, 10 мин) с получением продукта 4- (6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (2,48 мг, 4,39 мкмоль, выход 2,70%, чистота 97,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,72 мин (способ 1); m/z 552,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,93 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,35 (т, J = 53,2, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,61-3,52 (м, 4H), 3,44-3,41 (м, 4H), 2,92 (с, 6H), 1,57-1,50 (м, 2H), 1,49 -1,42 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 6.1

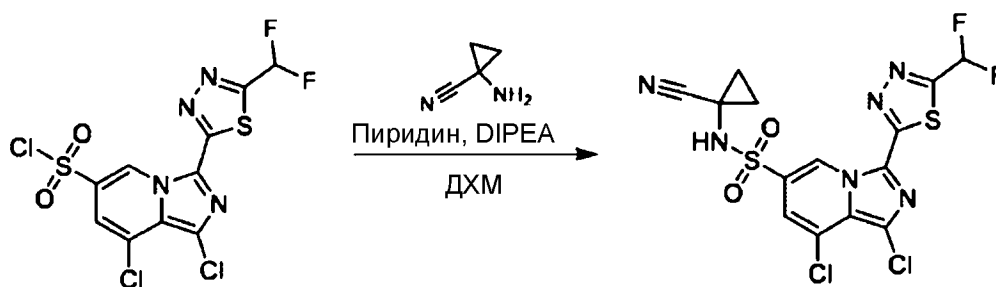
1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид



К смеси NCS (65,32 мг, 489,15 мкмоль, 4 экв.) в MeCN (2 мл) при 0 °С добавляли водный раствор HCl (2M, 244,57 мкл) и 2-(6-бензилсульфанил-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол (50 мг, 122,29 мкмоль). Смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали водой (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (50 мг, 94,13 мкмоль, выход 76,97%, чистота 79%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение примера 6

1,8-дихлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

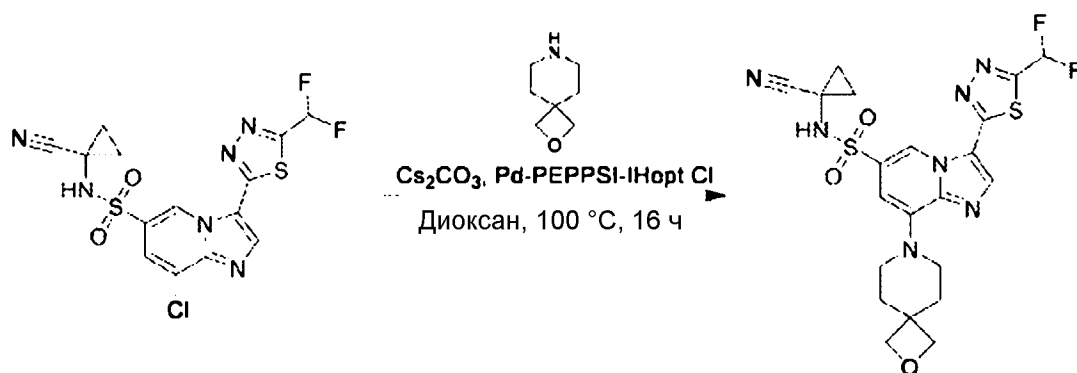


К смеси 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (50 мг, 94,13 мкмоль, чистота 79%) и DIPEA (24,33 мг, 188,26 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 1-аминоциклопропан-1-карбонитрил (15,46 мг, 188,26 мкмоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 20 °С. Добавляли пиридин (148,91 мг, 1,88 ммоль, 151,95 мкл), а смесь перемешивали при 20 °С в течение еще 16 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: MeCN; В%: 50%– 80%, 7 мин) с получением 1,8-дихлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 21,49 мкмоль, выход 66,67%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,87 мин (способ 1); m/z 464,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,91 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 7,71 (т, J = 53,2, 1H), 7,50 (с, 1H), 1,60-1,45 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 2H).

Получение примера 7

N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

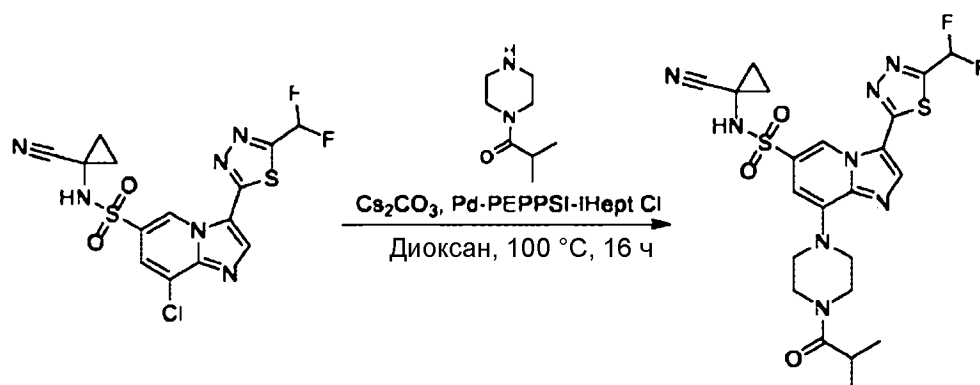


Смесь 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (10,0 мг, 23,21 мкмоль), 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана (4,4 мг, 34,82 мкмоль), Pd-PEPPSI-IHept Cl (2,3 мг, 2,32 мкмоль) и Cs_2CO_3 (22,7 мг, 69,63 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували азотом (3х), а затем перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 33%–53%, 10 мин) с получением продукта N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (4,3 мг, 8,24 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,877 (способ 1); m/z 522,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,69 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,39 (с, 4H), 3,55-3,53 (м, 4H), 1,97-2,01 (м, 4H), 1,28-1,24 (м, 2H), 1,22-1,18 (м, 2H).

Получение примера 8

N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



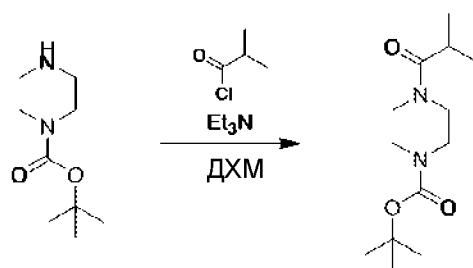
Смесь 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (10,0 мг, 23,21 мкмоль), 2-метил-1-(пиперазин-

1-ил)пропан-1-она (4,4 мг, 27,85 мкмоль), Pd-PEPSI-IHept Cl (2,3 мг, 2,32 мкмоль) и CS₂CO₃ (22,7 мг, 69,63 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували азотом (3х), а затем перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 35%–65%, 7 мин) с получением продукта N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (2,3 мг, 4,16 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,867 мин (**способ 1**); **m/z** 551,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ = 9,67 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,53-7,91 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 3,76 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,92-2,99 (м, 1H), 1,23-1,31 (м, 2H), 1,17-1,23 (м, 2H), 1,05 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H).

Получение промежуточного продукта 9.1

трет-бутил-метил(2-(N-метилизобутирамидо)этил)карбамат

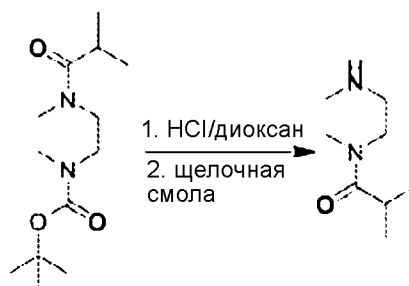


Смесь трет-бутил-метил(2-(метиламино)этил)карбамата (300,0 мг, 1,59 ммоль) и Et₃N (322,5 мг, 3,19 ммоль) в ДХМ (3 мл) дегазировали и продували азотом (3х), затем по каплям добавляли 2-метилпропаноилхлорид (186,8 мг, 1,75 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч в атмосфере азота перед тем, как выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (25 мл, 2х), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта трет-бутил-метил(2-(N-метилизобутирамидо)этил)карбамата (300,0 мг, 1,16 ммоль) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,36-3,45 (м, 2H), 3,28 (т, *J* = 6,4 Гц, 3H) 2,99 (шир. с, 1H) 2,74- 2,83 (м, 5H) 1,38 (с, 9H), 0,93-1,00 (м, 6H).

Получение промежуточного продукта 9.2

N-метил-N-(2-(метиламино)этил)изобутирамид

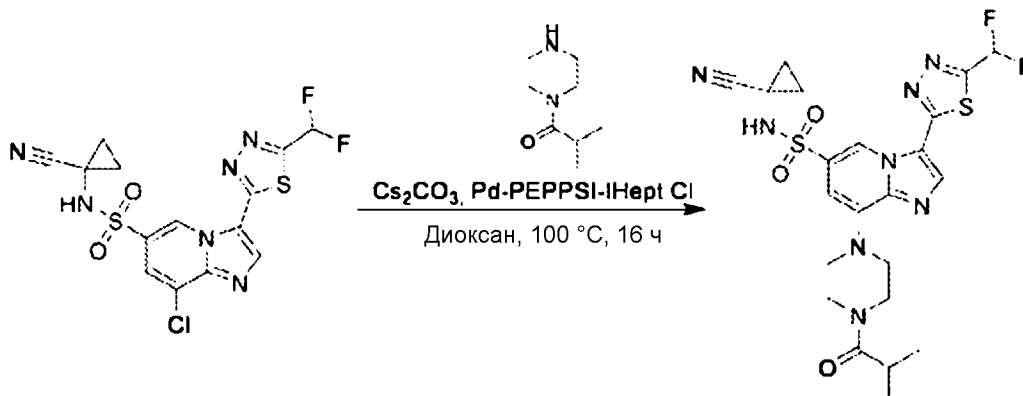


К раствору трет-бутил-метил(2-(N-метилизобутирамино)этил)карбамата (300,0 мг, 1,16 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли основную смолу (2 г). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением продукта N-метил-N-(2-(метиламино)этил)изобутирамида (116 мг, 0,73 ммоль) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,70 (т, J = 6,0 Гц, 2 H) 3,15 (с, 3 H) 3,11 (т, J = 6,0 Гц, 2 H) 2,79- 2,87 (м, 1 H) 2,69 (с, 3 H) 1,12 (д, J = 6,8 Гц, 6 H).

Получение примера 9

N-(2-((6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)(метил)амино)этил)-N-метилизобутирамид



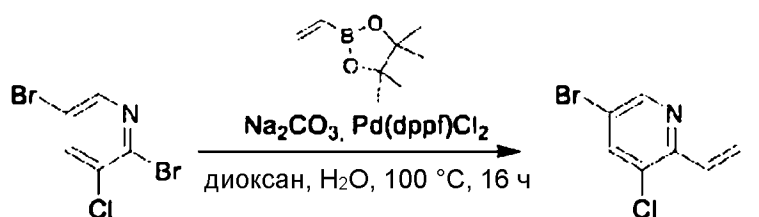
Смесь 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (10,0 мг, 23,21 мкмоль), N-метил-N-(2-(метиламино)этил)изобутирамида (4,4 мг, 27,85 мкмоль), Pd-PEPPSI-IHept Cl (2,3 мг, 2,32 мкмоль) и Cs₂CO₃ (22,7 мг, 69,63 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували азотом (3х) и 153 перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 38%–68%, 7 мин) с получением продукта N-(2-((6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-

тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)(метил)амино)этил)-N-метилизобутирамида (1,4 мг, 2,53 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,898 мин (**способ 1**); **m/z** 553,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 9,85 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,40 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 3,68-3,78 (м, 4H), 3,59 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 2,83 (м, 1H), 1,63 (с, 2H), 1,38-1,42 (м, 2H), 1,12-1,16 (м, 6H).

Получение промежуточного продукта 10.1

5-хлор-6-винилпиридин-3-амин

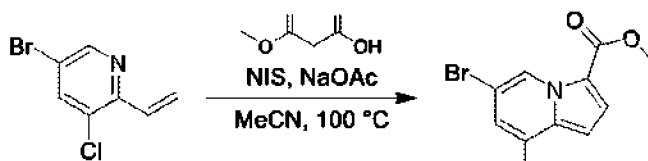


К смеси 2,5-дибром-3-хлорпиридина (1,60 г, 5,90 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,36 г, 8,85 ммоль) и Na₂CO₃ (1,25 г, 11,79 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (431,5 мг, 589,67 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0-20% ДХМ/РЕ при 35 мл/мин) с получением продукта 5-бром-3-хлор-2-винилпиридина (1,80 г, 8,24 ммоль; полученный в 3 параллельно проведенных реакциях) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,84 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,17 (дд, J = 16,8, 10,8 Гц, 1 H), 6,50 (дд, J = 17,2, 2,0 Гц, 1 H), 5,63 (дд, J = 10,4, 1,6 Гц, 1 H).

Получение промежуточного продукта 10.2

метил-6-бром-8-хлориндолизин-3-карбоксилат

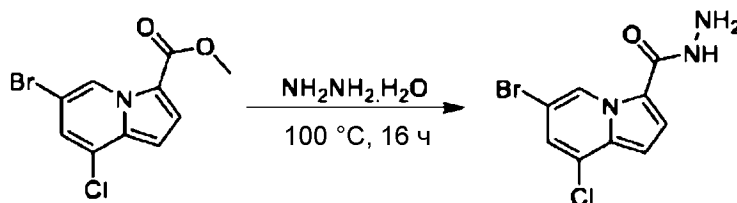


К раствору 5-бром-3-хлор-2-винилпиридина (2,20 г, 10,07 ммоль) и 3-метокси-3-оксoproпановой кислоты (2,38 г, 20,14 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли NIS (7,93 г, 35,24 ммоль) и NaOAc (2,48 г, 30,21 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0-10% EtOAc/PE при 35 мл/мин) с получением продукта метил-6-бром-8-хлориндолизин-3-карбоксилата (1,76 г, 6,10 ммоль) в виде желтого масла.

RT 1,053 мин (**способ 1**); **m/z** 289,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 9,48 (с, 1 H), 7,42 (д, *J* = 4,8 Гц, 1 H), 7,10 (д, *J* = 1,6 Гц, 1 H), 6,63 (д, *J* = 4,4 Гц, 1 H), 3,85 (с, 3 H).

Получение промежуточного продукта 10.3

6-бром-8-хлориндолизин-3-карбогидразид

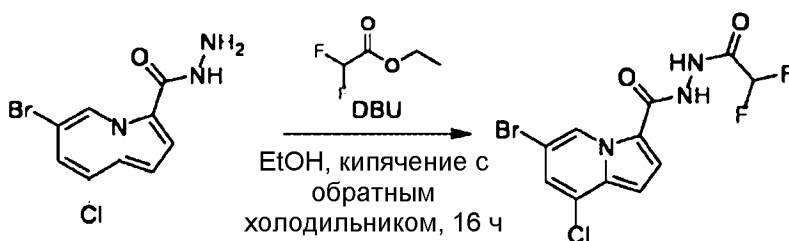


К раствору метил-6-бром-8-хлориндолизин-3-карбоксилата (1,76 г, 6,10 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (3,74 г, 73,20 ммоль, чистота 98%). Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку сушили в вакууме с получением продукта 6-бром-8-хлориндолизин-3-карбогидразида (1,36 г, 4,71 ммоль) в виде белого твердого вещества.

RT 0,808 мин (**способ 1**); **m/z** 289,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,69-9,78 (м, 2H), 7,90 (шир., 2H), 7,60 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,72 (дд, *J* = 4,4, 0,4 Гц, 1H).

Получение промежуточного продукта 10.4

6-бром-8-хлор-N¹-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразид

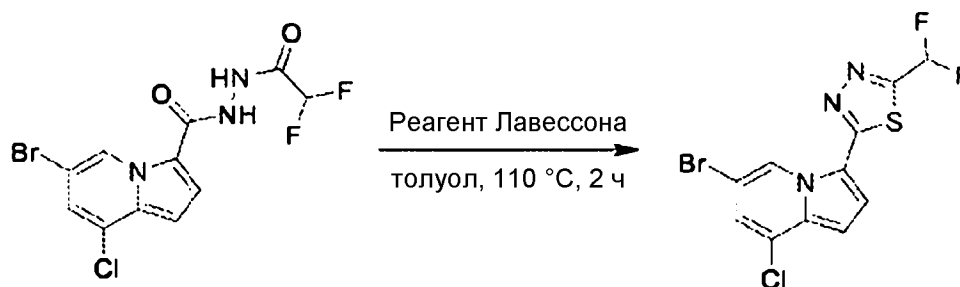


К раствору 6-бром-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразида (1,36 г, 4,71 ммоль) и DBU (1,43 г, 9,42 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли этил-2,2-дифторацетат (5,84 г, 47,10 ммоль). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0-50% EtOAc/PE при 36 мл/мин) с получением продукта 6-бром-8-хлор-N¹-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбогидразида (386 мг, 1,05 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,885 мин (**способ 1**); **m/z** 368,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,94 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 4,00 Гц, 1H), 6,47 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H).

Получение промежуточного продукта 10.5

2-(6-бром-8-хлориндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

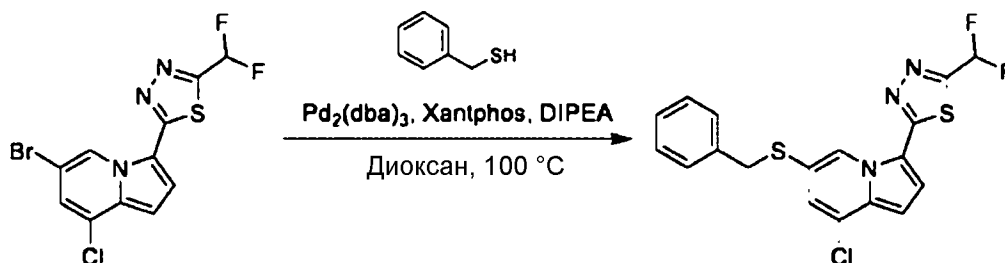


К раствору 6-бром-8-хлор-N¹-(2,2-дифторацетил)индолизин-3-карбогидразида (386,0 мг, 1,05 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли реагент Лавессона (468,5 мг, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0-100% EtOAc/PE при 10 мл/мин) с получением продукта 2-(6-бром-8-хлориндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (210,0 мг, 0,58 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

RT 1,086 мин (**способ 1**); **m/z** 365,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,75 (с, 1H), 7,51-7,82 (м, 3H), 6,94 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H).

Получение промежуточного продукта 10.6

2-(6-(бензилтио)-8-хлориндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

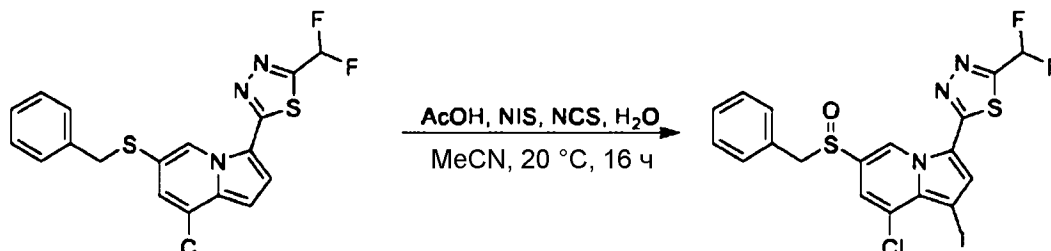


Смесь 2-(6-бром-8-хлориндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (210,0 мг, 575,98 мкмоль), фенолметантиола (71,5 мг, 575,98 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (52,7 мг, 57,60 мкмоль), DIEA (148,9 мг, 1,15 ммоль) и Xantphos (66,7 мг, 115,20 мкмоль) в диоксане (3 мл), которую дегазировали азотом, нагревали до 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0-50% EtOAc/PE при 10 мл/мин) с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-хлориндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (200,0 мг, 490,33 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

RT 1,156 мин (способ 1); m/z 408,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,15-7,84 (м, 9H), 6,87 (д, *J* = 4,52 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H).

Получение промежуточного продукта 10.7

2-(6-(бензилсульфинил)-8-хлор-1-иодиндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

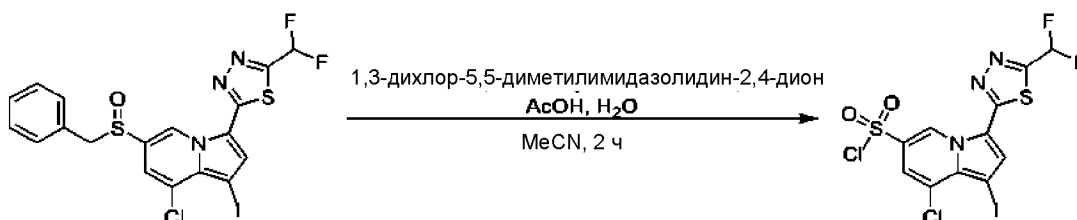


К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-хлориндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (150,0 мг, 367,75 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли NIS (182,0 мг, 809,05 мкмоль), AcOH (22,1 мг, 367,75 мкмоль) и H₂O (6,6 мг, 367,75 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 1 мМ водный раствор NH₄HCO₃, В: MeCN; В%: 49%–79%, 11 мин) с получением продукта 2-(6-(бензилсульфинил)-8-хлор-1-иодиндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (100,0 мг, 181,89 пмоль) в виде желтого твердого вещества.

RT 1,054 мин (способ 1); m/z 550,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 10.8

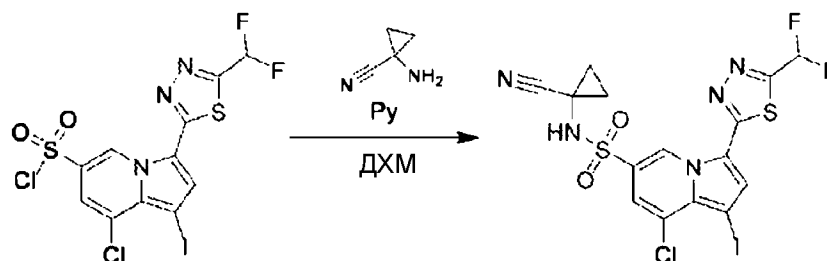
8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорид



К смеси 2-(6-(бензилсульфинил)-8-хлор-1-иодиндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (20,0 мг, 36,38 μмоль) в MeCN (2 мл) добавляли H₂O (0,7 мг, 36,38 μмоль) и AcOH (4,4 мг, 72,76 μмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (14,3 мг, 72,76 μмоль), а смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли ТГФ (3 мл) и сушили над Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорида (20,0 мг, 19,60 μмоль) в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного продукта 10.9

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонамид

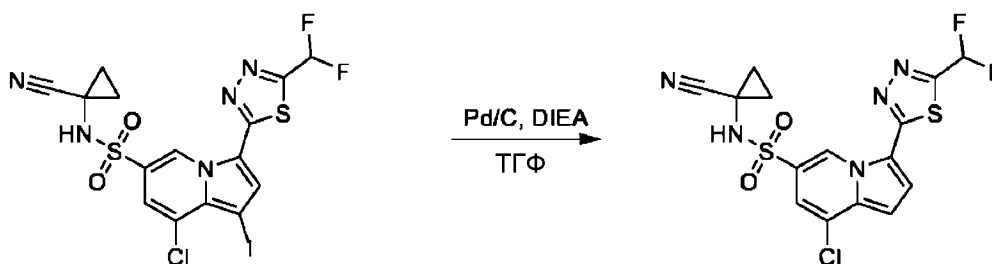


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорида (20,0 мг, 39,80 $\mu\text{моль}$) в пиридине (1 мл) при 0 °С добавляли 1-аминоциклопропан-1-карбонитрил (16,1 мг, 196,05 $\mu\text{моль}$, соль HCl) в ТГФ (1 мл) в течение 1 мин. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 45%–75%, 10 мин) с получением продукта 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонамида (15,0 мг, 24,13 $\mu\text{моль}$, чистота 89,4%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,890 мин (**способ 1**); **m/z** 555,7 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺).

Получение примера 10

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонамид



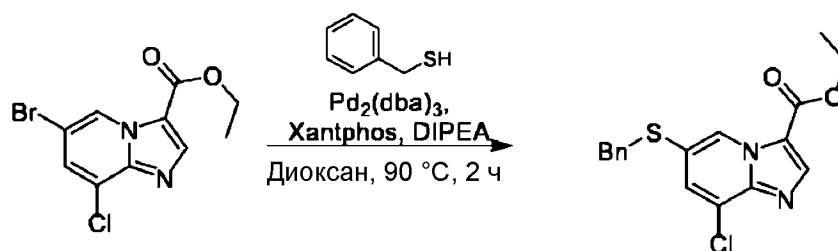
К смеси 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонамида (15,0 мг, 26,99 $\mu\text{моль}$) в ТГФ (5 мл) добавляли DIEA (3,5 мг, 26,99 $\mu\text{моль}$) и Pd/C (5,0 мг, 26,99 $\mu\text{моль}$, чистота 10%) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 $\mu\text{м}$; подвижная

фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 7 мин) с получением продукта 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]индолизин-6-сульфонамида (1,9 мг, 3,75 μ моль, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,899 мин (**способ 1**); **m/z** 430,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,06 (с, 1H), 8,37 (с, 2H), 7,91 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,68 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 1,22-1,18 (м, 2H), 1,11-1,15 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 11.1

этил-6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



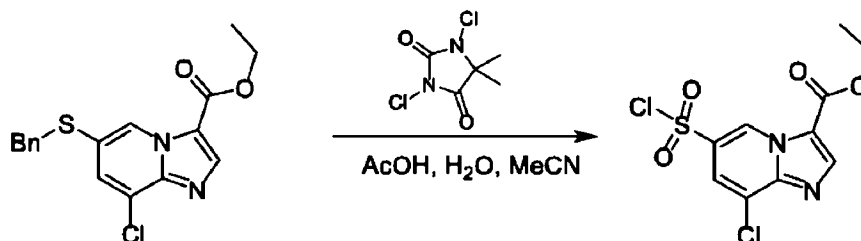
К смеси этил-6-бром-8-хлор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (1,50 г, 4,94 ммоль, промежуточный продукт 1.2), фенилметантиола (0,61 г, 4,94 ммоль, 579,03 μ л), DIPEA (1,28 г, 9,88 ммоль, 1,72 мл) и Xantphos (0,57 г, 988,34 μ моль) в диоксане (15 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (0,45 г, 494,17 μ моль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл; 2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 60-100% EtOAc/PE при 100 мл/мин) с получением неочищенного продукта, которую дополнительно очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (растворитель для растворения пробы около 10 г пробы растворяют в 10 мл MeOH, (колонка: I.D,95 мм * H365mm Welch Ultimate XB_C18 20-40 μ м; 120 А; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 5-90% 40 мин; 90% 10 мин; 200 мл/мин)). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части MeCN, затем полученную смесь нейтрализовали NaHCO₃ до pH=8, и экстрагировали EtOAc (100 мл; 2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл; 2х), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта этил-6-бензилсульфанил-8-хлор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (1,5 г,

4,32 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. (Эту реакцию проводили двумя партиями параллельно и очищали вместе)

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,99 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,33- 7,18 (м, 5H), 4,41-4,32 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 1,34 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Получение промежуточного продукта 11.2

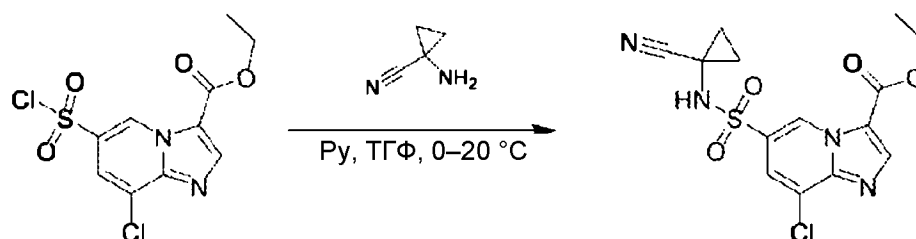
этил-8-хлор-6-(хлорсульфонил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



К смеси этил-6-бензилсульфанил-8-хлор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (200,0 мг, 576,65 μмоль), AcOH (58,9 мг, 980,31 μмоль, 56,1 μл) и H₂O (10,4 мг, 576,65 μмоль, 10,4 μл) в MeCN (2 мл) добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (227,2 мг, 1,15 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли ТГФ (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта этил-8-хлор-6-хлорсульфонил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (150,0 мг, 464,18 μмоль) в виде желтого масла, а данный неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без очистки.

Получение примера 11

этил-8-хлор-6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



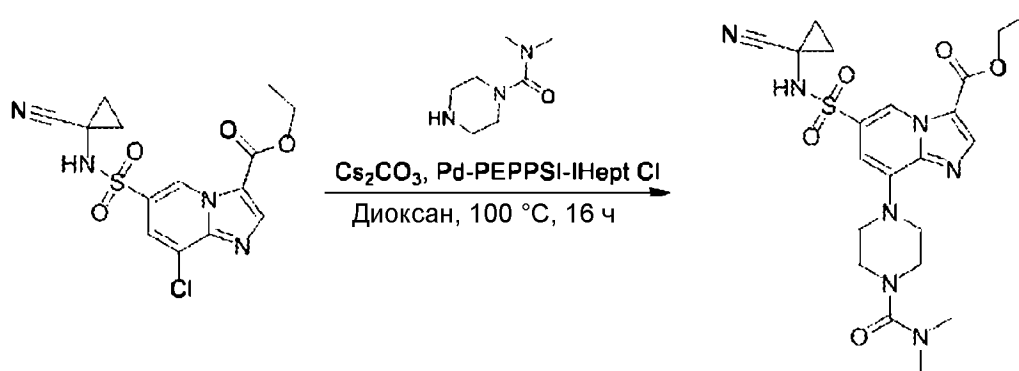
К смеси 1-аминоциклопропанкарбонитрила (55,0 мг, 464,18 μмоль, соль HCl) в пиридине (392,0 мг, 4,96 ммоль, 0,4 мл) по каплям добавляли раствор этил-8-хлор-6-хлорсульфонил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (150,0 мг, 464,18 μмоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч перед тем, как гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл; 3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 μм;

подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; 30%–60%, 10 мин) с получением продукта этил-8-хлор-6-[(1-цианоциклопропил)сульфамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (4,1 мг, 9,76 μ моль, чистота 99%, соль МК) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,643 мин (**способ 1**); **m/z** 368,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺) **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,64 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,51-4,35 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 5H), 1,28- 1,18 (м, 2H).

Получение примера 12

этил-6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

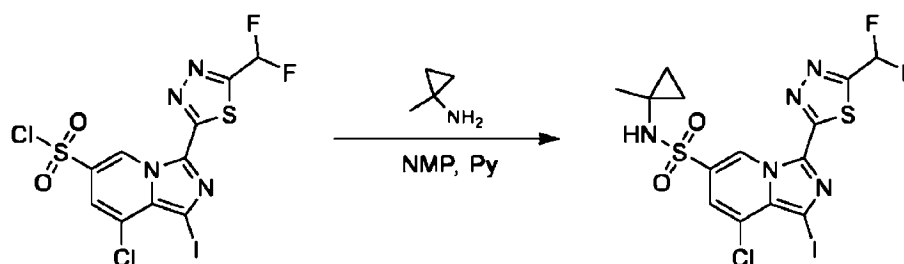


К смеси этил-8-хлор-6-[(1-цианоциклопропил)сульфамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (10,0 мг, 24,11 μ моль, соль МК) и Cs₂CO₃ (23,6 мг, 72,32 μ моль) в диоксане (0,5 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IHeptCl (2,4 мг, 2,41 μ моль) в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч в атмосфере аргона. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 μ м; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 28%–58%, 10 мин) с получением продукта этил-6-[(1-цианоциклопропил)сульфамоил]-8-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (1,6 мг, 2,83 μ моль, соль МК) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,687 мин (**способ 1**); **m/z** 490,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺) **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,33 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,97 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,47-4,32 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,35 (шир. д, *J* = 4,8 Гц, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,37 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,33-1,27 (м, 2H), 1,25-1,18 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 13.1

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



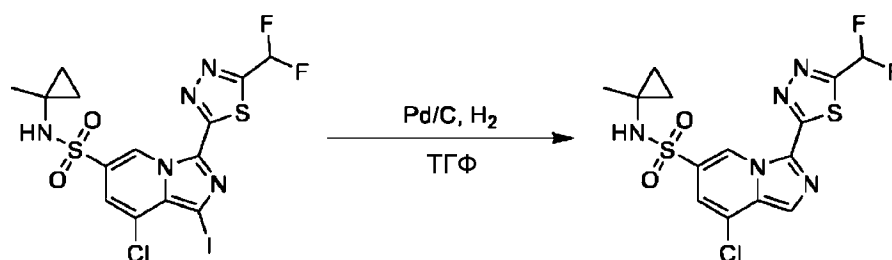
К смеси 1-метилциклопропан-1-амина (37,80 мг, 531,49 $\mu\text{моль}$) в пиридине (1 мл) и NMP (N-метил-2-пирролидон) (1 мл) при 0 °С добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (90 мг, 176,09 $\mu\text{моль}$) в MeCN (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 50 мин. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл; 2х). Органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (PE:EtOAc = 3:1) с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (25 мг, 45,81 $\mu\text{моль}$, выход 26,01%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Отмечается, что нельзя исключить, что дихлорсоединение 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид также образовывалось в данном процессе.

RT 0,510 мин (способ 3); m/z 545,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение промежуточного продукта 13.2

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (25 мг, 45,81 $\mu\text{моль}$) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, чистота 10%). Реакционную смесь дегазировали H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) три раза, затем реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-

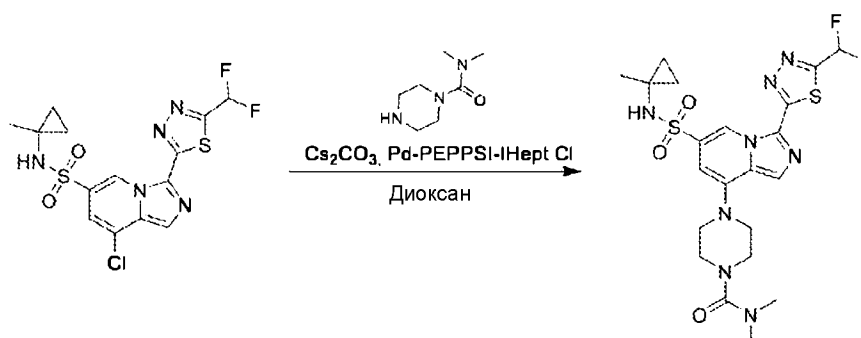
метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 30,96 μ моль, выход 67,59%, чистота 65%) в виде коричневого твердого вещества.

Отмечается, что нельзя исключить, что дихлорсоединение 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид также образовывалось в данном процессе (см. промежуточные продукты примеров 18с и 18d).

RT 0,468 мин (способ 3); m/z 420,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение примера 13

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

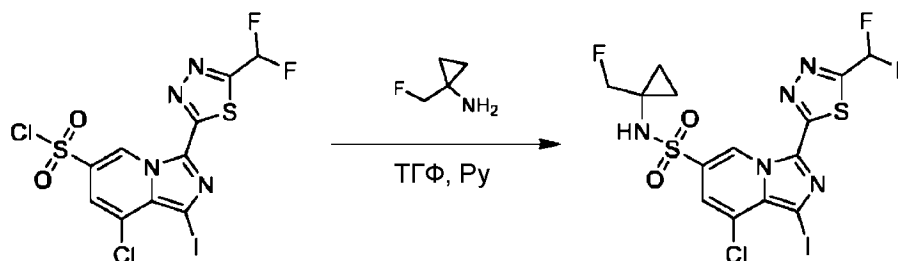


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 35,73 μ моль) и N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (11,23 мг, 71,45 μ моль) в дегазированном 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере азота добавляли Pd-PEPPSI-IHept Cl (3,48 мг, 3,57 μ моль) и Cs₂CO₃ (23,28 мг, 71,45 μ моль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc:PE = 2:1) с получением 5 мг неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 μ м; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 37%–67%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (1,03 мг, 1,85 μ моль, выход 5,19%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,435 мин (способ 3); m/z 541,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*, 400 МГц), 9,88 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,08 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,66 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 3,53-3,50 (м, 4H), 3,36-3,34 (м, 4H), 2,91 (с, 6H), 1,39 (с, 3H), 0,95-0,92 (м, 2H), 0,62-0,60 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 14.1

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

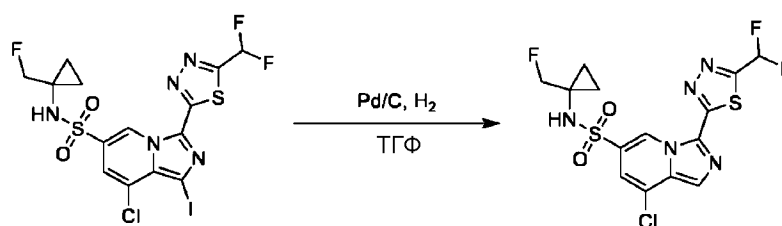


К смеси 1-(фторметил)циклопропан-1-амина (18,43 мг, 146,74 $\mu\text{моль}$, соль HCl) в пиридине (1 мл) и ТГФ (1 мл) при 0 °С добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (50 мг, 97,83 $\mu\text{моль}$) в MeCN (2 мл), а смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл; 2х). Органическую фазу собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (PE:EtOAc = 3:1) с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (39 мг, 52,58 $\mu\text{моль}$, выход 53,74%, чистота 76%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,487 мин (способ 3); m/z 463,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение промежуточного продукта 14.2

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

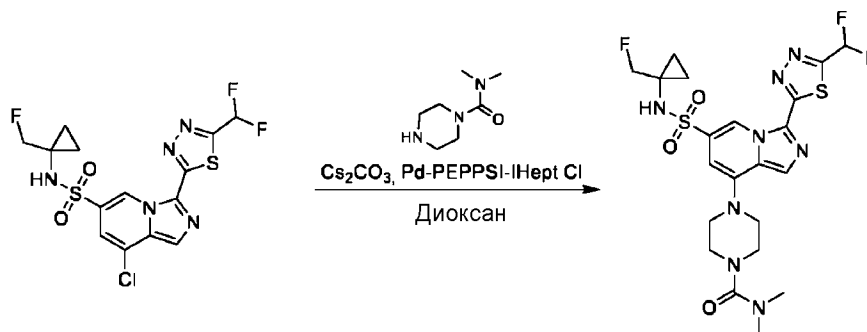


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (35 мг, 62,08 $\mu\text{моль}$) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, чистота 10%). Реакционную смесь дегазировали H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) три раза, затем реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (PE:EtOAc = 1:1) с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 12,49 $\mu\text{моль}$, выход 20,12%, чистота 54,7%) в виде коричневого твердого вещества.

RT 0,441 мин (способ 3); m/z 437,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение примера 14

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

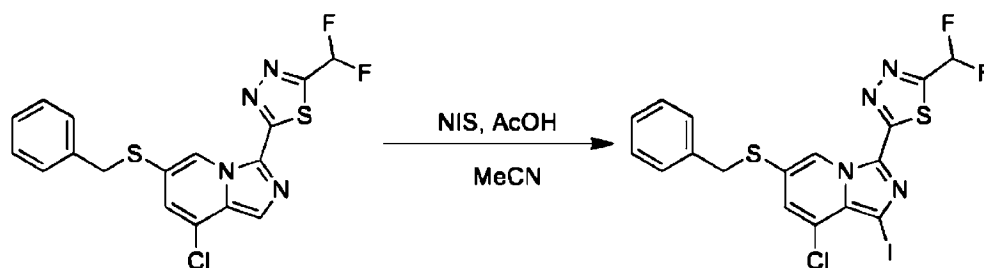


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 22,84 $\mu\text{моль}$) и N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (7,18 мг, 45,68 $\mu\text{моль}$) в дегазированном 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере азота добавляли Pd-PEPPSI-IHept Cl (2,22 мг, 2,28 $\mu\text{моль}$) и Cs₂CO₃ (14,88 мг, 45,68 $\mu\text{моль}$), а смесь перемешивали при 100 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 36%–66%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а] пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (2,88 мг, 5,16 $\mu\text{моль}$, выход 22,57%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,417 мин (способ 3); m/z 559,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*, 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,08 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,28 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,53- 3,51 (м, 4H), 3,37-3,34 (м, 4H), 2,91 (с, 6H), 1,16-1,15 (м, 2H), 0,88-0,86 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 18.1

2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

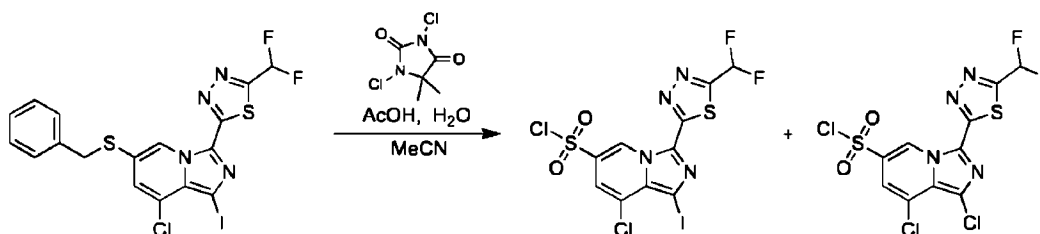


К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (900 мг, 2,20 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли NIS (1,39 г, 6,16 ммоль) и AcOH (396,54 мг, 6,60 ммоль, 377,66 μ л). Реакционную смесь нагревали до 25 °С, перемешивали в течение 16 и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали MeCN (5 мл). Затем фильтрат концентрировали под вакуумом с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (850 мг, 1,59 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,607 мин (**способ 3**); **m/z** 534,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,33 (с, 1H), 7,67 (т, *J* = 50,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,29 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,20 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H)

Получение промежуточного продукта 18.2

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид

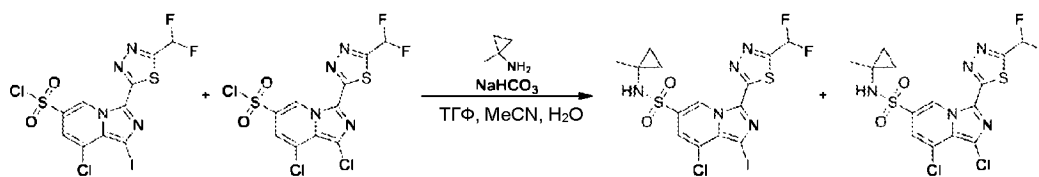


К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (850,00 мг, 1,59 ммоль) в MeCN (12 мл) при 0 °С добавляли AcOH (190,90 мг, 3,18 ммоль, 181,81 μ л), H₂O (57,27 мг, 3,18 ммоль, 57,27 μ л) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-165 диона (626,31 мг, 3,18 ммоль). Затем данную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей обработки.

RT 0,510 мин (**способ 3**); **m/z** 510,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺);

Получение примера 18а и 18b

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-йод-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

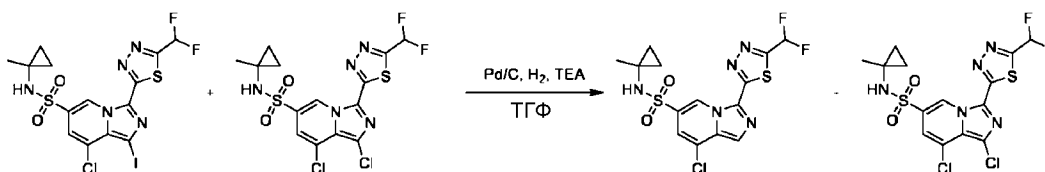


К раствору 1-метилциклопропанамина (354,84 мг, 4,99 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H₂O (5 мл) добавляли NaHCO₃ (1,40 г, 16,63 ммоль), а смесь охлаждали до 0 °С. Затем смесь по каплям добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-йодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (850 мг, неочищенный) с MeCN (12 мл) предыдущей стадии. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл; 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл; 3х), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0~50% EtOAc/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением продукта в виде смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-йод-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (430 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,537 мин (**способ 3**); **m/z** 545,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **m/z** 453,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺);

Получение примера 18с и 18d

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-йод-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-

сульфонамида (430 мг, неочищенный) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЕА (239,18 мг, 2,36 ммоль, 329,00 μ л) и Pd/C (787,90 μ моль, чистота 10%). Реакционную смесь дегазировали H₂ (баллон, 15 фунтов на кв. дюйм) три раза, затем перемешивали при 25 °С в атмосфере H₂ (баллон, 15 фунтов на кв. дюйм) в течение 3 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 μ м; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 55%–70%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (80 мг, 175,30 μ моль, чистота 92%) в виде желтого твердого вещества и продукта 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (120 мг) в виде желтого твердого вещества.

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

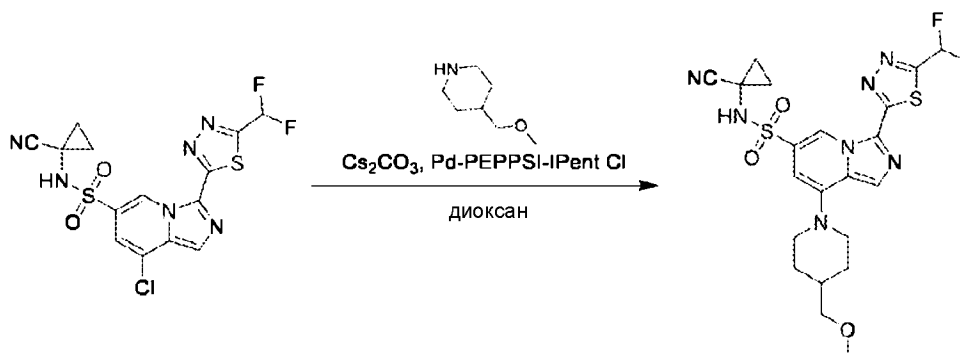
RT 0,476 мин (способ 3); m/z 420,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,11 (с., 1H), 7,91 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,93 - 0,90 (м, 2H), 0,65 - 0,62 (м, 2H)

1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

RT 0,509 мин (способ 1); m/z 454,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 10,10 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,96 - 0,87 (м, 2H), 0,68 - 0,60 (м, 2H)

Получение примера 15

N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)пиперидин-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



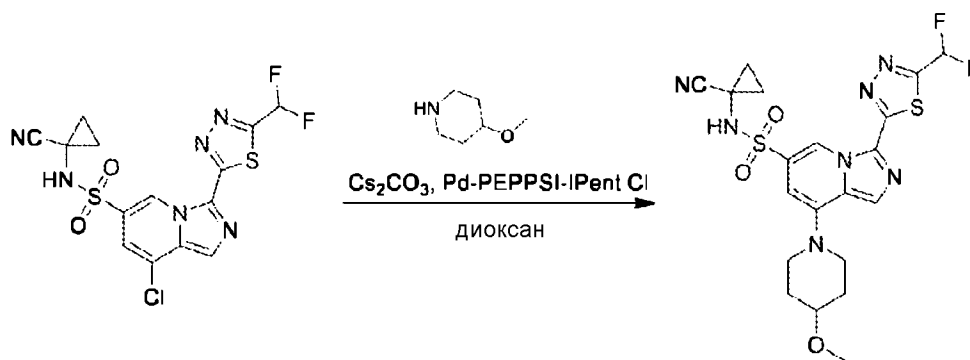
К раствору 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 69,63 μ моль) и 4-

(метоксиметил)пиперидина (17,99 мг, 139,26 $\mu\text{моль}$) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (68,06 мг, 208,89 $\mu\text{моль}$) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (6,77 мг, 6,96 $\mu\text{моль}$) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч, затем фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc : петролейный эфир = 1:1) с получением неочищенного продукта (22 мг), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 43%–73%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (9,02 мг, 17,06 $\mu\text{моль}$, выход 24,49%, чистота 99%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,458 мин (способ 3); m/z 524,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): 9,87 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,33 (т, J= 53,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 3,87 (д, J= 12,4 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 3,02 - 2,93 (м, 2H), 1,99 -1,91 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,64 - 1,55 (м, 2H), 1,55 -1,49 (м, 2H), 1,49-1,42 (м, 2H).

Получение примера 16

N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



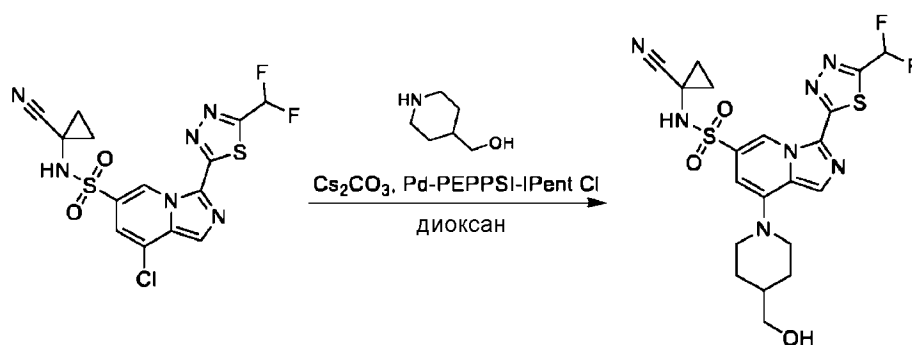
К раствору 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 69,63 $\mu\text{моль}$) и 4-метоксипиперидина (16,04 мг, 139,26 $\mu\text{моль}$) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (68,06 мг, 208,89 $\mu\text{моль}$) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (6,77 мг, 6,96 $\mu\text{моль}$). Смесь дегазировали N_2 три раза, затем перемешивали при 100 °С в течение 12 ч, охлаждали 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 34%–64%, 10,5 мин) и лиофилизировали непосредственно с

получением продукта N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-метокси-1-пиперидил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (11 мг, 21,59 μ моль, выход 31,00%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,434 мин (**способ 3**); **m/z** 510,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,94 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,08 (т, J = 54,0 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,92-5,61 (шир., 1H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,55 - 3,47 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,25 - 3,14 (м, 2H), 2,15-2,06 (м, 2H), 1,92 -1,81 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 2H), 1,52 -1,49 (м, 2H).

Получение примера 17

N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

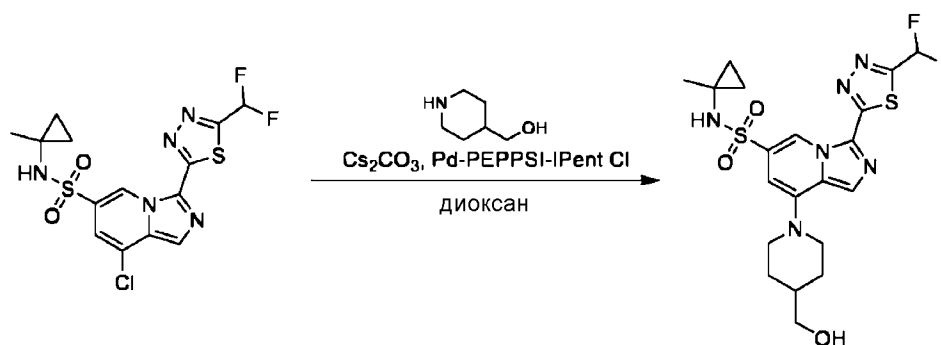


К раствору 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30,00 мг, 69,63 μ моль) и 4-пиперидилметанола (16,04 мг, 139,26 μ моль) в диоксане (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (68,06 мг, 208,89 μ моль) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (6,77 мг, 6,96 μ моль). Смесь дегазировали N₂ три раза, затем перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, охлаждали 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 1 :1) с получением неочищенного продукта, который затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 μ м; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В% : 33% - 63%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(гидроксиметил)-1-пиперидил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (5,8 мг, 10,81 μ моль, выход 15,53%, чистота 95,00%) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,404 мин (**способ 3**); **m/z** 510,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,95 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,09 (т, J = 54,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,89 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 3,65 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,05 - 2,92 (тд, J = 12,0,2,4 Гц, 2H), 1,97 (дд, J = 12,8,2,4 Гц, 2H), 1,88 - 1,78 (м, 1H), 1,75 -1,70 (м, 2H), 1,68 -1,63 (м, 1H), 1,63-1,60 (м, 2H), 1,56-1,52 (м, 2H).

Получение примера 18

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

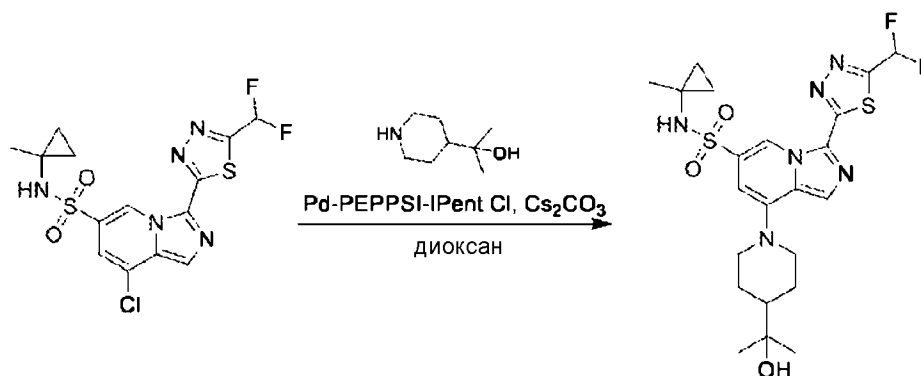


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 23,82 $\mu\text{моль}$) и 4-пиперидилметанола (4,12 мг, 35,73 $\mu\text{моль}$) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (23,28 мг, 71,46 $\mu\text{моль}$) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (2,32 мг, 2,38 $\mu\text{моль}$). Смесь дегазировали N_2 три раза, затем перемешивали при 100 °C в течение 30 мин, охлаждали 20 °C и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 35%–65%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(гидроксиметил)-1-пиперидил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (6,4 мг, 11,94 $\mu\text{моль}$, выход 50,12%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,450 мин (**способ 3**); **m/z** 499,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (**ИЭР**⁺); **¹H ЯМР** (CDCl_3 , 400 МГц): 9,83 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 54,4$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,82 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,64 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,93 (т, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,81 -1,76 (м, 1H), 1,65-1,58 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,95 (с, 2H), 0,64-0,55 (м, 2H).

Получение примера 19

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

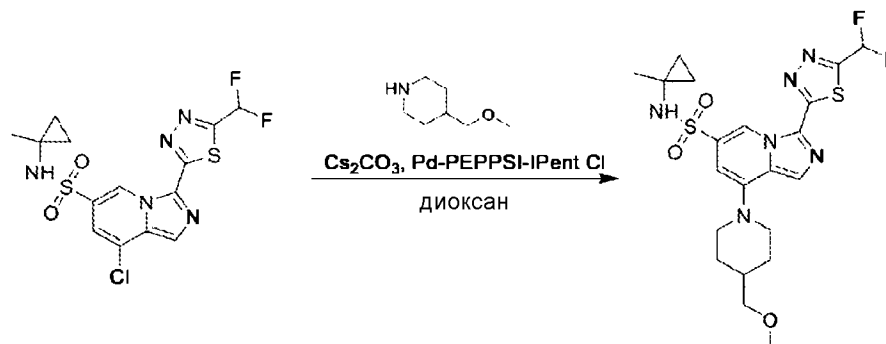


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1- метилциклопропил) имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 23,82 $\mu\text{моль}$) и 2-(4-пиперидил)пропан-2-ола (5,12 мг, 35,73 $\mu\text{моль}$) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (23,28 мг, 71,45 $\mu\text{моль}$) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (2,32 мг, 2,38 $\mu\text{моль}$). Смесь дегазировали N_2 три раза, затем перемешивали при 100 °С в течение 1 ч, охлаждали 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25мм *10 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; 45%–75%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил)- N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (1 мг, 1,71 $\mu\text{моль}$, выход 7,16%, чистота 97,7%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,474 мин (**способ 3**); **m/z** 527,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,56 (с, 1H), 8,49-8,39 (шир., 1H), 8,38-8,33 (шир., 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (т, *J* = 52,4 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,36-4,04 (м, 1H), 3,84 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,90-1,83 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 2H), 1,49 (с, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,10 (с, 6H), 0,72 (с, 2H), 0,44 (с, 2H)

Получение примера 20

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



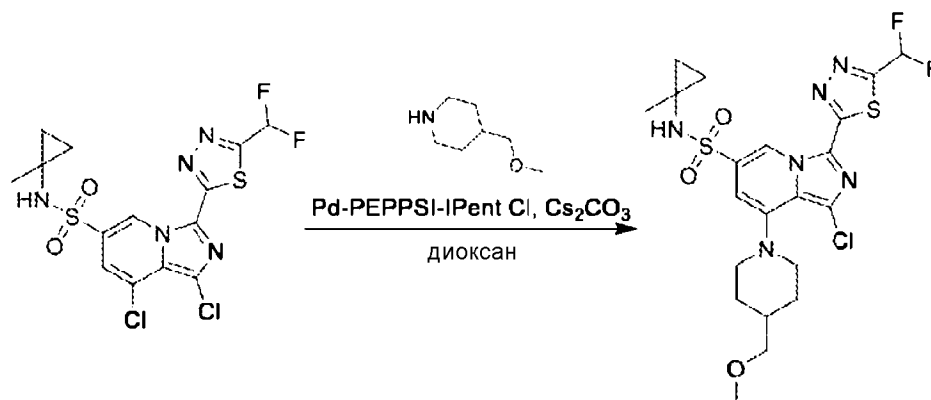
К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1- метилциклопропил) имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 23,82 $\mu\text{моль}$) и 4- (метоксиметил)пиперидина

(4,62 мг, 35,73 μ моль) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (23,28 мг, 71,45 μ моль) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (2,32 мг, 2,38 μ моль). Смесь дегазировали N_2 три раза, затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 35%–65%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)-1-пиперидил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (4,73 мг, 9,02 μ моль, выход 37,85%, чистота 97,7%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,499 мин (способ 3); m/z 513,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): 9,83 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,08 (т, J= 54,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 3,84-3,74 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,35 (д, J= 6,0 Гц, 2H), 2,98-2,86 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,59-1,58 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,63-0,57 (м, 2H).

Получение примера 21

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



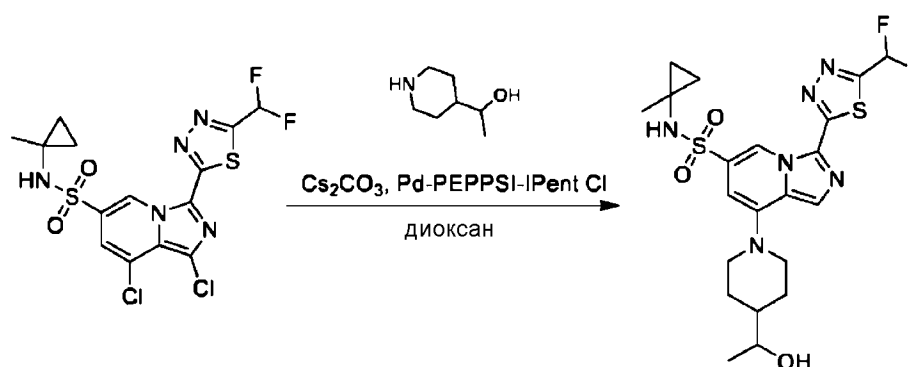
К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 66,04 μ моль) и 4-(метоксиметил)пиперидина (12,80 мг, 99,05 μ моль) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (64,55 мг, 198,11 μ моль) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (6,42 мг, 6,60 μ моль). Смесь дегазировали N_2 три раза, затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин, охлаждали 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc= 0:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 μ м; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 60%–90%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 1-хлор-3-(5-

(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)-1-пиперидил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (5,6 мг, 9,44 $\mu\text{моль}$, выход 14,30%, чистота 100%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,543 мин (**способ 3**); **m/z** 547,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц): 9,59 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,68 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,73 (т, $J = 11,4$ Гц, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 2H), 1,16 (с, 3H), 0,77-0,69 (м, 2H), 0,49-0,42 (м, 2H).

Получение примера 22

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

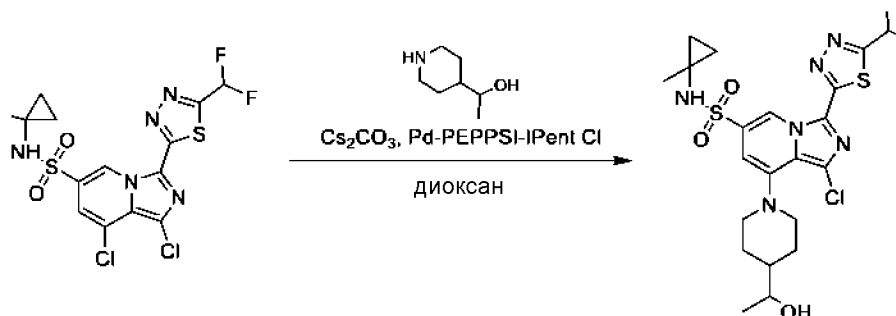


К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил) имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 44,02 $\mu\text{моль}$) и 1-(4-пиперидил)этанола (22,75 мг, 176,08 $\mu\text{моль}$) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (28,69 мг, 88,04 $\mu\text{моль}$) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (4,28 мг, 4,40 $\mu\text{моль}$) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, затем охлаждали 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc : петролейный эфир = 3:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 43%–73%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (1,4 мг, 2,59 $\mu\text{моль}$, выход 5,89%, чистота 95,82%) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,472 мин (**способ 3**); **m/z** 513,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CD_3OD , 400 МГц): 9,79 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,33 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,87 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,96-2,84 (м, 2H), 2,06 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,85 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,23 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,86-0,81 (м, 2H), 0,53-0,48 (м, 2H).

Получение примера 23

хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

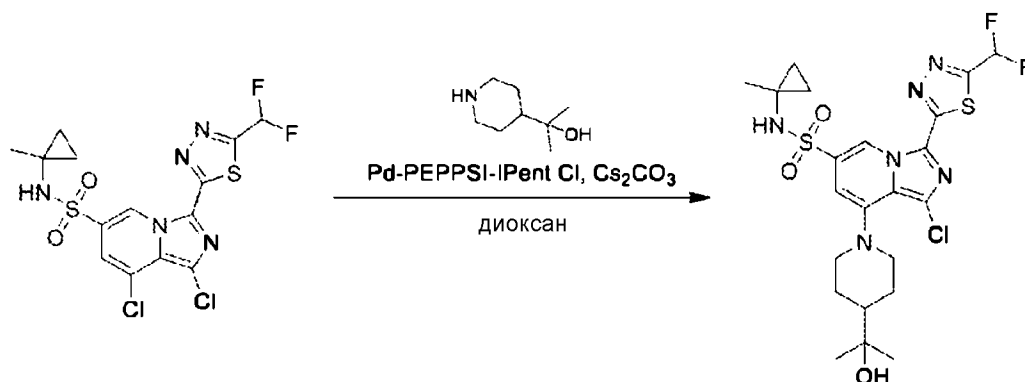


К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (35 мг, 77,04 $\mu\text{моль}$) и 1-(4-пиперидил)этанола (19,91 мг, 154,08 $\mu\text{моль}$) в диоксане (1 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IPent Cl (7,49 мг, 7,70 $\mu\text{моль}$) и Cs_2CO_3 (75,30 мг, 231,12 $\mu\text{моль}$) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 20 мин, затем охлаждали 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 50%–80%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (2,9 мг, 5,14 $\mu\text{моль}$, выход 6,67%, чистота 97,16%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,493 мин (**способ 3**); **m/z** 547,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMSO-*d*₆, 400 МГц): 9,59 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,68 (т, *J* = 52,8 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,45 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 3,49 (д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,69 (т, *J* = 11,2 Гц, 1H), 1,96 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,72 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 1,63- 1,47 (м, 2H), 1,41-1,32 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,10 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 0,76-0,70 (м, 2H), 0,49-0,43 (м, 2H).

Получение примера 24

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

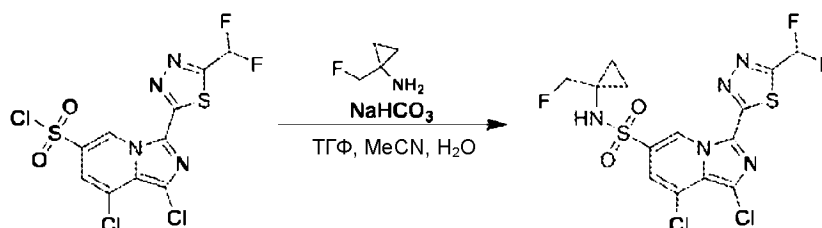


К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил) имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 44,02 $\mu\text{моль}$) и 2-(4-пиперидил)пропан-2-ола (9,46 мг, 66,04 $\mu\text{моль}$) в диоксане (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (43,03 мг, 132,07 $\mu\text{моль}$) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (4,28 мг, 4,40 $\mu\text{моль}$). Смесь дегазировали N_2 три раза, затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин, охлаждали 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc : петролейный эфир = 1:0) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 50%–80%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил)-N-(1-метилциклопропил) имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (3,91 мг, 6,18 $\mu\text{моль}$, выход 14,03%, чистота 95,9%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,507 мин (**способ 3**); **m/z** 561,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,07 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,41-4,02 (м, 1H), 3,52 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,67 (т, $J = 11,4$ Гц, 2H), 1,86 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 1,67-1,51 (м, 2H), 1,47-1,36 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,11 (с, 6H), 0,79-0,68 (м, 2H), 0,52-0,40 (м, 2H)

Получение примера 25а

1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



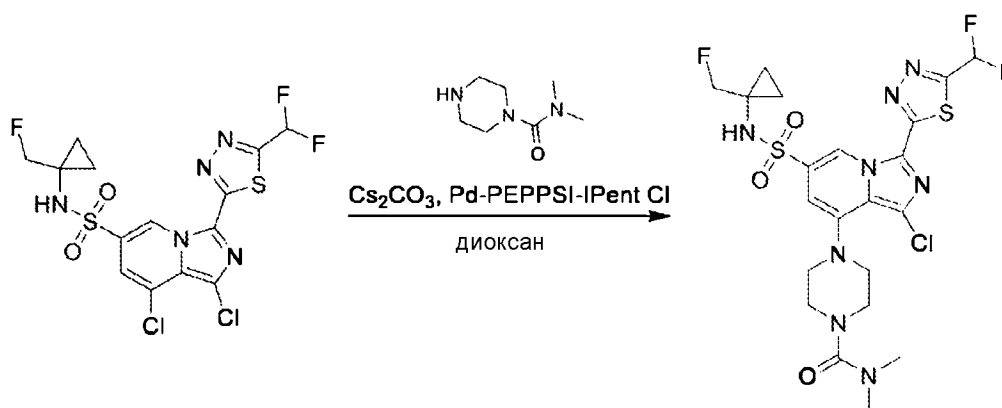
К смеси 1-(фторметил)циклопропанамина (179,54 мг, 1,43 ммоль, соль HCl) в воде (3 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли при 0 °С NaHCO_3 (240,23 мг, 2,86 ммоль, 111,22 $\mu\text{л}$), а затем

по каплям добавляли 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (400 мг, 953,19 $\mu\text{моль}$) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, гасили H_2O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл; 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл; 2х), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0~50% EtOAc /петролейный эфир; при 30 мл/мин) с получением продукта 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (180 мг, 343,01 $\mu\text{моль}$, выход 35,99%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,52 мин (**способ 1**); **m/z** 471,8&173,8 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц): 9,80 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,71 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,25 (д, $J = 52,8$ Гц, 2H), 0,91-0,89 (м, 2H), 0,83 -0,77 (м, 2H).

Получение примера 25

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



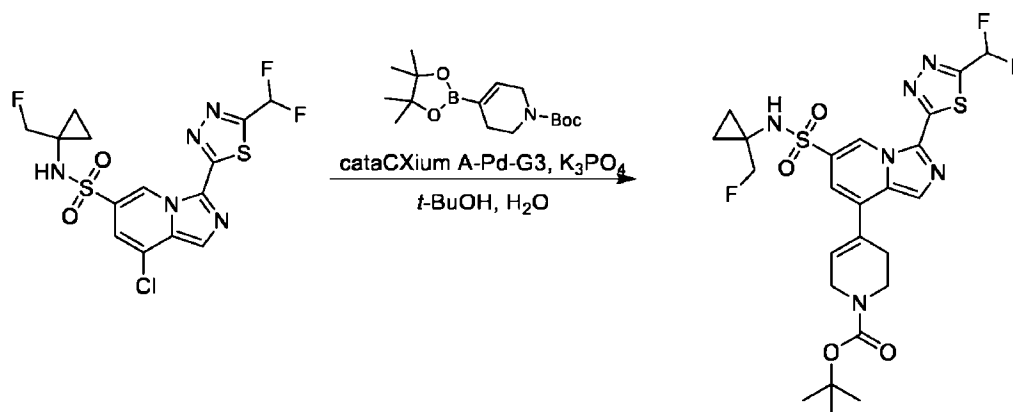
К смеси 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 105,87 $\mu\text{моль}$) в диоксане (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (68,99 мг, 211,73 $\mu\text{моль}$), N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (33,29 мг, 211,73 $\mu\text{моль}$) и Pd-PEPPSI-IPent Cl (9,11 мг, 10,59 $\mu\text{моль}$). Реакционную смесь дегазировали N_2 три раза, перемешивали при 100 °С в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 $\mu\text{м}$; подвижная фаза: А: 0,221% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде, В: MeCN ; В%: 43%–73%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-[1-хлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-6-[[1-(фторметил)циклопропил]сульфамоил]имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил]-N,N-диметил-

пиперазин-1-карбоксамид (12,4 мг, 20,49 μ моль, выход 19,36%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,494 мин (**способ 2**); **m/z** 593,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,90 (с, 1H), 7,07 (т, *J* = 54,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,27 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,55-3,51 (м, 4H), 3,22-3,16 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,15-1,14 (м, 2H), 0,89-0,87 (м, 2H)

Получение примера 26

трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



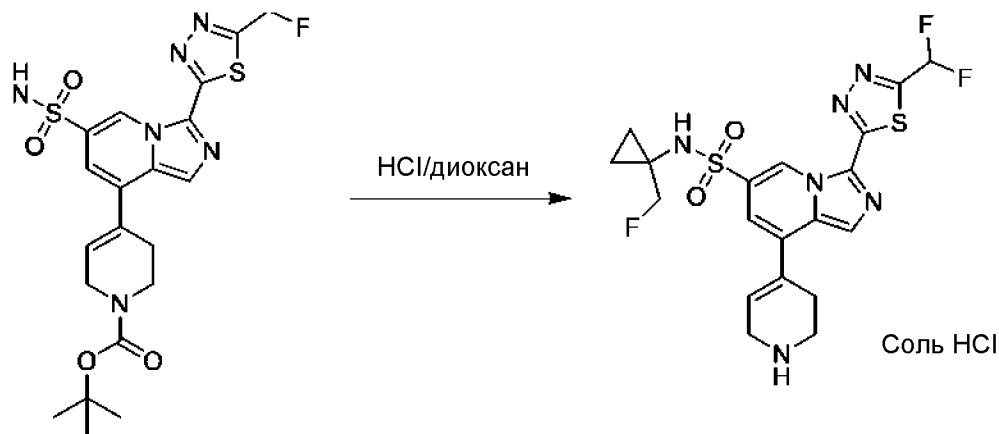
К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (80 мг, 182,71 μ моль) в *t*-BuOH (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (169,49 мг, 548,14 μ моль) и K₃PO₄ (46,54 мг, 219,25 μ моль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3х), затем добавляли cataCXium A-Pd-G3 (13,31 мг, 18,27 μ моль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 2/1) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (23,85 мг, 37,12 μ моль, выход 20,32%, чистота 94%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,516 мин (**способ 3**); **m/z** 585,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 10,14 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (т, *J* = 56,0 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,29 (д,

$J = 48,0$ Гц, 2H), 4,20-4,18 (м, 2H), 3,73 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,63-2,57 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,18-1,13 (м, 2H), 0,91-0,88 (м, 2H).

Получение примера 27

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

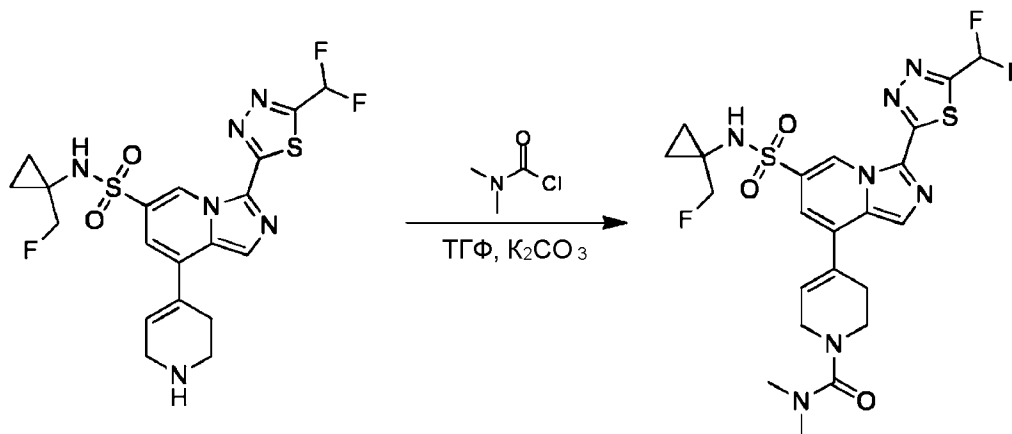


Раствор трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (20 мг, 34,21 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (25 мг, неочищенный, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (5 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 11 %–41 %, 10 мин), затем лиофилизировали с получением продукта 85% чистоты. Данный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 11 %–44%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (3,06 мг, 4,86 мкмоль, выход 56,34%, соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,343 мин (способ 3); m/z 485,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,86 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,92-8,90 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,69 (т, $J = 52,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,24 (д, $J = 40,0$ Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,43 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,80 - 2,72 (м, 2H), 0,90-0,85 (м, 2H), 0,84-0,74 (м, 2H).

Получение примера 28

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид

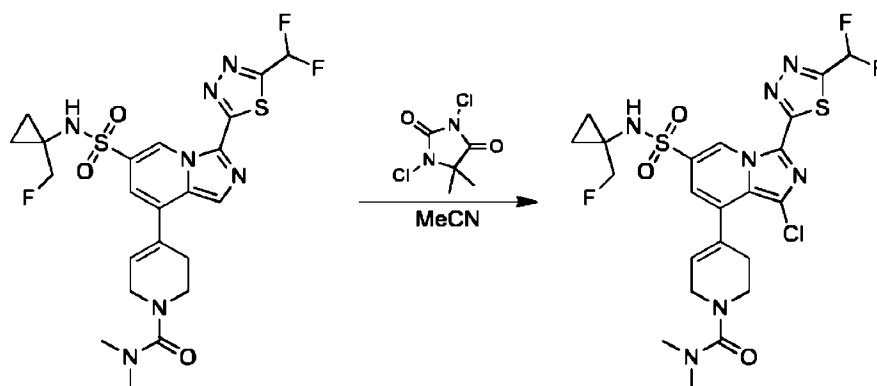


К раствору 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 41,28 мкмоль, соль HCl) в ТГФ (0,5 мл) и H₂O (0,25 мл) при 0 °С добавляли K₂CO₃ (17,11 мг, 123,83 мкмоль) и диметилкарбамоилхлорид (6,66 мг, 61,92 мкмоль, 5,69 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл, 3х). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид (23 мг, 39,30 мкмоль, выход 90,26%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. 7 мг неочищенного продукта дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка : Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%:35%–65%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид (3,81 мг, 6,51 мкмоль, выход 54,4%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,458 мин (способ 3); m/z 556,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,14 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (т, J = 52,0 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,29 (д, J = 48,0 Гц, 1H), 4,08-4,06 (м, 2H), 3,55 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,92 (с, 6H), 2,70-2,68 (м, 2H), 1,17-1,13 (м, 2H), 0,90-0,87 (м, 2H).

Получение примера 29

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид

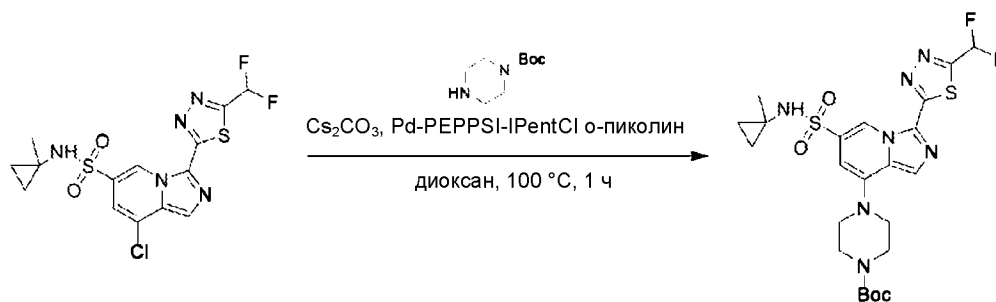


К смеси 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид (16 мг, 28,80 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) при 0 °С добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (5,67 мг, 28,80 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%:45%-75%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид (2,77 мг, 4,51 мкмоль, выход 15,65%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,479 мин (**способ 3**); **m/z** 590,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 10,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 52,0 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,29 (д, J = 48,0 Гц, 2H), 4,02-3,99 (м, 2H), 3,56 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,91 (с, 6H), 2,62-2,53 (м, 2H), 1,17-1,13 (м, 2H), 0,90 (т, J = 8,0 Гц, 2H).

Получение примера 30

трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат

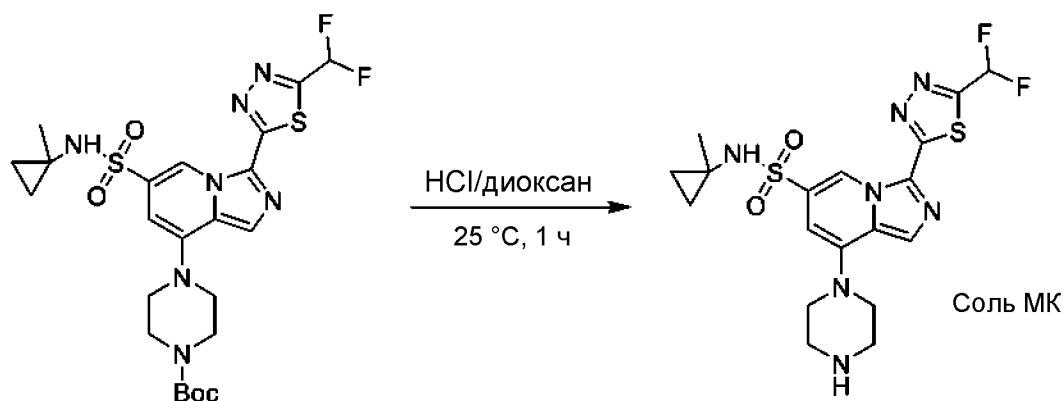


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (100 мг, 238,18 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (106,09 мг, 476,35 мкмоль), Cs_2CO_3 (155,21 мг, 476,35 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (20,49 мг, 23,82 мкмоль), а реакционную смесь дегазировали N_2 (3х). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч, затем фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 0/1) с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 182,57 мкмоль, выход 76,65%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,653 мин (**способ 3**); **m/z** 514,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР^+) **^1H ЯМР** (CDCl_3 , 400 МГц): 9,88 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,72-3,70 (м, 4H), 3,31-3,29 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 0,95-0,90 (м, 2H), 0,62-0,59 (м, 2H).

Получение примера 31

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



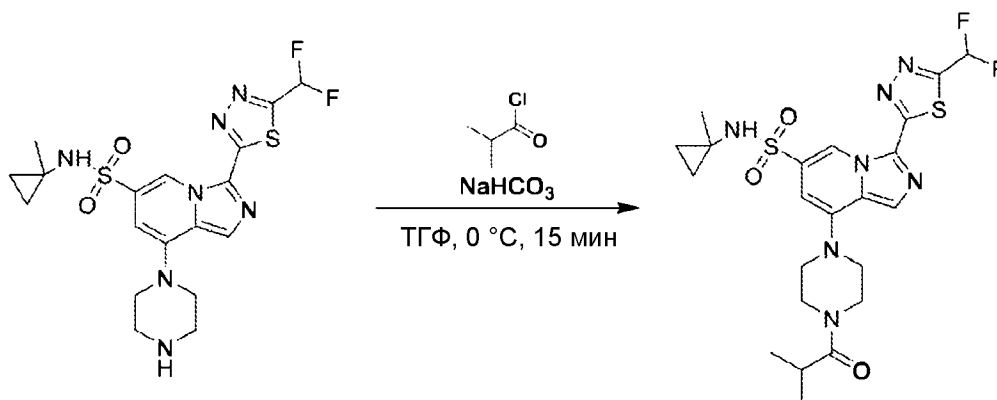
Смесь трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 87,77 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм;

подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 11 %–41 %, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (12,90 мг, 26,38 мкмоль, выход 30,05%, чистота 96%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,360 мин (**способ 3**); **m/z** 470,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): 9,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,67 (т, J=53,2 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,26 (с, 4H), 3,01 (с, 4H), 1,15 (с, 3H), 0,73-0,71 (м, 2H), 0,50-0,38 (м, 2H).

Получение примера 32

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

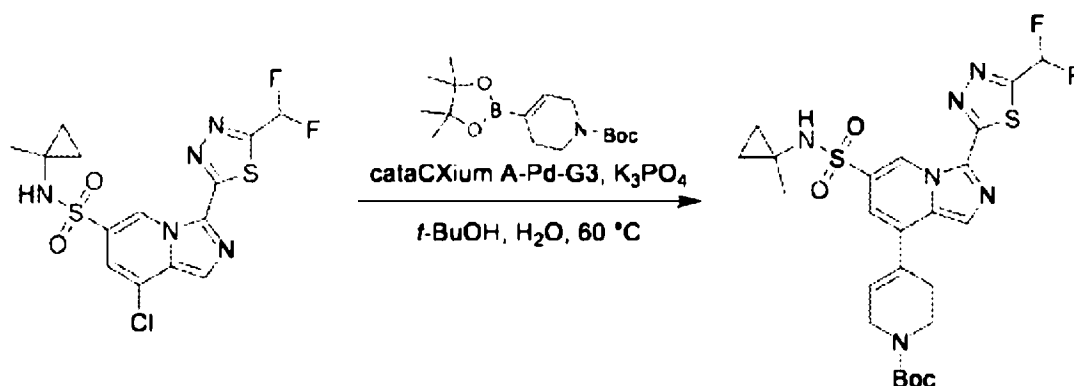


К смеси 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 63,89 мкмоль, соль МК) в ТГФ (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли NaHCO₃ (водн., 53,67 мг, 638,94 мкмоль, 24,85 мкл) и изобутирилхлорид (13,62 мг, 127,79 мкмоль, 13,35 мкл) при 0 °, а смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Смесь выливали в воду (7 мл) и экстрагировали EtOAc (12 мл; 2х). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 41%–71%, 10 мин)) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (5,98 мг, 10,97 мкмоль, выход 17,17%, чистота 96,39%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,498 мин (**способ 3**), **m/z** 540,2(M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 9,90 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,08 (т, J=53,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,91-3,81 (м, 4H), 4,00-3,65 (м, 2H), 3,65- 3,32 (м, 2H), 2,88-2,85 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 0,95-0,92 (м, 2H), 0,65-0,55 (м, 2H).

Получение примера 33

трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

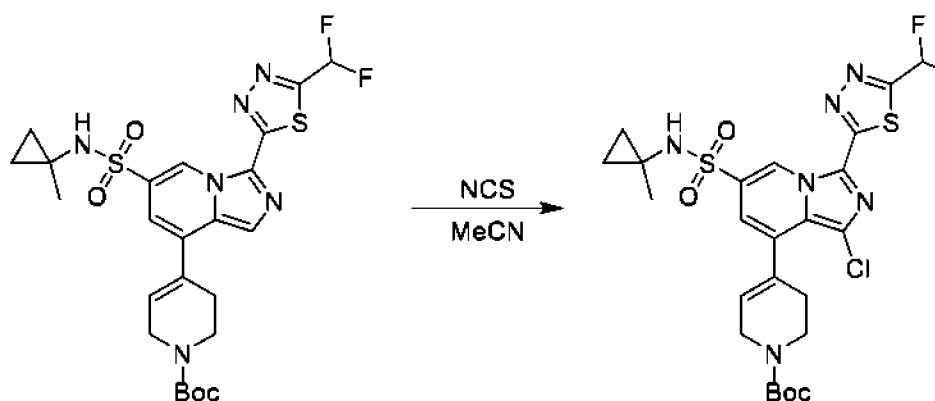


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 119,09 мкмоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (110,47 мг, 357,26 мкмоль) в *t*-BuOH (1 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляли K₃PO₄ (30,33 мг, 142,91 мкмоль). Смесь дегазировали N₂ (3х). Затем добавляли cataCXium A-Pd-G3 (8,6 мг, 11,91 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и растворяли в MeOH (1 мл). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 60%–90%, 10 мин), затем лиофилизировали с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (35,21 мг, 60,27 мкмоль, выход 50,61%, чистота 97%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,567 мин (способ 3); *m/z* 567,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,13 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,21-4,19 (м, 2H), 3,73 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,63-2,61 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 0,92 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 0,62 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H).

Получение примера 34

трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

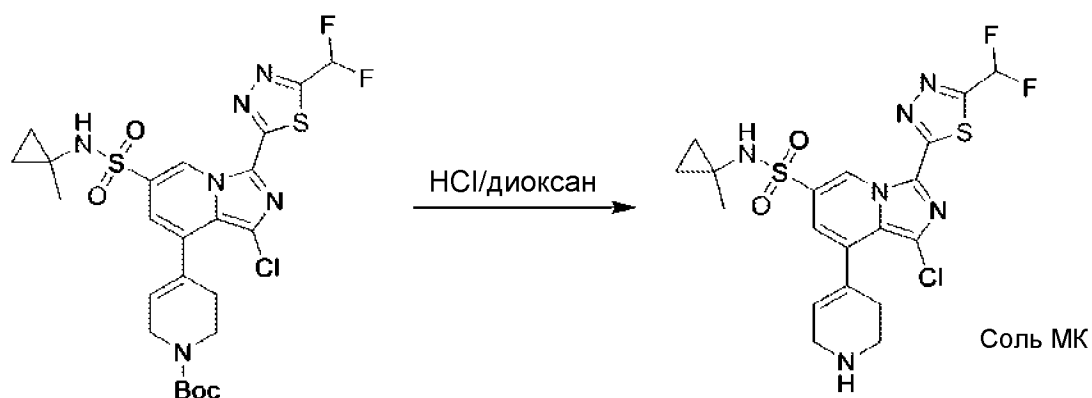


К раствору трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (140 мг, 247,06 мкмоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли NCS (49,49 мг, 370,60 мкмоль), а смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 (10 мл). Затем полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл; 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл; 3х), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 36 мг неочищенного продукта. 15 мг данного неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 65%–95%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,28 мг, 6,79 мкмоль, выход 6,6%, чистота 95,3%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,598 мин (**способ 3**); **m/z** 601,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl_3 , 400 МГц): 10,12 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,16-4,14 (м, 2H), 3,75 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,58-2,39 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 0,92 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 0,62 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H).

Получение примера 35

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

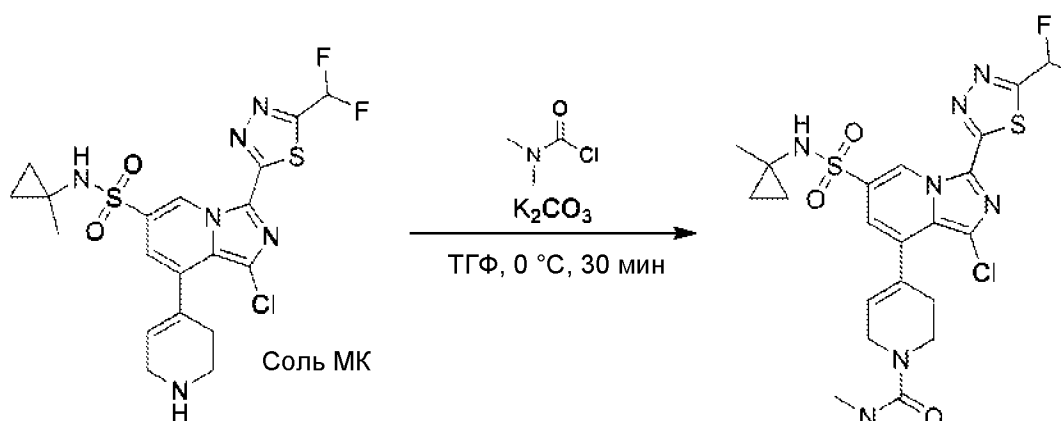


Раствор трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (35 мг, 58,23 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 0,2 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением 35 мг неочищенного продукта. 10 мг данного неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 15%–45%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (3,1 мг, 5,44 мкмоль, выход 32,7%, чистота 96%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,376 мин (**способ 3**); **m/z** 501,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMSO-*d*₆, 400 МГц): 9,83 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,73-8,42 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,69 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 3,52-3,50 (м, 2H), 3,11 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,19 (с, 3H), 0,73 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 0,49- 0,46 (м, *J*, 2H).

Получение примера 36

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксамид

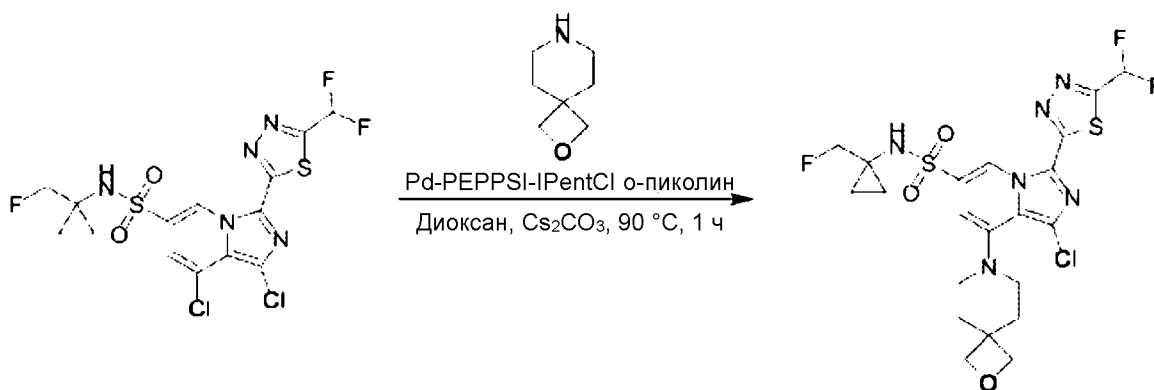


К раствору 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 36,56 мкмоль, соль МК) в ТГФ (0,6 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли K₂CO₃ (16,55 мг, 119,77 мкмоль) и диметилкарбамоилхлорид (6,44 мг, 59,88 мкмоль, 5,50 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл, 3х). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 48%–78%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид (5,38 мг, 9,31 мкмоль, выход 25,46%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,498 мин (способ 3); m/z 572,4 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 10,12 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,01-3,99 (м, 2H), 3,57 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,91 (с, 6H), 2,57-2,54 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,92 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,62 (т, J = 5,6 Гц, 2H).

Получение примера 37

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



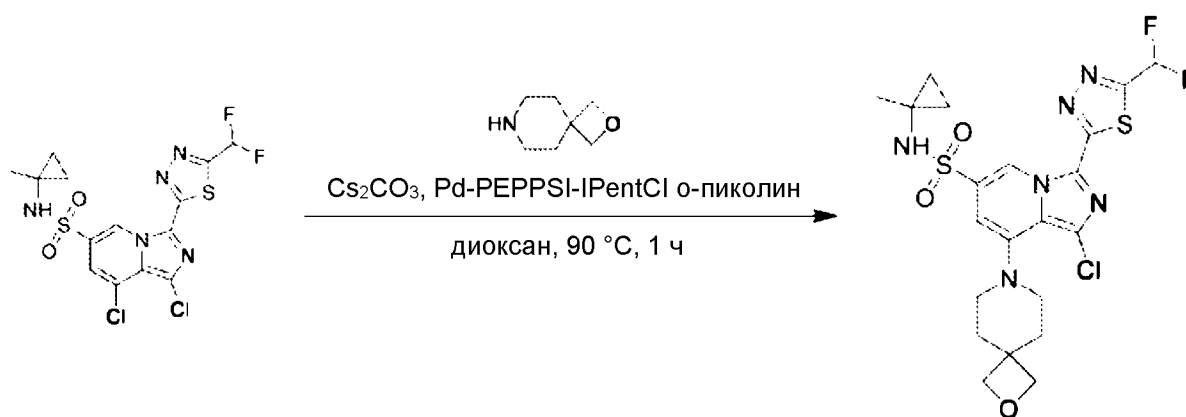
К смеси 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (200 мг, 0,423 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (162 мг, 1,27 ммоль), Cs₂CO₃ (414 мг, 1,27 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (36 мг, 0,0423 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ (3х) и перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. Затем фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc =3/1) с получением неочищенного продукта (32 мг),

который дополнительно растирали с MeOH (2 мл) при 20 °С в течение 10 мин с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (25,55 мг, 44,9 мкмоль, выход 10,61%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,515 мин (**способ 3**); **m/z** 563,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц), 9,87 (с, 1H), 7,07 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,53 (с, 4H), 4,26 (д, J = 48,4 Гц, 2H), 3,29-2,94 (м, 4H), 2,17 (м, 4H), 1,17-1,13 (м, 2H), 0,89-0,86 (м, 2H).

Получение примера 38

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



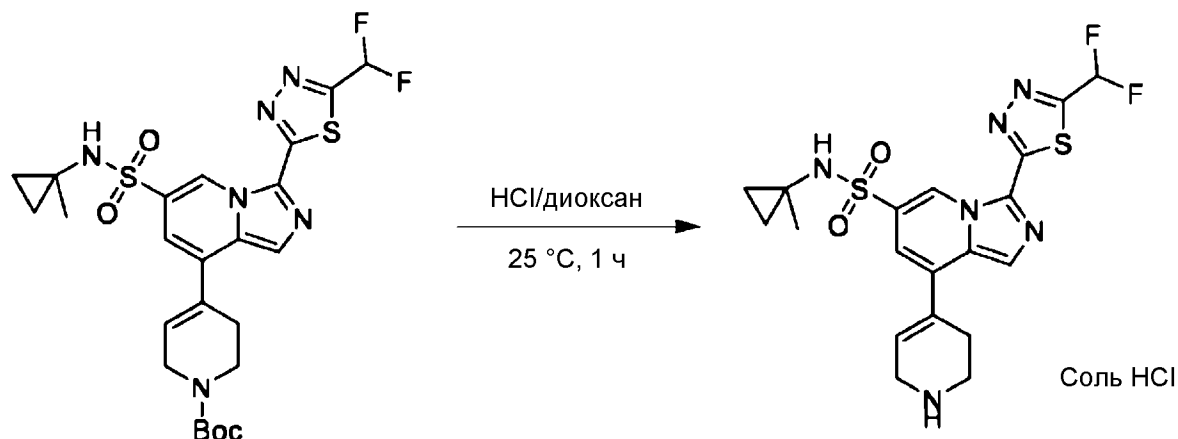
К смеси 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (40 мг, 88,05 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (22,40 мг, 176,09 мкмоль), Cs₂CO₃ (86,06 мг, 264,14 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (7,58 мг, 8,80 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали N₂(3х), а смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. Затем фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом.

Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 0:1) и лиофилизировали с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15,58 мг, 27,55 мкмоль, выход 31,29%, чистота 96,39%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,509 мин (**способ 3**); **m/z** 545,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,87 (с, 1H), 7,68 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,54 (с, 4H), 3,10-3,05 (м, 4H), 2,25-2,10 (м, 4H), 1,39 (с, 3H), 0,94-0,91 (м, 2H), 0,66-0,59 (м, 2H).

Получение примера 39

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

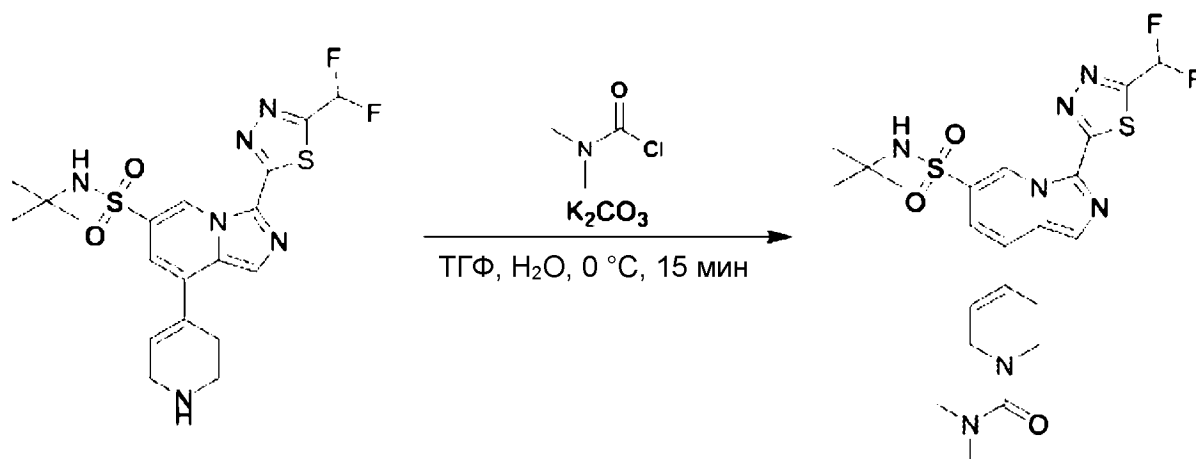


Смесь трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (40 мг, 70,59 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 1,5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (45 мг, неочищенный, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,351 мин (способ 3); m/z 467,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): 9,88 (с, 1H), 9,27 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,85-2,72 (м, 2H), 1,18 (с, 3H), 0,74-0,72 (м, 2H), 0,49-0,45 (м, 2H).

Получение примера 40

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид



К смеси 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (45 мг, 96,46 мкмоль, соль HCl) в ТГФ (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли K₂CO₃ (39,99 мг, 289,37 мкмоль) и диметилкарбамоилхлорид (15,56 мг, 144,69 мкмоль, 13,30 мкл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл; 2х). Затем объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамида (12,1 мг, 22,06 мкмоль, выход 22,87%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,494 мин (способ 3); m/z 538,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,13 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,10-3,95 (м, 2H), 3,65-3,45 (м, 2H), 2,92 (с, 6H), 2,70-2,58 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,93-0,91 (м, 2H), 0,68-0,58 (м, 2H).

Следующие общие методики применимы к синтезу соединений, описанных ниже.

Общая методика 1 (сочетание Бухвальда) : К раствору хлорсодержащего соединения (1,00 экв.) в 1,4-диоксане (500 мг/мл) добавляли амин-содержащий субстрат (от 1 до 3 экв. свободного основания или соли) и Cs₂CO₃ (от 2 до 4 экв.). Смесь дегазировали N₂ (3х) или помещали в перчаточный бокс. Затем добавляли Pd-PEPSI-IPentCl о-пиколин (от 0,05 до 0,1 экв.). Смесь перемешивали при от 80 до 100 °С в течение от 1 до 16 ч в атмосфере N₂ вне перчаточного бокса. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 2 (отщепление Вос): К раствору Вос-защищенного соединения в ДХМ (0,1 г/мл) добавляли ТФУ (1/5-1/3 объема ДХМ) или HCl/Диоксан (4N, 1/5-1/3 объема ДХМ) при 0 °С, а смесь перемешивали при 0 °С в течение 2-16 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-

фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO_2 (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 3 (Бромирование и иодирование): К смеси субстрата (1 экв) в CHCl_3 (0,01-0,1 г/мл) или MeCN (0,01-0,1 г/мл) добавляли NBS (0,8-1,1 экв) или NIS. (0,8–1,1 экв.) в CHCl_3 (0,01–0,1 г/мл) или MeCN (0,01–0,1 г/мл) по каплям при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO_2 (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 4 (Амин-сложноэфирный обмен): К смеси сложноэфирного субстрата (1 экв.) в EtOH (10 -100 мг/мл) и H_2O (1/10-1/3 объема EtOH) добавляли субстрат амина (1-10 экв., свободное основание или соль HCl). Смесь перемешивали при от 20 до 100 °С в течение от 2 до 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO_2 (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 5 (Образование амида с использованием реагента, связывающего пептиды): К раствору кислотного субстрата (1 экв) в ДМФА (20-100 мг/мл) добавляли NATU (1-2 экв) и DIEA (1,5-2 экв). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин и добавляли субстрат амина (1,2 -1,5 экв., свободное основание или соль HCl). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение от 1 до 16 ч, затем разбавляли лед/ H_2O и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO_2 (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 6 (сочетание Сузуки с Xantphos Pd G4) : К раствору бромидного или иодидного субстрата (1 экв.), субстрата боратного эфира или боратной кислоты (1–4 экв.) и Cs_2CO_3 (2–4 экв.) в диоксане (10–100 мг/мл) и H_2O (от 1/10 до 1/5 объема диоксана)

добавляли Xantphos Pd G4 (0,1–0,2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3х), перемешивали при от 80 до 100 °С в течение от 2 до 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Альтернативно после перемешивания при от 80 до 100 °С в течение от 2 до 16 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 7 (Гидрирование): К раствору олефинового субстрата (1 экв.) в ТГФ (2,5-50 г/мл) добавляли Pd/C (m=1/10-1/5 мг массы субстрата, чистота 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ (3х). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при от 20 до 50 °С в течение от 2 до 16 ч перед тем, как фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 8 (сочетание Соногаширы 1): К раствору бромидного или иодидного субстрата (1 экв) в ДМФА или диоксане или ДМФА/MeOH (1-100 мг/мл) добавляли CuI (0,05-0,3 экв), K₂CO₃ (2-4 экв) или TEA (1/2-1 об. растворителя) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ или Pd(dppf)Cl₂ (0,05-0,3 экв.). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3х). Затем в смесь добавляли алкиновый субстрат (1-3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80-150 °С в течение 0,5-16 ч в атмосфере N₂ перед тем, как выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 9 (Омыление): К смеси сложноэфирного субстрата (1 экв.) в MeOH (10-200 мг/мл) и H₂O (1/3-1/1 объема MeOH) добавляли LiOH или LiOH·H₂O (2-10 экв.). Смесь перемешивали при 20-80 °С в течение 1-16 ч. Методика обработки 1: pH реакционной смеси доводили до 1-6 добавлением водного раствора соляной кислоты (1N) с последующей экстракцией EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Обработка 2: pH реакционной смеси доводили до 1-6 добавлением водного раствора соляной кислоты (1N). Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 10 (сочетание Соногаширы 2): К раствору бромидного или иодидного субстрата (1 экв.) в MeCN (50 мг/мл) добавляли P(t-Bu)₃ (0,2 экв., 10% масс./масс. в гексане), TEA или DABCO (2 экв.) и аллил(хлор)палладий (0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3x) перед тем, как к смеси добавляли алкиновый субстрат (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение от 1 до 16 ч в атмосфере N₂ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Альтернативно после перемешивания реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 11 (расщепление TBS): К раствору TBS-защищенного соединения в MeOH (0,5 г/мл) добавляли KF (2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение от 1 до 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная

фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

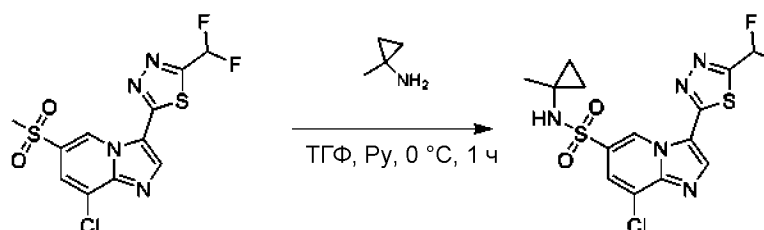
Общая методика 12 (образование амида с использованием ацилхлорида): К раствору субстрата амина (1 экв.) в ТГФ (20-100 мг/мл) добавляли NaHCO₃ (насыщенный раствор, 20- 100 мг/мл) или ТЕА (1,5-2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 мин и ацилхлорид (1,2-1,5 экв.) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение от 0,5 до 1 ч, затем разбавляли лед-Н₂О и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Общая методика 13 (сочетание Стилле): К раствору оловосодержащего субстрата (1 экв.) в диоксане (V= 15 мг/мл) добавляли галогенированный субстрат (1,5 экв.), K₂CO₃ (2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3х). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂, затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенно-фазная).

Общая методика 14 (образование сложного эфира) : Раствор кислотного субстрата (1 экв), DMAP (0,5 экв) и DCC (2 экв) в ДХМ (20-100 мг/мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1-3 часов и добавляли спиртовой субстрат (1-2 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение от 1 до 16 ч. Полученную смесь разбавляли лед/Н₂О и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза) или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на SiO₂ (нормальная фаза) с получением соответствующего продукта.

Получение примера 41.a

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

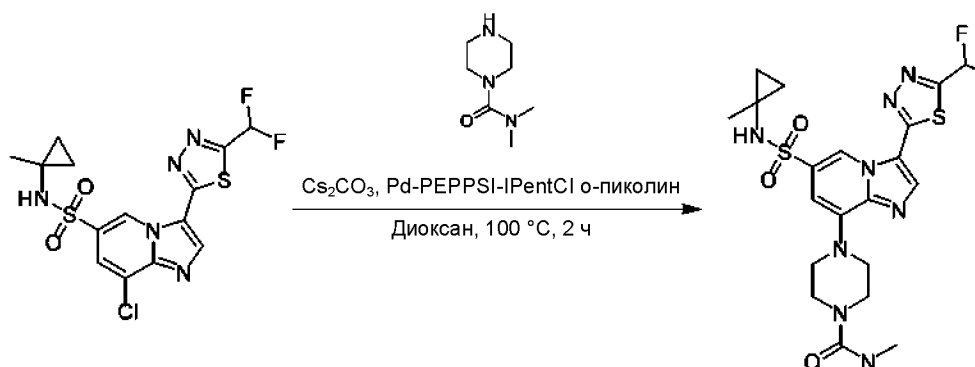


К смеси 1-метилциклопропанамина (78,20 мг, 726,90 мкмоль, соль HCl) в NaHCO₃ (водн., насыщ., 3 мл) добавляли по каплям 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (140 мг, 363,45 мкмоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент 20-40% этилацетат/петролейный эфир при 75 мл/мин) с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 119,09 мкмоль, выход 32,77%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,809 мин (Способ 1); m/z 420,1 (M+H)⁺ (ИЭР+); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) 9,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 1,17-1,20 (м, 3H), 0,67-0,76 (м, 2H), 0,45-0,53 (м, 2H).

Получение примера 41

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



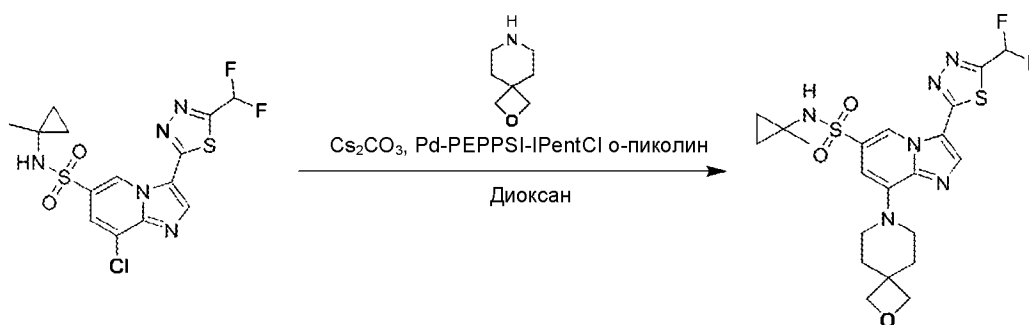
К раствору N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (14,98 мг, 95,27 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид (20 мг, 47,64 мкмоль), Cs₂CO₃ (31,04 мг, 95,27 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (2,05 мг, 2,38 мкмоль) в перчаточном боксе. Смесь перемешивали вне перчаточного бокса при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar,

охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 32%–62%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (3,05 мг, 5,42 мкмоль, выход 11,37%, чистота 96%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,896 мин (Способ 1); m/z 541,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,67 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,32-8,50 (м, 1H), 7,71 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,64 (шир., 4H), 3,35-3,37 (м, 4H), 2,81 (с, 6H), 1,14 (с, 3H), 0,66-0,77 (м, 2H), 0,39-0,52 (м, 2H).

Получение примера 42

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

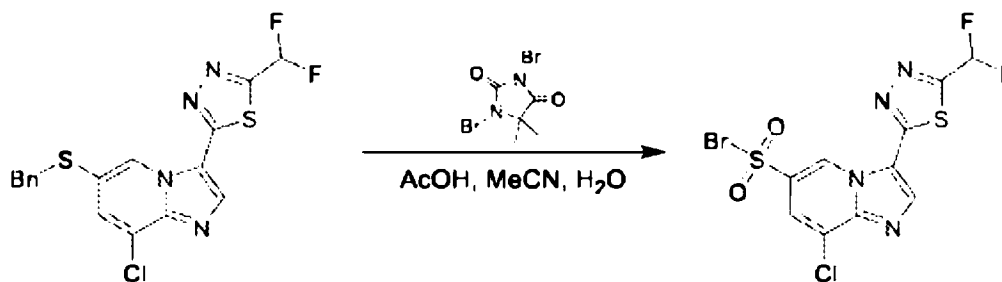


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 69,63 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (25,19 мг, 104,45 мкмоль, соль ТФУ), Cs₂CO₃ (68,06 мг, 208,89 мкмоль). В перчаточном боксе добавляли Pd-PEPSSI-IPentCl о-пиколин (3,00 мг, 3,48 мкмоль). Смесь затем перемешивали при 100 °С вне перчаточного бокса в течение 1 ч в атмосфере Ar, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 31 %–61 %, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (7,35 мг, 13,67 мкмоль, выход 19,64%, чистота 94,99%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,918 мин (Способ 1); m/z 511,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 9,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,95-7,24 (м, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,54 (с, 4H), 3,49-3,60 (м, 4H), 2,11-2,21 (м, 4H), 1,35 (с, 3H), 0,87-0,95 (м, 2H), 0,55-0,62 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 43.1

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонилбромид



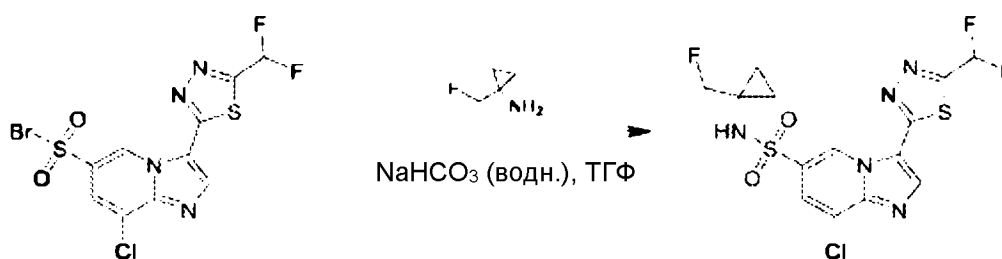
Три партии обрабатывали параллельно и смешивали для обработки.

К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (1 г, 2,45 ммоль), AcOH (293,74 мг, 4,89 ммоль, 279,75 мкл), H₂O (88,12 мг, 4,89 ммоль, 88,12 мкл) в MeCN (10 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (2,80 г, 9,78 ммоль) при 0 °С, а смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Объединяли 3 загрузки. Полученную смесь гасили лед/вода (90 мл) и экстрагировали ДХМ (90 мл, 3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (добавка 10% ДХМ) = от 5/1 до 1/1) с получением продукта 8-хлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонилбромида (3,15 г, 7,33 ммоль, 99,73%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,770 мин (Способ 1); m/z 430,7 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение соединения 43

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



Три партии обрабатывали параллельно и смешивали для обработки.

К смеси 1-(фторметил)циклопропан-1-амина (705,83 мг, 5,62 ммоль, соль HCl) в насыщенном растворе NaHCO₃ (7 мл) добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонилбромид (1,05 г, 2,44 ммоль) в ТГФ (5 мл), а смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. Объединяли 3 загрузки. Полученную смесь разбавляли H₂O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл, 2х). Затем объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 2/1) с получением 1,7 г неочищенного продукта. 50 мг очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 41 %-61 %, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (17,49 мг, 39,95 мкмоль, выход 8,06%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,784 мин (Способ 1); m/z 438,1 (M+H)⁺ (ИЭР+); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 9,08-8,90 (м, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,94 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 4,24 (д, J = 48,4 Гц, 1H), 0,92-0,84 (м, 2H), 0,83-0,76 (м, 2H).

Получение примера 44

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



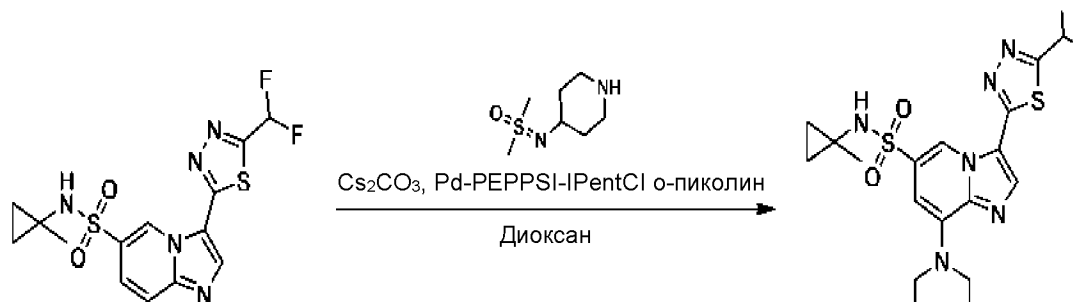
В перчаточном боксе к раствору N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (14,36 мг, 91,36 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид (20 мг, 45,68 мкмоль), Cs₂CO₃ (29,77 мг, 91,36 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl o-пиколин (1,97 мг, 2,28 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С вне перчаточного бокса в течение 2 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 29%–59%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (5,73 мг, 10,16 мкмоль, выход 22,23%, чистота 99%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,887 мин (Способ 1); m/z 559,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,65 (с, 1H), 8,67-8,82 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,71 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,23(д, $J = 48,8$ Гц, 2H), 3,63 (шир., 4H), 3,36 (шир., 4H), 2,81 (с, 6H), 0,81-0,88 (м, 2H), 0,74-0,81 (м, 2H).

Получение примера 45

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



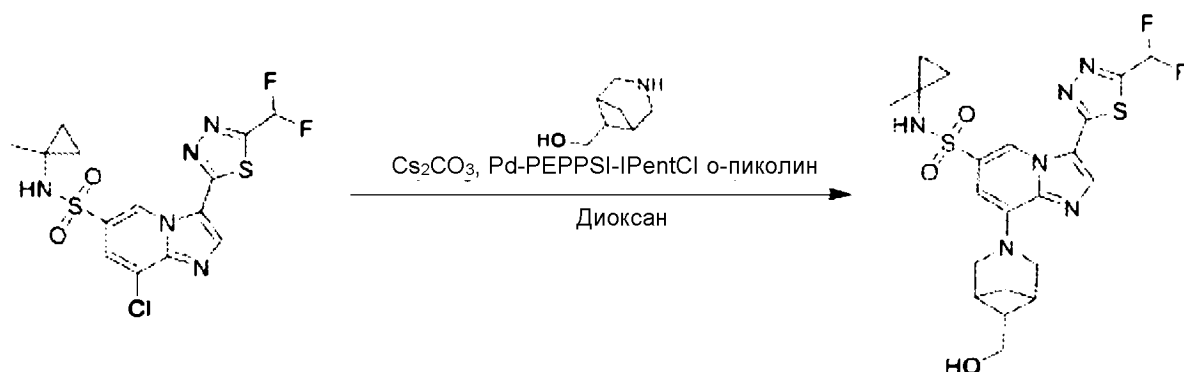
В перчаточном боксе к раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 35,73 мкмоль) в диоксане добавляли диметил(пиперидин-4-илимин)-λ⁶-сульфанон (13,35 мг, 53,59 мкмоль, 2 соль HCl), Pd-PEPPSI-IPentCl o- пиколин (1,74 мг, 1,79 мкмоль) и Cs₂CO₃ (46,56 мг, 142,91 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С вне перчаточного бокса в течение 2 ч в атмосфере Ar, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 29%–59%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (6,53 мг, 11,67 мкмоль, выход 32,66%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,904 мин (Способ 1); m/z 560,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц) 9,61 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,69 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,11-

4,23 (м, 2H), 3,44-3,52 (м, 1H), 3,30 (с, 6H), 3,15-3,23 (м, 2H), 1,81-1,96 (м, 2H), 1,56-1,71 (м, 2H), 1,13 (с, 3H), 0,68-0,74 (м, 2H), 0,41-0,46 (м, 2H).

Получение примера 46

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

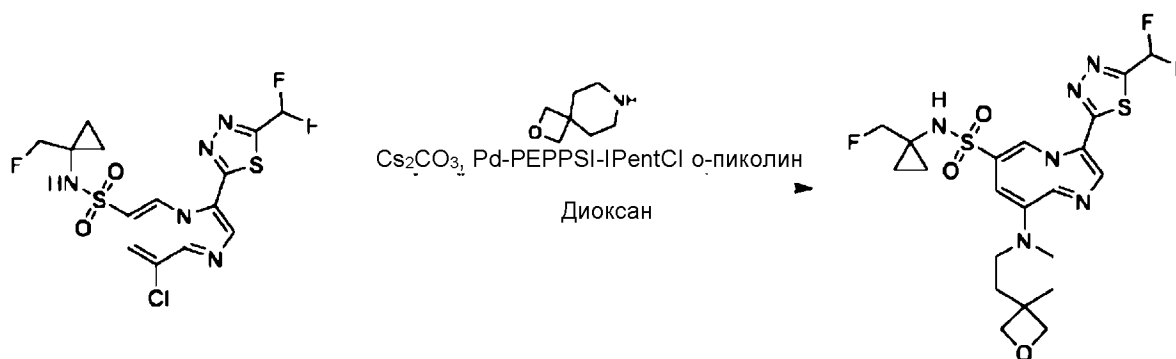


В перчаточном боксе к смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 119,09 мкмоль) в диоксане (0,6 мл) добавляли (3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метанол (29,23 мг, 178,64 мкмоль, соль HCl), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (5,79 мг, 5,95 мкмоль) и Cs₂CO₃ (116,40 мг, 357,27 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С вне перчаточного бокса в течение 2 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 29%–59%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (6,53 мг, 11,67 мкмоль, выход 32,66%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества

RT 1,010 мин (Способ 1); **m/z** 511,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц) 9,45-9,52 (м, 1H), 8,52-8,57 (м, 1H), 8,30-8,43 (м, 1H), 7,54-7,87 (м, 1H), 6,61-6,67 (м, 1H), 4,18-4,24 (м, 1H), 3,96-4,13 (м, 3H), 3,67-3,71 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 3H), 1,82-2,08 (м, 1H), 1,38-1,51 (м, 1H), 1,16 (д, *J*=2,4 Гц, 3H), 0,69-0,76 (м, 2H), 0,41-0,47 (м, 2H).

Получение примера 47

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

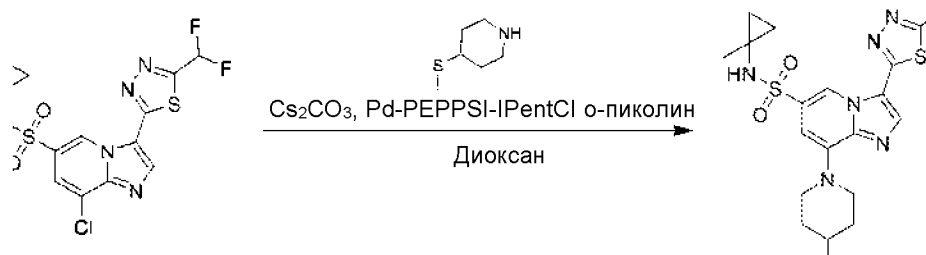


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 68,52 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (24,79 мг, 102,78 мкмоль, соль ТФУ) и Cs_2CO_3 (66,97 мг, 205,55 мкмоль). В перчаточном боксе добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (2,95 мг, 3,43 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С вне перчаточного бокса в течение 1 ч в атмосфере Ar, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 38%–68%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (4,9 мг, 9,27 мкмоль, выход 13,53%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,855 мин (Способ 1); m/z 529,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц) 9,88 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,93-7,24 (м, 2H), 5,46 (с, 1H), 4,54 (с, 4H), 4,25 (д, $J = 48,8$ Гц, 2H), 3,51-3,61 (м, 4H), 2,10-2,18 (м, 4H), 1,09-1,18 (м, 2H), 0,83-0,88 (м, 2H)

Получение соединения 48

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилтио)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



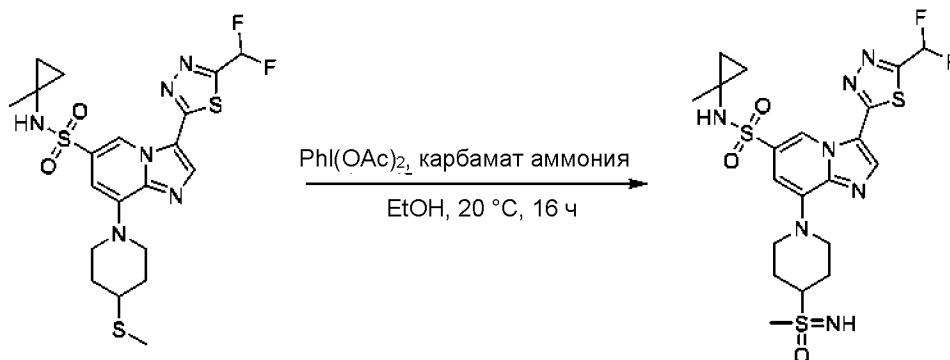
К раствору 4-(метилтио)пиперидина (53,92 мг, 321,54 мкмоль, соль HCl) в диоксане (1 мл) добавляли 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид (90 мг, 214,36 мкмоль) и

Cs_2CO_3 (209,53 мг, 643,08 мкмоль). В перчаточном боксе добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (9,22 мг, 10,72 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °С вне перчаточного бокса в течение 2 ч в атмосфере Ar_2 , затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 51%–81%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилтио)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (25 мг, 48,07 мкмоль, выход 22,42%, чистота 98,95%) в виде желтого твердого вещества

RT 0,634 мин (Способ 3); m/z 515,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 9,87 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,95-7,24 (м, 2H), 5,05 (с, 1H), 4,18-4,28 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 2H), 2,79-2,92 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 5H), 1,85-1,98 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 0,87-0,95 (м, 2H), 0,56-0,62 (м, 2H)

Получение примера 49

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(S-метилсульфинимидоил) пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



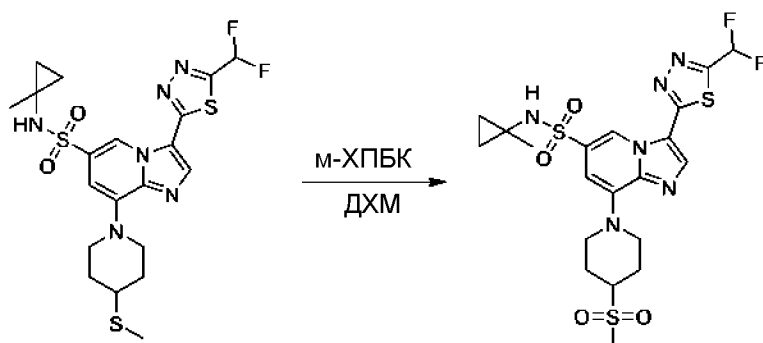
К смеси 3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-метилсульфанил-1-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 38,86 мкмоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (50,07 мг, 155,45 мкмоль) и карбамат аммония (6,07 мг, 77,73 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, затем разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл, 2х), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 24%–54%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-

8-(4-(S-метилсульфинимидоил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (12,51 мг, 22,93 мкмоль, выход 58,99%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,780 мин (Способ 1); m/z 546,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 9,92 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 6,96-7,26 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,61 (т, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,14-3,30 (м, 1H), 2,94-3,06 (м, 5H), 2,33-2,50 (м, 2H), 2,08-2,22 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 0,89-0,99 (м, 2H), 0,56-0,65 (м, 2H)

Получение примера 50

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

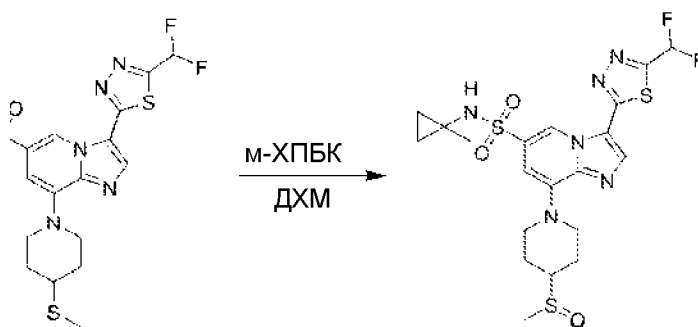


К раствору 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилтио)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 38,86 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли m-ХПБК (15,39 мг, 75,78 мкмоль, чистота 85%), а смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли Na₂SO₃ (водн., насыщ., 20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 10 мМ водный раствор NH₄HCO₃ в воде, В: MeCN; В%: 37%–67%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (2,13 мг, 3,78 мкмоль, выход 9,73%, чистота 97%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,679 мин (Способ 3); m/z 547,2 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 9,93 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,96-7,26 (м, 2H), 5,09 (с, 1H), 4,53-4,65 (м, 2H), 3,07-3,18 (м, 1H), 2,96-3,06 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,35-2,46 (м, 2H), 2,11-2,26 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,90-0,97 (м, 2H), 0,57-0,65 (м, 2H).

Получение примера 51

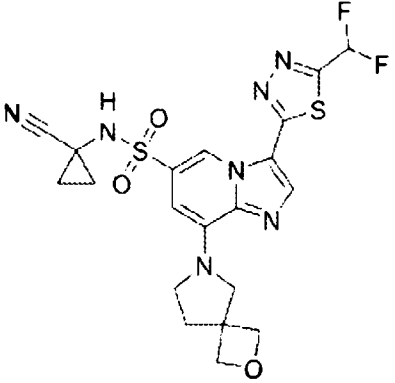
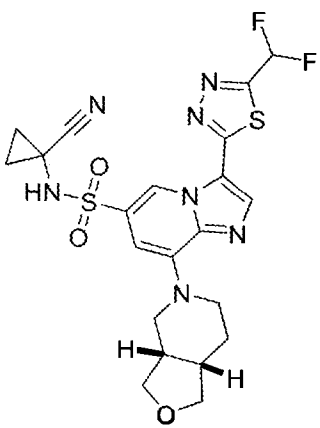
3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилсульфинил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

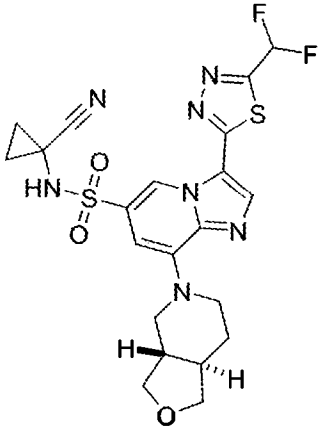
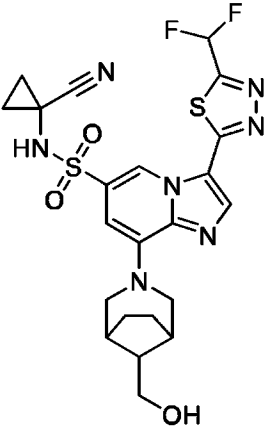


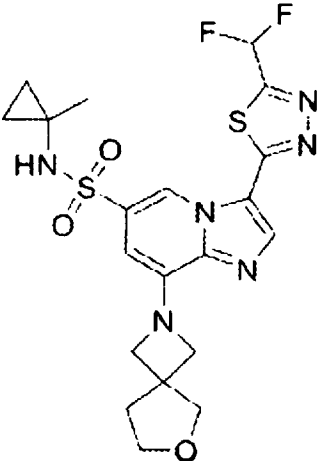
К раствору 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилтио)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 58,29 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли м-ХПБК (11,24 мг, 55,38 мкмоль, чистота 85%), а смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили Na₂S₂O₃ (водн., насыщ., 20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл*2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл*2), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 33%–63%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилсульфинил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (5,96 мг, 11,10 мкмоль, выход 19,04%, чистота 98,822%) в виде желтого твердого вещества.

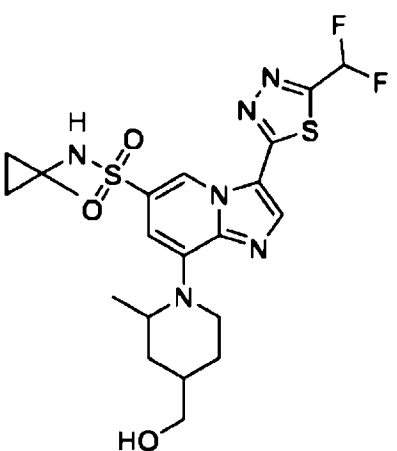
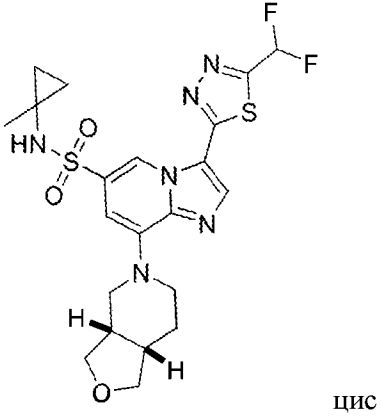
RT 0,679 мин (Способ 1); **m/z** 531,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 8,89 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,23-6,96 (м, 2H), 5,34 (с, 1H), 4,52-4,44 (м, 2H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,86-2,84 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,34-2,33 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 3H), 1,36 (с, 3H), 0,93-0,90 (м, 2H), 0,60-0,57 (м, 2H)

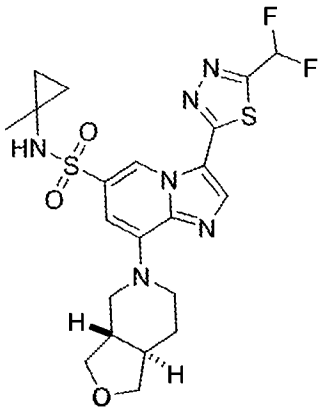
Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали в соответствии с соответствующими общими методиками или, если они указаны аналогично родственному примеру, и исходя из соответствующих промежуточных соединений или примеров. Следует отметить, что специалист в данной области техники способен выбрать правильное промежуточное соединение и условия реакции для получения любого из соединений, перечисленных в таблице ниже (или в любой другой таблице в данной заявке, относящейся к синтезу соединения со ссылкой на любую общую методику).

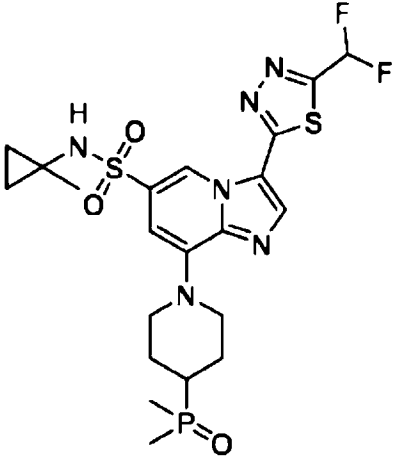
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
52		7,56	Методика 1	RT 0,774 мин (способ 1); m/z 508,1 (M+H)* (ИЭР+)	¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,37-9,54 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,33-8,45 (м, 1H), 7,53- 7,93 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,64 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,75-3,80 (м, 2H), 1,10- 1,45 (м, 6H).
53	 <p style="text-align: center;">цис</p> <p>(оба энантиомеров присутствуют)</p>	3,33	Методика 1	RT 0,742 мин (способ 1); m/z 522,1 (M+H)* (ИЭР+)	¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,61 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,31-8,40 (м, 1H), 7,71 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,79-3,83 (м, 4H), 3,64- 3,69 (м, 4H), 1,72-1,99 (м,

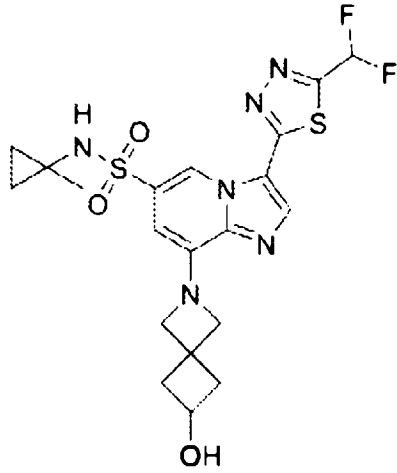
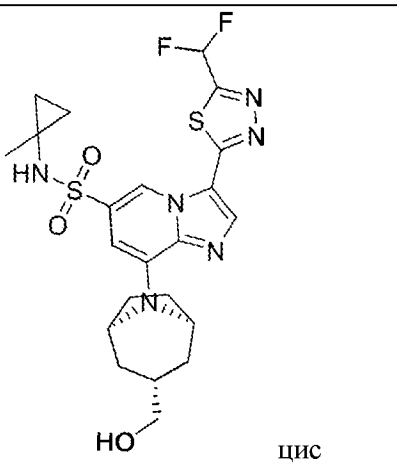
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					4H), 1,25-1,34 (м, 4H).
54	 <p style="text-align: center;">цис</p> <p>(оба энантиомеров присутствуют)</p>	15,43	Методика 1	RT 0,886 мин (способ 1); m/z 522,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,66 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,71 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,85- 3,93 (м, 1H), 3,77-3,84 (м, 3H), 3,62-3,75 (м, 3H), 3,49- 3,60 (м, 1H), 2,55-2,59 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 1H), 1,91- 2,01 (м, 1H), 1,69-1,81 (м, 1H), 1,30-1,48 (м, 4H).
55		9	Методика 1	RT 0,974 мин (способ 1); m/z 536,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,64 (с, 1H), 8,56-8,62 (м, 1H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,83-6,89

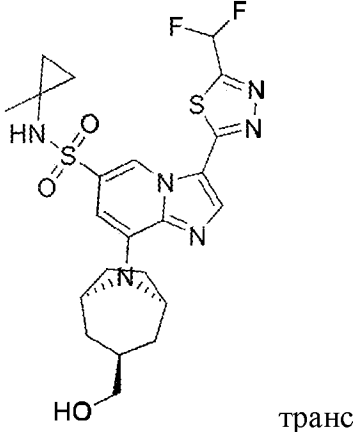
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1Н ЯМР
	Смесь цис и транс				(м, 1 H), 3,77-4,56 (м, 3 H), 3,19-3,26 (м, 2H), 2,89-2,98 (м, 1H), 2,28-2,34 (м, 2H), 1,84-1,90 (м, 1H), 1,65-1,82(м, 4 H), 1,35- 1,44 (м, 2H), 1,26-1,34 (м, 2H)
56		11,69	Методика 1	RT 0,922 мин (способ 1); m/z 497,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц): 8,87 (с, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,25 (с, 1 H), 7,63 (т, J =53,20 Гц, 1 H), 6,20 (с, 1 H), 4,26 (с, 4 H), 3,88 (с, 2 H), 3,77 (т, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,23 (т, J = 6,8 Гц, 2 H), 1,16 (с, 3 H), 0,66- 0,73 (м, 2 H), 0,38- 0,47 (м, 2 H)

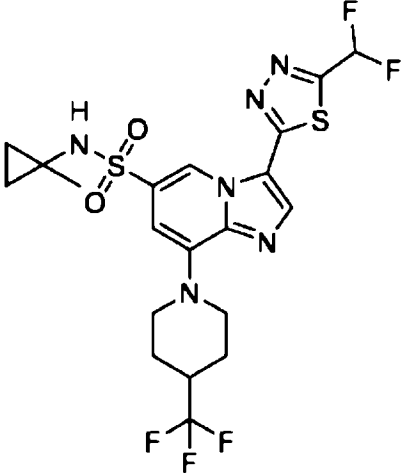
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
57		1,03	Методика 1	RT 0,839 мин (способ 1); m/z 513,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 10,00 (с, 1 H), 8,16 (с, 1 H), 6,87-7,16 (м, 2 H), 5,25 (шир., 1 H), 3,73-3,88 (м, 1 H), 3,50- 3,64 (м, 2 H), 3,05 (шир., 1 H), 1,95-2,02 (м, 1 H), 1,80-1,89 (м, 2 H), 1,62-1,71 (м, 2 H), 1,26-1,29 (м, 3 H), 1,09 (д, J = 6,00 Гц, 3 H), 0,79-0,87 (м, 2 H), 0,47-0,56 (м, 2 H)
58	 цис	2,77	Методика 1	RT 0,920 мин (способ 1); m/z 511,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,84 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 7,11 (т, J = 53,2 Гц, 1 H), 6,94 (д, J

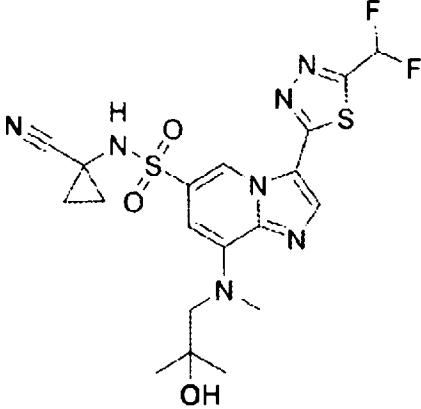
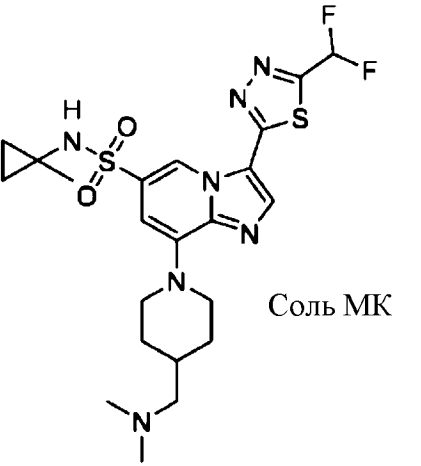
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
	(оба энантиомеров присутствуют)				=1,2 Гц, 1 H), 5,04 (с, 1 H), 3,95- 4,02 (м, 2 H), 3,84-3,94 (м, 2 H), 3,72-3,82 (м, 2 H), 3,63- 3,71 (м, 1 H), 3,49-3,59 (м, 1 H), 2,64-2,73 (м, 1 H), 2,48- 2,57 (м, 1 H), 2,03-2,15 (м, 1 H), 1,89-1,98 (м, 1 H), 1,38 (с, 3 H), 0,90- 0,98 (м, 2 H), 0,57-0,63 (м, 2 H)
59	 <p style="text-align: center;">цис</p> <p>(оба энантиомеров присутствуют)</p>	1,61	Методика 1	RT 0,919 мин (способ 1); m/z 511,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц): 9,59 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 7,53-7,86 (м, 1 H), 6,96 (с, 1 H), 3,78-3,88 (м, 4 H), 3,61-3,71 (м, 3 H), 3,47-3,56

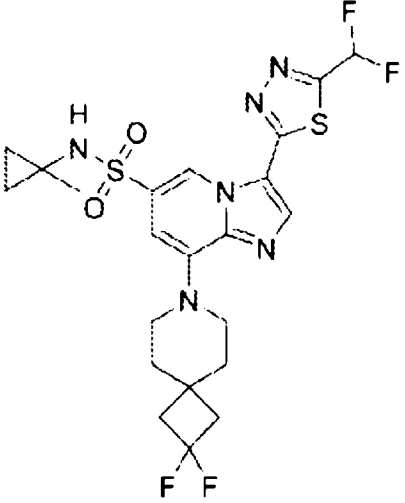
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					(м, 1 H), 2,38-2,48 (м, 2 H), 1,86-2,01 (м, 1 H), 1,66-1,80 (м, 1 H), 1,14 (с, 3 H), 0,67-0,79 (м, 2 H), 0,41-0,50 (м, 2 H)
60		20,86	Методика 1	RT 0,922 мин (способ 1); m/z 545,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,63 (с, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1 H), 6,99 (с, 1 H), 4,44-4,56 (м, 2 H), 2,88-2,97 (м, 2 H), 1,88- 2,00 (м, 3 H), 1,64-1,74 (м, 2 H), 1,39 (с, 3 H), 1,36 (с, 3 H), 1,13 (с, 3 H), 0,68-0,73 (м, 2 H), 0,40-0,47 (м, 2 H)

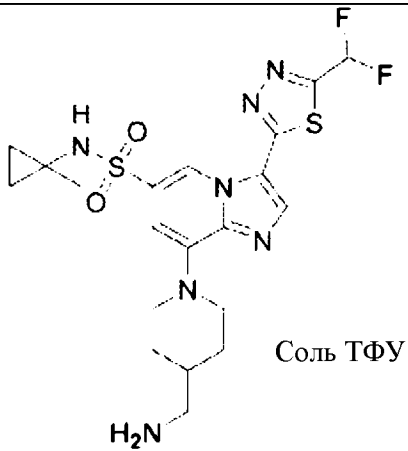
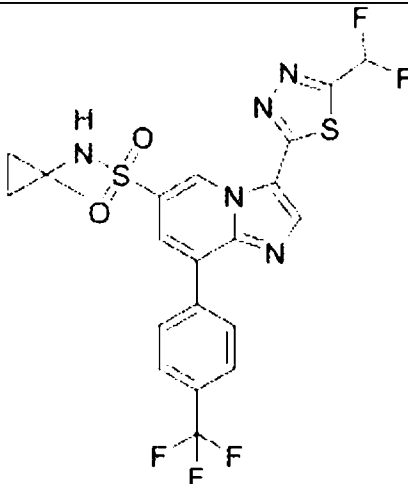
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
61		2,01	Методика 1	RT 0,858 мин (способ 1); m/z 497,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,61 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,01 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,38 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,32 (с, 3 H), 2,65-2,74 (м, 2H), 2,18- 2,27 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 0,89-0,94 (м, 2H), 0,54-0,61 (м, 2H)
62		14,9	Методика 1	RT 1,023 мин (способ 1); m/z 525,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,48 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,70 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,06-5,30

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					(м, 2H), 4,38 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,06-3,12 (м, 2H), 1,99-2,13 (м, 3H), 1,78- 1,89 (м, 2 H), 1,37-1,61 (м, 4H), 1,06-1,16 (м, 3 H), 0,65- 0,76 (м, 2 H), 0,35-0,48 (м, 2 H)
63	 <p style="text-align: center;">транс</p>	19,02	Методика 1	РТ 0,889 мин (способ 1); m/z 525,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,48 (д, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 7,55-7,87 (м, 1 H), 6,87 (с, 1 H), 5,01-5,19 (м, 2 H), 4,63 (т, $J = 5,6$ Гц, 1 H), 3,41- 3,45 (м, 2 H), 2,04-2,14 (м, 4 H), 1,77-1,83 (м, 2 H), 1,57- 1,64

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					(м, 1 H), 1,44-1,53 (м, 2 H), 1,13 (с, 3 H), 0,65-0,76 (м, 2 H), 0,40- 0,47 (м, 2 H)
64		21,49	Методика 1	RT 0,981 мин (способ 1); m/z 537,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): 9,64 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 7,70 (т, J = 53,2 Гц, 1 H), 7,01 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 4,42- 4,54 (м, 2 H), 2,92- 3,03 (м, 2 H), 2,60-2,67 (м, 1 H), 1,94- 2,03 (м, 2 H), 1,58- 1,75 (м, 2 H), 1,12 (с, 3 H), 0,66-0,74 (м, 2 H), 0,40- 0,48 (м, 2 H)

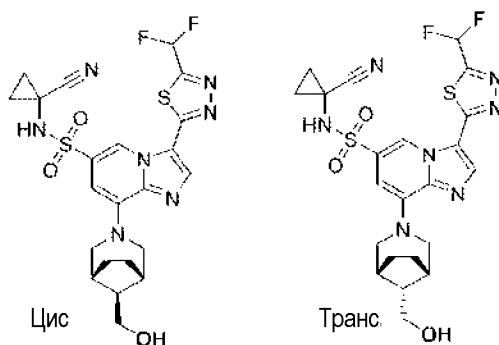
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
65		17,07	Методика 1	RT 0,854 мин (способ 1); m/z 498,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): 9,57 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,70 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,39-1,47 (м, 2H), 1,32-1,38 (м, 2H), 1,04 (с, 6H)
66	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	27,93	Методика 1	RT 0,791 мин (способ 1); m/z 526,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,86 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,94-7,24 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,32-4,41 (м, 2H), 2,90-3,02 (м, 2H), 2,62-2,66

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					(м, 2 H), 2,59 (с, 6 H), 2,02-2,07 (м, 3 H), 1,57-1,68 (м, 2 H), 1,34 (с, 3 H), 0,88-0,95 (м, 2 H), 0,54-0,60 (м, 2 H)
67		12,55	Методика 1	RT 0,995 мин (способ 1); m/z 544,9 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,88 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 6,95-7,24 (м, 2 H), 5,06 (с, 1 H), 3,53-3,62 (м, 4 H), 2,46 (т, J = 12,4 Гц, 4H), 1,91-2,01 (м, 4 H), 1,36 (с, 3 H), 0,90-0,95 (м, 2 H), 0,56-0,63 (м, 2 H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
68	 <p>Соль ТФУ</p>	15,87	Методика 1, затем методика 2 (выход за 2 стадиями)	RT 0,776 мин (способ 1); m/z 498,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,63 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 7,55-7,87 (м, 3 H), 6,99 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 4,34-4,47 (м, 2 H), 2,88- 2,97 (м, 2 H), 2,77-2,85 (м, 2 H), 1,80-1,94 (м, 3 H), 1,37- 1,50 (м, 2 H), 1,13 (с, 3 H), 0,65-0,74 (м, 2 H), 0,40-0,49 (м, 2 H)
69		10,27	Методика 6	RT 0,833 мин (способ 1); m/z 530,1 (M+H) [*] (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 10,37 (с, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,95 (с, 1 H), 7,85 (д,

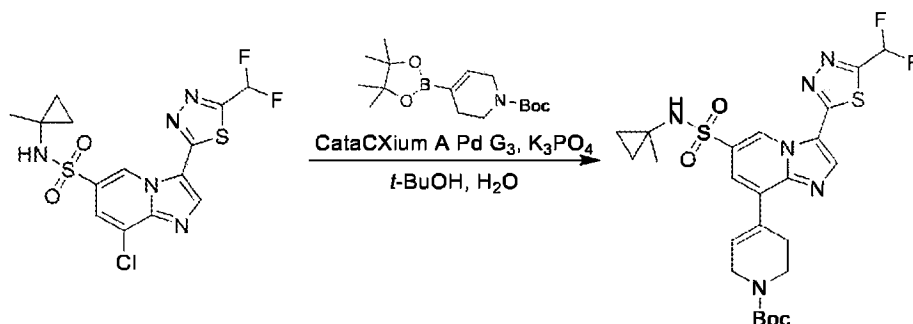
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					$J = 8,4$ Гц, 2 H), 6,99-7,27 (м, 1 H), 5,21 (с, 1 H), 1,43 (с, 3 H), 0,90-0,98 (м, 2 H), 0,58-0,70 (м, 2 H)

Соединение 55, по-видимому, включает два изомера в соответствии со следующими структурами:



Получение примера 70а

Трет-бутил-4-(3-(5-(диформетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



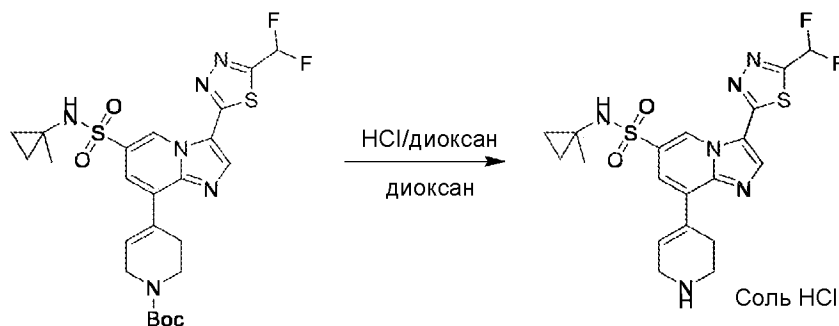
Смесь трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (220,94 мг, 714,53 мкмоль), 8-хлор-3-(5-(диформетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

сульфонамида (200 мг, 476,35 мкмоль), CataCXium A-Pd-G3a и водный раствор K_3PO_4 (1,5 М, 317,57 мкл) в *n*-BuOH (5 мл) дегазировали, продували N_2 (3х) и перемешивали при 60 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до 20 °С, выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество растирали с PE:EA=3:1 при 20 °С в течение 10 мин. После фильтрации твердое вещество сушили под вакуумом с получением 170 мг неочищенного продукта. 10 мг данного неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 54%–84%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (6,05 мг, 10,68 мкмоль, выход 38,08%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества

RT 0,991 мин (Способ 1); **m/z** 567,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 10,22 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,95-7,25 (м, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,20-4,30 (м, 2H), 3,75 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,70-2,80 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,37 (с, 3H), 0,86-0,95 (м, 2H), 0,58-0,64 (м, 2H)

Получение примера 70

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида гидрохлорид



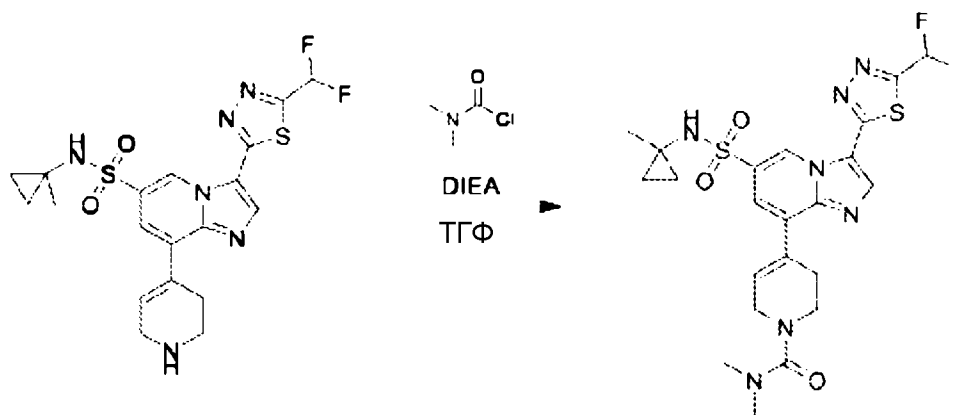
К раствору трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (150 мг, 264,72 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2 мл), а смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 90 мг неочищенного продукта. 15 мг данного неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 10%–40%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-

тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида гидрохлорида (3,69 мг, 7,91 мкмоль, выход 18,94%, чистота 100%, соль HCl) в виде желтого твердого вещества

RT 0,767 мин (способ 1); m/z 467,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 10,23 (д, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 7,70 (д, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 6,98-7,27 (м, 2 H), 5,09-5,21 (м, 1 H), 3,72-3,78 (м, 2 H), 3,27 (т, $J = 5,6$ Гц, 2 H), 2,69-2,78 (м, 2 H), 1,38 (с, 3 H), 0,90-0,94 (м, 2 H), 0,59-0,65 (м, 2 H).

Получение примера 71

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид

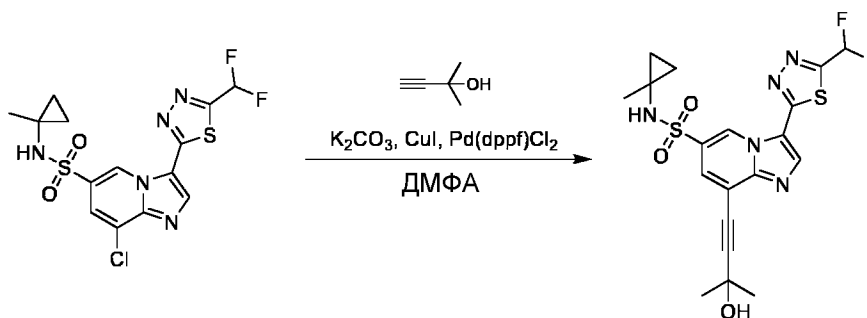


К раствору 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 42,87 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли DIEA (11,08 мг, 85,74 мкмоль, 14,93 мкл) и диметилкарбамоилхлорид (3,69 мг, 34,30 мкмоль, 3,15 мкл), а смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 44%–74%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид (3,82 мг, 7,11 мкмоль, выход 16,57%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,620 мин (способ 3); m/z 538,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMSO-*d*₆, 400МГц) 9,99 (д, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 8,75 (с, 1 H), 8,45-8,55 (м, 1 H), 7,56-7,87 (м, 2 H), 7,40 (с, 1 H), 4,00 (д, $J = 1,6$ Гц, 2 H), 3,42-3,46 (м, 2H), 2,81 (с, 6 H), 2,70-2,80 (м, 3 H), 1,14 (с, 3 H), 0,68-0,75 (м, 2 H), 0,43-0,50 (м, 2 H)

Получение примера 72

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

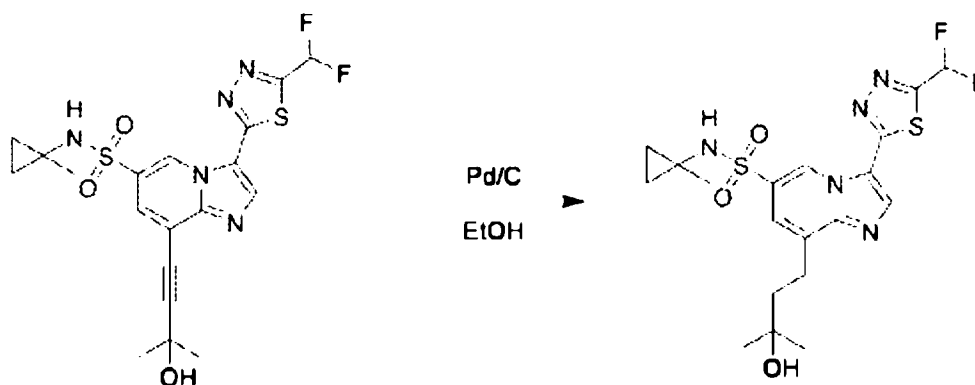


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 71,45 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли K_2CO_3 (39,50 мг, 285,81 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (5,23 мг, 7,15 мкмоль) и CuI (1,36 мг, 7,15 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и продували N_2 (3х) с последующим добавлением 2-метилбут-3-ин-2-ола (6,61 мг, 78,60 мкмоль, 7,68 мкл). Реакционную смесь затем перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 с последующим концентрированием при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли $MeOH$ (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: $MeCN$; В%: 34%–64%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (7,42 мг, 15,87 мкмоль, выход 22,21%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,980 мин (Способ 1); m/z 468,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (400МГц, $DMCO-d_6$) 9,99 (д, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 8,75 (с, 1 H), 8,37-8,62 (м, 1 H), 7,53-7,86 (м, 2 H), 5,73 (с, 1 H), 1,55 (с, 6 H), 1,15 (с, 3 H), 0,67-0,74 (м, 2 H), 0,41-0,49 (м, 2 H).

Получение примера 73

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбутил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

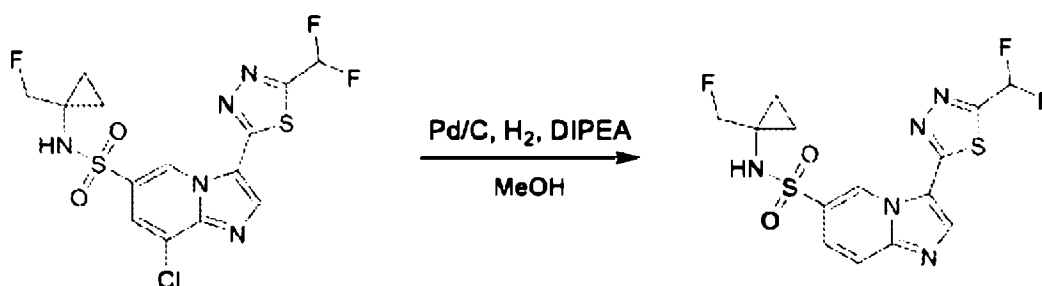


К раствору 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 21,39 мкмоль) в EtOH (1 мл) добавляли Pd/C (5 мг, чистота 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом; продували H₂ (3х) и перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 16%– 46%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбутил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (0,89 мг, 1,89 мкмоль, выход 8,82%, чистота 100%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,889 мин (способ 1); m/z 472,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,16 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 7,63 (с, 1 H), 7,105 (т, J = 53,2 Гц, 1 H), 5,13 (с, 1 H), 3,20-3,30 (м, 2 H), 1,97-2,03 (м, 2 H), 1,36 (с, 9 H), 0,86-0,92 (м, 2 H), 0,55-0,63 (м, 2 H).

Получение примера 74

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



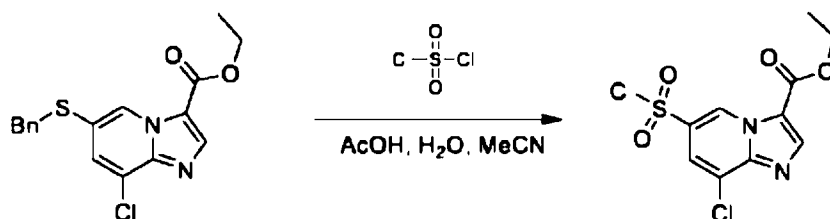
К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 114,20 мкмоль)

в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (25 мг, 114,20 мкмоль, чистота 10%), DIEA (44,28 мг, 342,59 мкмоль, 59,67 мкл) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом, продували H₂(3х) и перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 29%–59%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (1,31 мг, 3,25 мкмоль, выход 2,84%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,557 мин (Способ 3); m/z 403,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 10,03 (с, 1H), 8,92 (шир., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,05 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,85-7,56 (м, 2H), 4,235 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 0,76- 0,85 (м, 4H).

Получение промежуточного продукта 75.1

Этил-8-хлор-6-(хлорсульфонил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

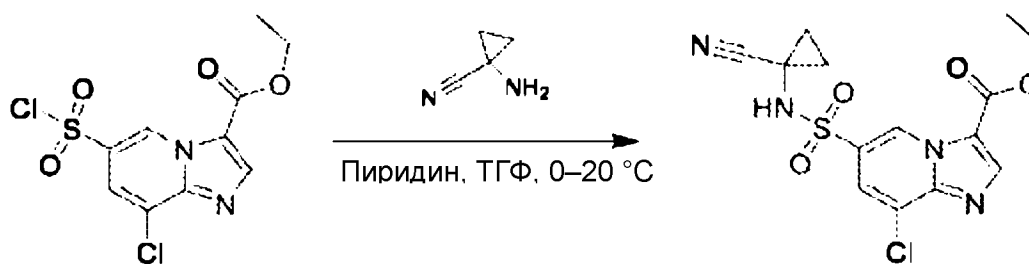


К смеси этил-6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (500 мг, 1,44 ммоль), AcOH (329,80 мкл, 5,77 ммоль), H₂O (103,89 мкл, 5,77 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли сульфурилдихлорид (504,46 мкл, 5,05 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч, затем разбавляли ДХМ (30 мл), промывали лед-H₂O (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 20 °С с получением продукта этил-8-хлор-6-(хлорсульфонил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (450 мг, 1,39 ммоль, выход 96,59%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без очистки.

RT 0,724 мин (Способ 1); m/z 322,7 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение примера 75

Этил-8-хлор-6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

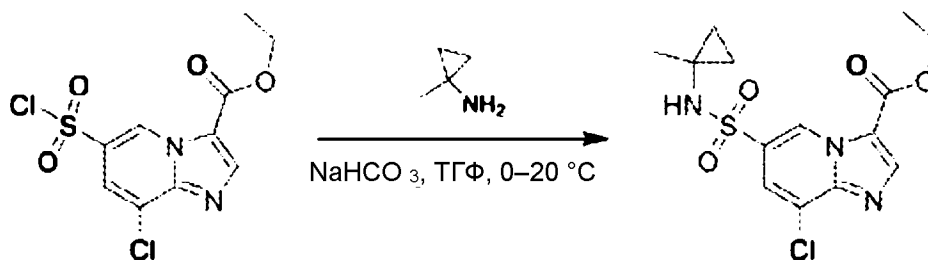


К смеси 1-аминоциклопропан-1-карбонитрила (165,11 мг, 1,39 ммоль, соль HCl) в пиридине (561,99 мкл, 6,96 ммоль) добавляли по каплям этил-8-хлор-6-(хлорсульфонил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (450 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент 30-60% этилацетат/петролейный эфир при 75 мл/мин) и концентрировали с получением продукта этил-8-хлор-6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (0,3 г, 813,46 мкмоль, выход 58,42%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,834 мин (способ 1); m/z 369,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,71 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 9,67-9,39 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,95 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,48-4,39 (м, 2H), 1,54-1,46 (м, 2H), 1,44-4,34 (м, 5H).

Получение примера 76

Этил-8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат.



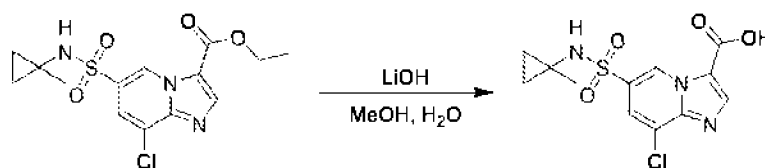
К раствору 1-метилциклопропан-1-амина (1,20 г, 11,14 ммоль, соль HCl) в NaHCO₃ (водн., насыщ., 30 мл) добавляли по каплям этил-8-хлор-6-(хлорсульфонил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (1,8 г, 5,57 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч, затем гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем

SepaFlash®, элюент 25-40% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин) и концентрировали с получением продукта этил-8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (0,6 г, 1,68 ммоль, выход 30,10%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,62 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,85-7,95 (м, 1H), 4,41 (к, 7,2 Гц, 2H), 1,38 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,65-0,74 (м, 2H), 0,40-0,52 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 77.1

8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота

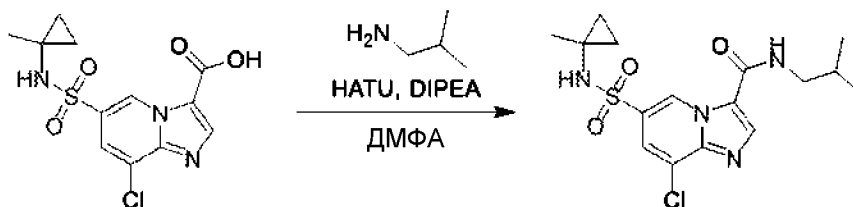


К раствору этил-8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (400 мг, 1,12 ммоль) в MeOH (2 мл) и H₂O (2 мл) одной порцией добавляли LiOH (160,63 мг, 6,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли водным раствором 1М соляной кислоты до pH=4. Белый осадок фильтровали, собирали и сушили при пониженном давлении с получением продукта 8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (280 мг, 679,28 мкмоль, выход 60,76%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,559 мин (способ 1); *m/z* 330,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,66 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 1,15 (с, 3H), 0,64-0,73 (м, 2H), 0,41-0,50 (м, 2H).

Получение примера 77

8-хлор-N-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксаимид



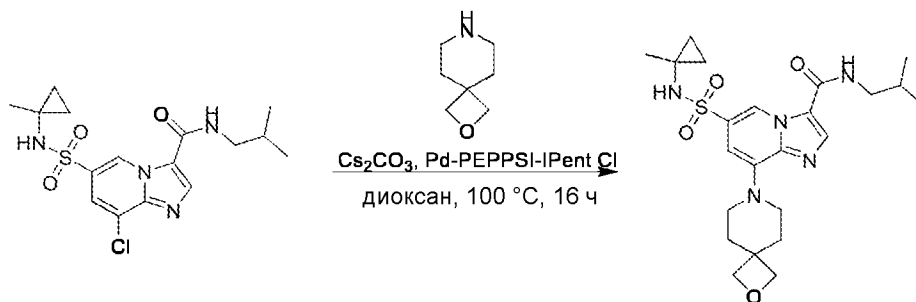
К смеси 8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 121,30 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (55,35 мг, 145,56 мкмоль) и DIPEA (31,35 мг, 242,60 мкмоль). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 10 мин. Затем добавляли 2-метилпропан-1-амин (17,74 мг, 242,60 мкмоль), а смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, гасили H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир: $\text{EtOAc} = 0:1$) с получением продукта 8-хлор-N-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (45 мг, 116,92 мкмоль, выход 96,39%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц): 9,96 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,78 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 3,15 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,76-1,93 (м, 1H), 1,14 (с, 3H), 0,93 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,68 (с, 2H), 0,41-0,53 (м, 2H).

Получение примера 78

N-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

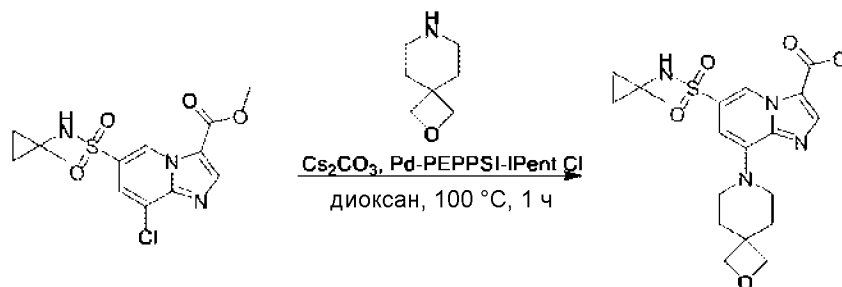


К раствору 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана (13,22 мг, 103,93 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 8-хлор-N-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (20 мг, 51,96 мкмоль), Cs_2CO_3 (33,86 мг, 103,93 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (2,24 мг, 2,60 мкмоль) в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч вне перчаточного бокса в атмосфере Ar . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN ; В%: 31%–61%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта N-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (0,53 мг, 1,10 мкмоль, выход 2,12%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,867 мин (способ 1); m/z 476,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ИЭР⁺); ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц): 9,58 (с, 1H), 8,65 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,39 (с, 4H), 3,47-3,51 (м, 4H), 3,08-3,15 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 4H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 0,92 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,61-0,71 (м, 2H), 0,37-0,45 (м, 2H).

Получение примера 79

метил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

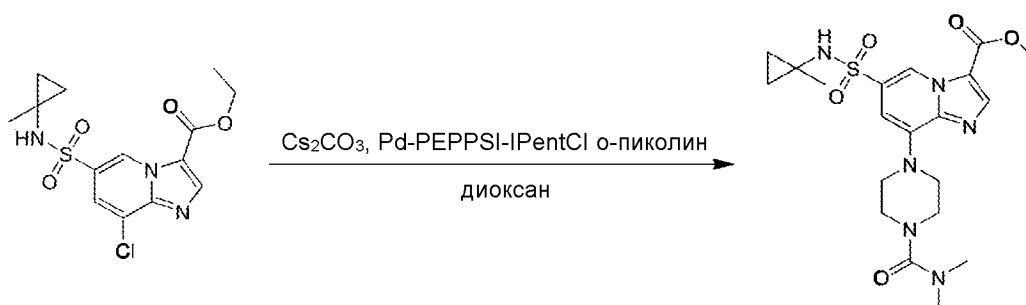


Смесь метил-8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (30 мг, 87,26 мкмоль), 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана (31,57 мг, 130,90 мкмоль, соль ТФУ), Cs₂CO₃ (85,30 мг, 261,79 мкмоль), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (3,75 мг, 4,36 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ (3х). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/ EtOAc = 2/1) с получением продукта метил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (16 мг, 36,82 мкмоль, выход 42,20%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,834 мин (способ 1); **m/z** 435,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,43 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,84 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,45 (с, 4H), 3,90 (с, 3H), 3,38-3,46 (м, 4H), 2,01-2,13 (м, 4H), 1,24 (с, 3H), 0,73-0,81 (м, 2H), 0,45-0,51 (м, 2H)

Получение примера 80

Этил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



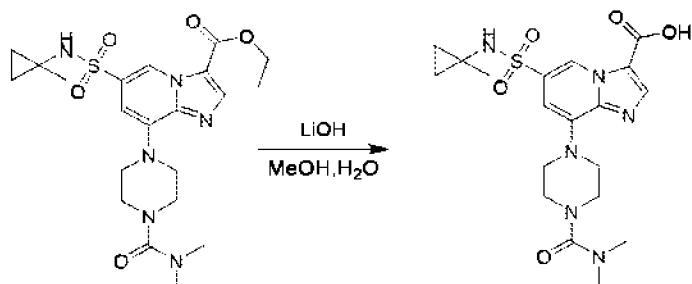
К раствору N,N-диметилпиперазин-1-карбоксиамида (131,81 мг, 838,43 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли этил-8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)

имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (100 мг, 279,48 мкмоль), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (12,03 мг, 13,97 мкмоль), Cs₂CO₃ (182,12 мг, 558,95 мкмоль) в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 100 °С вне перчаточного бокса в течение 2 ч в атмосфере Ar₂. Смесь гасили холодной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ/ MeOH = 15/1) с получением продукта этил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (100 мг, 188,06 мкмоль, выход 67,29%, чистота 90%) в виде коричневого масла.

RT 0,845 мин (Способ 1); m/z 479,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,54 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 3,47-3,42(к, 2 H), 3,61-3,60 (м, 4H), 3,53-3,52 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,44(т, 3H), 1,31 (с, 3H), 0,87-0,85 (м, 2H), 0,57-0,54 (м, 2H).

Получение промежуточного соединения 81.1

8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновая кислота.

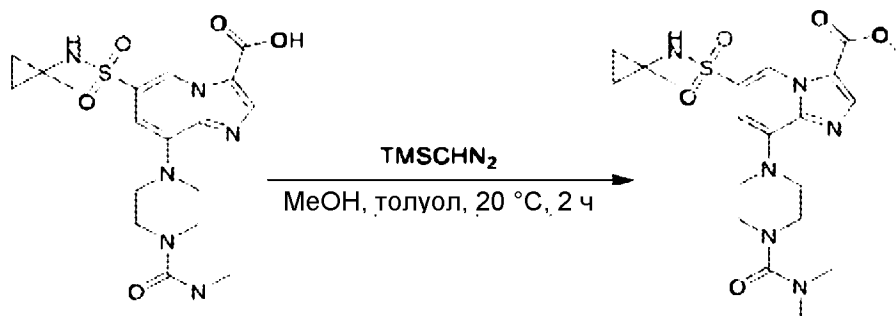


К раствору этил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (10 мг, 18,81 мкмоль) в MeOH (0,1 мл), H₂O (0,02 мл) добавляли LiOH·H₂O (2,37 мг, 56,42 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Затем pH реакции доводили до 1-2 с помощью 1M водного раствора соляной кислоты, а раствор экстрагировали EtOAc (10 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 20%–50%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (3,45 мг, 7,66 мкмоль, выход 40,72%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,794 мин (способ 1); m/z 451,0 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,64 (с, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,56-3,55 (м, 4H), 3,30-3,33 (м, 4H), 2,79 (с, 6H), 1,10 (с, 3H), 0,69-0,66 (м, 2H), 0,43-0,40 (м, 2H).

Получение примера 81

Метил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

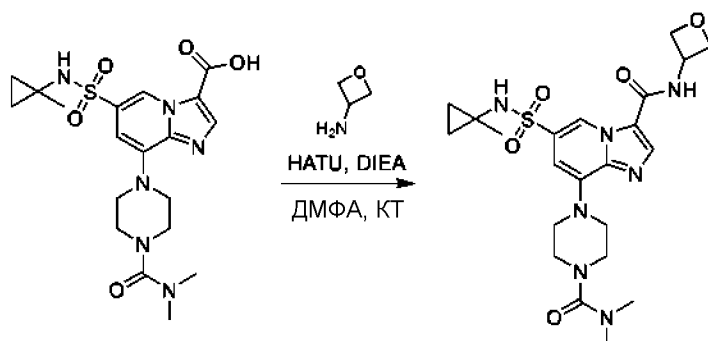


К раствору 8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 22,20 мкмоль) в MeOH (0,15 мл) и толуоле (0,5 мл) добавляли TMSCHN₂ (2 М, 22,20 мкл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 28%–58%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта метил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (5,36 мг, 11,54 мкмоль, выход 51,98%, чистота 100%) в виде желтой смолы.

RT 0,856 мин (способ 1); m/z 465,0 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,52 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,61-3,59 (м, 4H), 3,52-3,51 (м, 4H), 2,88 (с, 6H), 1,31 (с, 3H), 0,86-0,83 (м, 2H), 0,56-0,53 (м, 2H).

Получение примера 82

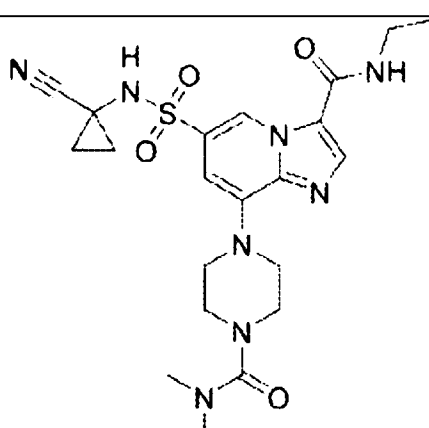
8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-N-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

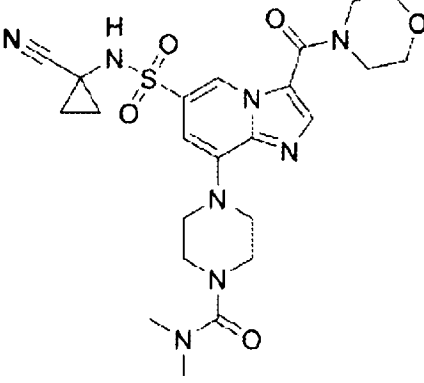
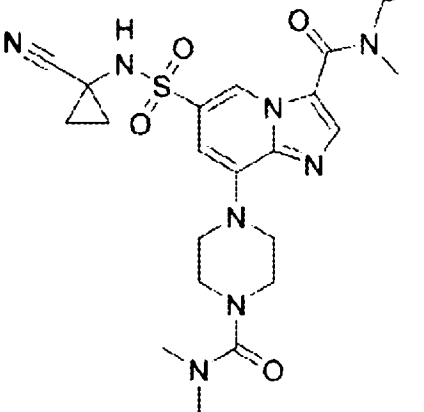
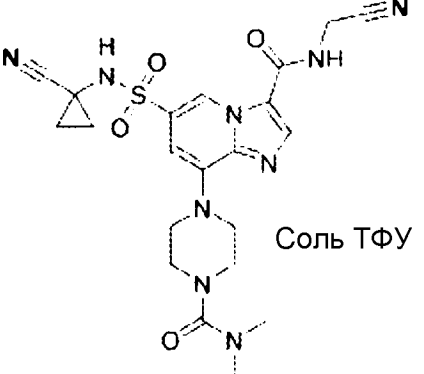


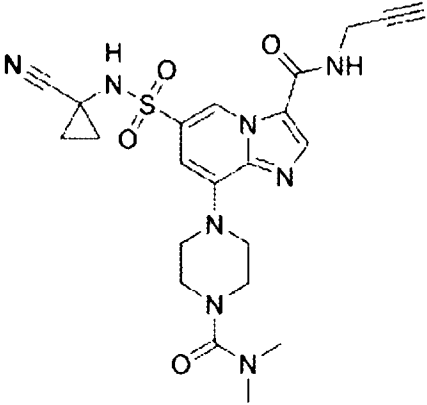
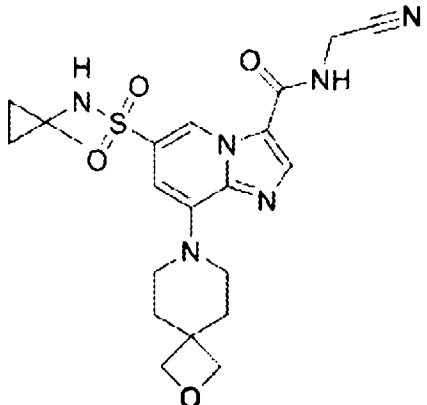
К смеси 8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 44,39 мкмоль), оксетан-3-амина (3,89 мг, 53,27 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (8,61 мг, 66,59 мкмоль, 11,60 мкл) и HATU (25,32 мг, 66,59 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 20%–50%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)-N-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (5,89 мг, 11,32 мкмоль, выход 25,50%, чистота 97,180%) в виде светло-желтого твердого вещества.

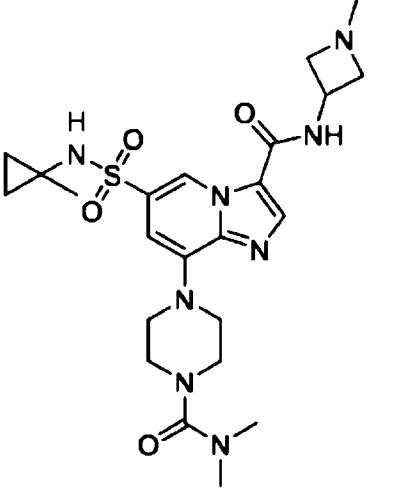
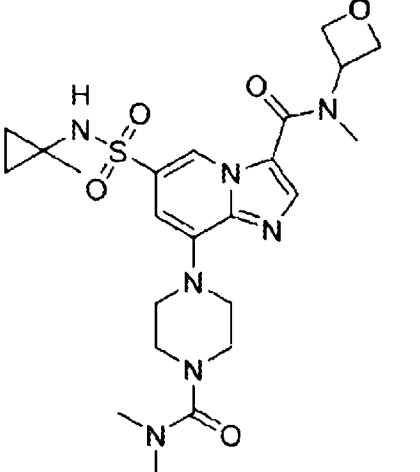
RT 0,770 мин (способ 1); m/z 506,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,56 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 9,29 (д, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 6,89 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 5,01-5,12 (м, 1 H), 4,81 (т, J = 6,8 Гц, 2 H), 4,62 (т, J = 6,48 Гц, 2 H), 3,53-3,60 (м, 4 H), 3,30-3,34 (м, 4 H), 2,79 (с, 6 H), 1,09 (с, 3 H), 0,61-0,71 (м, 2 H), 0,36-0,46 (м, 2 H)

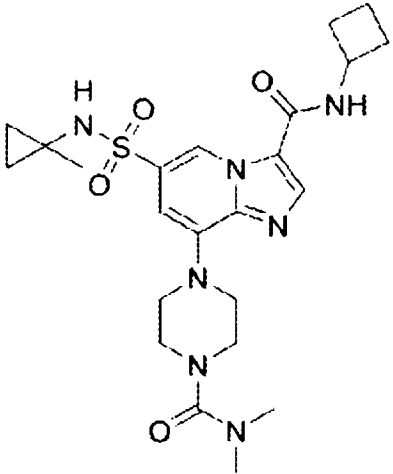
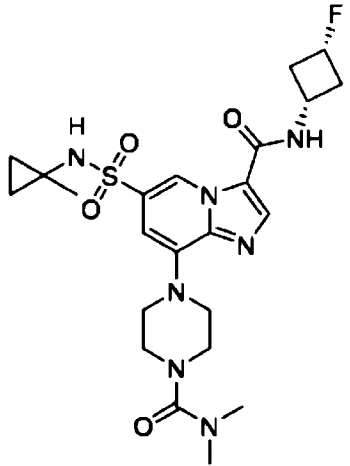
Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали в соответствии с соответствующими общими методиками или, если они указаны аналогично родственному примеру, и исходя из соответствующих промежуточных соединений или примеров.

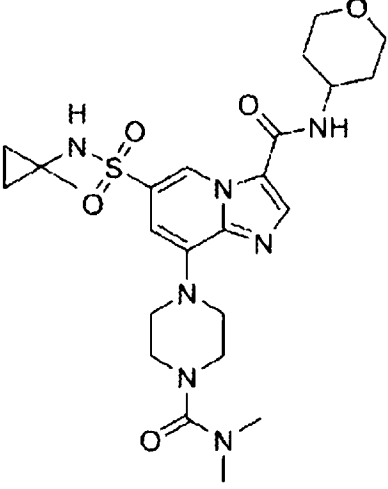
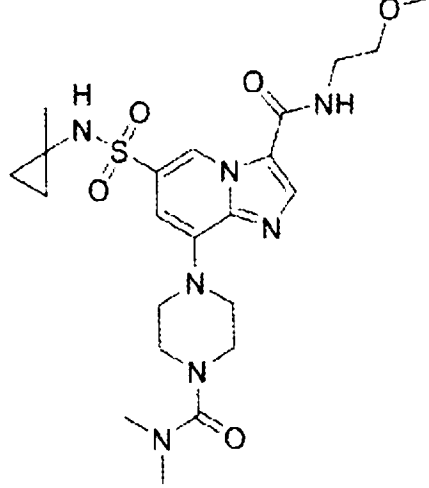
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
83		18,9% (выход за 24, затем стадии)	Методика 4, затем методика 1	RT 0,624 мин (Способ 1); m/z 489,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) 9,72 (с, 1H), 9,45- 9,10(м, 1H), 8,75-8,62 (м, 1H), 8,35(с, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,67-3,55 (м, 4H), 3,50-3,38 (м, 6H), 2,80 (с, 6H), 1,46-1,39 (м, 2H), 1,35-

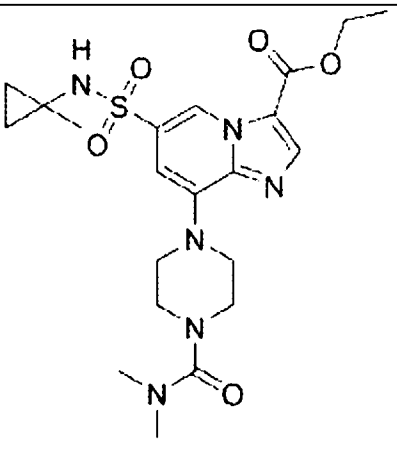
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					1,28 (м, 2H), 1,18 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).
84		1,28% (выход за 2 стадиями)	Методика 14, затем методика 1	RT 0,600 мин	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,00 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,97-1); m/z 3,45 (м, 16H), 2,80 531,1 (с, 6H), 1,38-1,44 (м, (M+H) ⁺ 2H), 1,28-1,34 (м, (ИЭР ⁺) 2H)
85		2,80% (выход за 2 стадиями)	Методика 14, затем методика 1	RT 0,622 мин	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,32 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), (Способ 7,96-8,19 (м, 1H), 1); m/z 6,86 (д, $J = 1,2$ Гц, 503,1 1H), 3,55-3,65 (м, (M+H) ⁺ 6H), 3,34-3,37 (м, (ИЭР ⁺) 4H), 3,08- 3,25 (м, 3H), 2,80 (с, 6H), 1,42-1,51 (м, 2H), 1,32- 1,39 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 3H).
86	 <p style="text-align: right;">Соль ТФУ</p>	2,44% (выход за 2 стадиями)	Методика 14, затем методика 1	RT 0,789 мин	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,65 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 9,39- (Способ 9,47 (м, 1H), 9,36 1); m/z (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 500,2 6,93 (с, 1H), 4,41 (д, (M+H) ⁺ $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,61 (ИЭР ⁺) (д, $J = 2,0$ Гц, 4H), 3,28 (д, $J = 1,0$ Гц,

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1Н ЯМР
					4H), 2,80 (с, 6H), 1,40-1,53 (м, 2H), 1,26- 1,39 (м, 2H)
87		5,76% (выход за 3 стадиями)	Методика 4, затем методика 1, затем методика 11	RT 0,635 мин	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,64 (с, 1H), 9,15 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,13-4,11 (м, 2H), 3,58 (с, 4H), 3,34 (с, 4H), 3,20 (т, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 2,80 (с, 6H), 1,31-1,40 (м, 2H), 1,23-1,31 (м, 2H).
88		17,14% (выход за 3 стадиями)	Методика 1, затем методика 9, затем методика 5	RT 0,473 мин	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,52 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 9,34-9,41 (м, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 6,89 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1 H), 4,34-4,44 (м, 6 H), 3,45-3,54 (м, 4 H), 1,93- 2,02 (м, 4 H), 1,09 (с, 3 H), 0,63-0,70 (м, 2 H), 0,36-0,45 (м, 2 H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
89		17,75% (выход за 3 стадиями)	Методика 1, затем методика 9, затем методика 5	RT 0,701 мин (способ 1); m/z 519,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,68 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 9,35-9,63 (м, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,29-8,46 (м, 1 H), 6,88 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 4,90-5,02 (м, 1 H), 4,12-4,20 (м, 2 H), 3,92-4,03 (м, 2 H), 3,56-3,62 (м, 4 H), 3,48-3,55 (м, 4 H), 2,89 (с, 6 H), 2,74 (с, 3 H), 1,31 (с, 3 H), 0,82-0,87 (м, 2 H), 0,50-0,56 (м, 2 H)
90		10,84% (выход за 3 стадиями)	Методика 1, затем методика 9, затем методика 5	RT 0,807 мин (способ 1); m/z 520,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺).	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,22 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,87 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,53-5,48 (м, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,98- 4,92 (м, 2H), 4,89-4,84 (м, 2H), 3,61-3,59(м, 4H), 3,53-3,51 (м, 4H), 3,42 (с, 3H), 2,90 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,58-0,55 (м, 2H).

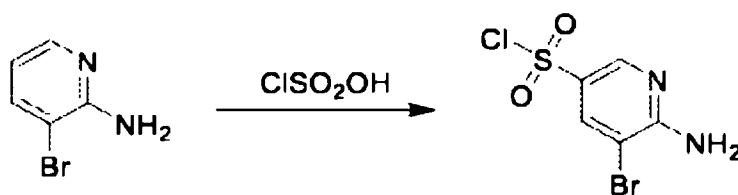
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
91		69,95% (выход за 3 стадиями)	Методика 1, затем методика 9, затем методика 5	RT 0,567 мин н (способ 3); m/z 504,1 (M+H)+ (ИЭР+).	1H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц): 9,60 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,87 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 4H), 3,32- 3,30 (м, 4H), 2,79 (с, 6H), 2,31-2,21 (м, 2H), 2,13- 2,07 (м, 2H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,68-0,65 (м, 2H), 0,43-0,40 (м, 2H).
92		41,72% (выход за 3 стадиями)	Методика 1, затем методика 9, затем методика 5	RT 0,846 мин н (способ 1); m/z 522,1 (M+H)+ (ИЭР+).	1H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц): 9,59 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 7,2 Гц, 1H). Это протон растворителя 8,37 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,01-4,80 (м, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 4H), 3,34- 3,32 (м, 4H), 2,80 (с, 6H), 2,54-2,50 (м, 4H), 1,09 (с, 3H), 0,68-

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1Н ЯМР
					0,65 (м, 2H), 0,43-0,40 (м, 2H)
93		21,11% (выход за 3 стадиями)	Методика 1, затем методика 9, затем методика 5	RT 0,533 мин н (способ 3); m/z 534,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,62 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,51 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,95- 3,86 (м, 2H), 3,56-3,55 (м, 4H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,34-3,33 (м, 4H), 2,79 (с, 6H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,69- 0,64 (м, 2H), 0,44-0,39 (м, 2H)
94		39,4% (выход за 3 стадиями)	Методика 1, затем методика 9, затем методика 5	RT 0,537 мин н (способ 3); m/z 508,4 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,63 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,80-8,67 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,89 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 3,58-3,56 (м, 4H), 3,51-3,45 (м, 4H), 3,35- 3,33 (м, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,80 (с, 6H), 1,11 (с, 3H),

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					0,69-0,66 (м, 2H), 0,44-0,41 (м, 2H).
95		44,85%	Методика 1	RT 0,919 ми н (способ 1); m/z 479,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,54 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,48-4,42 (м, 2H), 3,58-3,56 (м, 4H), 3,51-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,46 (т, J =7,2 Гц 3H), 1,31 (с, 3H), 0,88- 0,83 (м, 2H), 0,57-0,54 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 96.1

6-амино-5-бром-пиридин-3-сульфонилхлорид



2 партии проводили параллельно и объединялись для обработки.

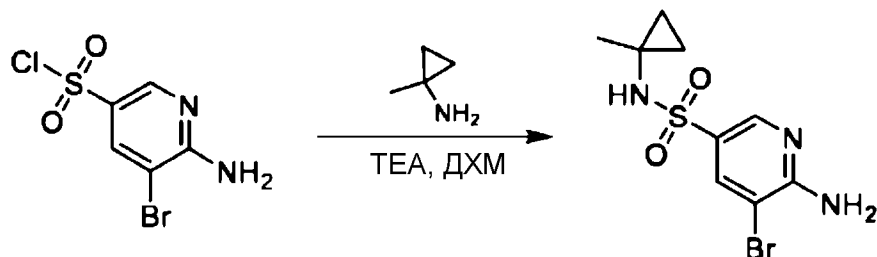
Раствор 3-бромпиридин-2-амина (10 г, 57,80 ммоль) в хлорсульфоновой кислоте (67,35 г, 578,00 ммоль, 38,49 мл) перемешивали при 140 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и выливали в ледяную воду (500 мл). Полученную смесь (две партии объединяли вместе) фильтровали. Твердое вещество собирали, сушили при пониженном давлении и растирали с петролейным эфиром: EtOAc (1:1, 100 мл) при 20 °С в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали, а твердое вещество собирали с последующей сушкой при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с HCl/диоксаном (4N, 110 мл) при 20 °С в течение 1 ч с получением после фильтрации продукта 6-амино-5-бром-

пиридин-3-сульфонилхлорида (26,5 г, 97,11 ммоль, выход 72,91%, чистота 99,5%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,817 мин (**способ 1**); **m/z** 272,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,25 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H).

Получение промежуточного продукта 96.2

6-амино-5-бром-N-(1-метилциклопропил)пиридин-3-сульфонамид



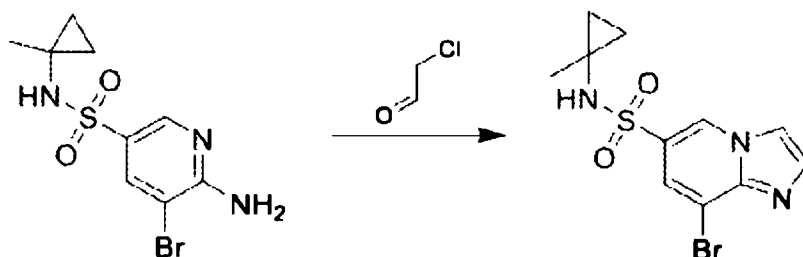
2 партии проводили параллельно и объединялись для обработки.

При 0 °С к смеси 6-амино-5-бром-пиридин-3-сульфонилхлорида (12,9 г, 47,51 ммоль) в ДХМ (130 мл) добавляли ТЕА (14,42 г, 142,53 ммоль, 19,84 мл) с последующим добавлением по порциям 1-метилциклопропан-1-амина (5,62 г, 52,26 ммоль, соль HCl). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (полученный из 2 загрузок) очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 4/5) с получением продукта 6-амино-5-бром-N-(1-метилциклопропил)пиридин-3-сульфонамида (22 г, 68,19 ммоль, выход 71,76%, чистота 94,9%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,735 мин (**способ 1**); **m/z** 305,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,27 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,16 (шир., 2H), 1,09 (с, 3H), 0,62 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 0,40 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 96.3

8-бром-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



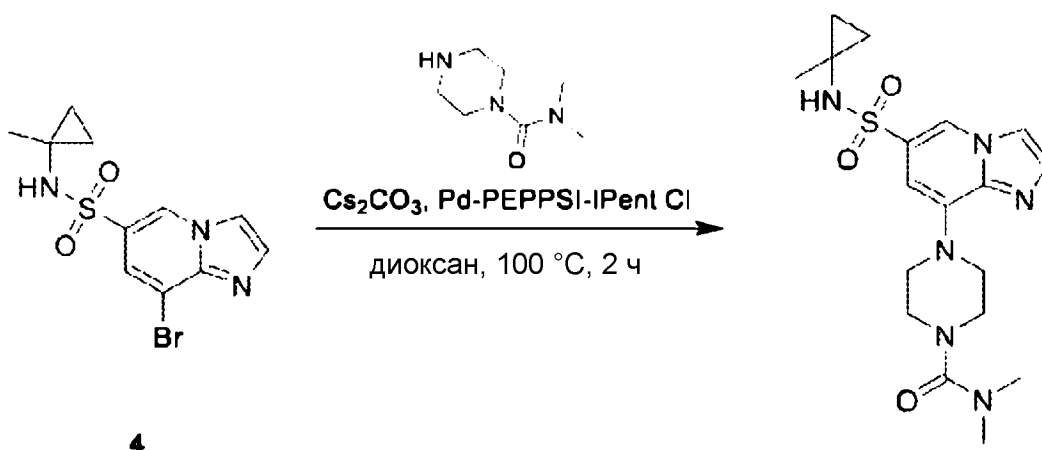
Смесь 6-амино-5-бром-N-(1-метилциклопропил)пиридин-3-сульфонамида (12 г, 39,19 ммоль) в 2-хлорацетальдегиде/H₂O (260,27 г, 1,33 моль, 213,34 мл, чистота 40%) перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли H₂O (300 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл, 3х).

Объединенный органический слой промывали солевым раствором (400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и сушили при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/ этилацетат = от 5/1 до 4/5) с получением продукта 8-бром-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (12,9 г, 39,07 ммоль, выход 99,68%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,628 мин (**способ 1**); m/z 329,9 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,25 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,77(д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 1,13 (с, 3H), 0,67 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 0,44 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 96.4

N,N-диметил-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамида

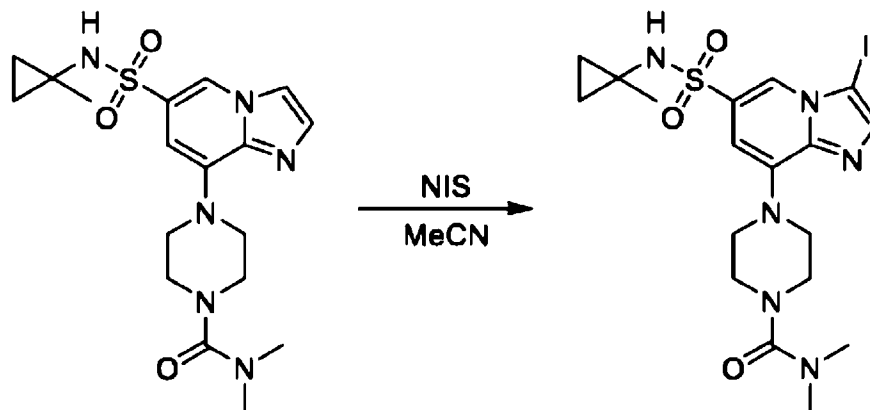


К раствору N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (476,11 мг, 3,03 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 8-бром-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид (0,5 г, 1,51 ммоль), Cs_2CO_3 (986,73 мг, 3,03 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl (65,15 мг, 75,71 мкмоль) в перчаточном боксе. Смесь затем перемешивали при 100 °C в течение 2 ч вне перчаточного бокса в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл; 3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент 60-100% этилацетат/ Petroleum© 75 мл/мин) с получением продукта N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамида (0,3 г, 738,00 мкмоль, выход 48,74%) в виде коричневого твердого вещества.

RT 0,716 мин (**способ 1**); **m/z** 407,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 400 МГц): 8,76 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,60-3,56 (м, 4H), 3,32-3,28 (м, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,11 (с, 3H), 0,71-0,65 (м, 2H), 0,37-0,44 (м, 2H).

Получение промежуточного соединения 96.5

4-(3-иод-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

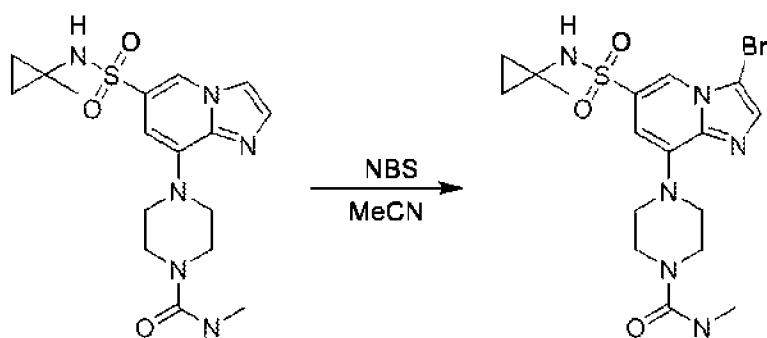


К раствору N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (2,75 г, 6,77 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли раствор NIS (1,67 г, 7,44 ммоль) в MeCN (20 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 0,5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 40 мм * 15 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 37%–67%, 10 мин) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали флэш-колонкой на силикагеле (ISCO®; 24 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 50~100% этилацетат/петролейный эфир при 45 мл/мин) с получением продукта 4-(3-иод-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (2,1 г, 3,94 ммоль, выход 58,31%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,673 мин (**способ 1**); **m/z** 533,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 8,44 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,70-3,55 (м, 4H), 3,54-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 0,85 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 0,56 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H)

Получение промежуточного продукта 96.6

4-(3-бром-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

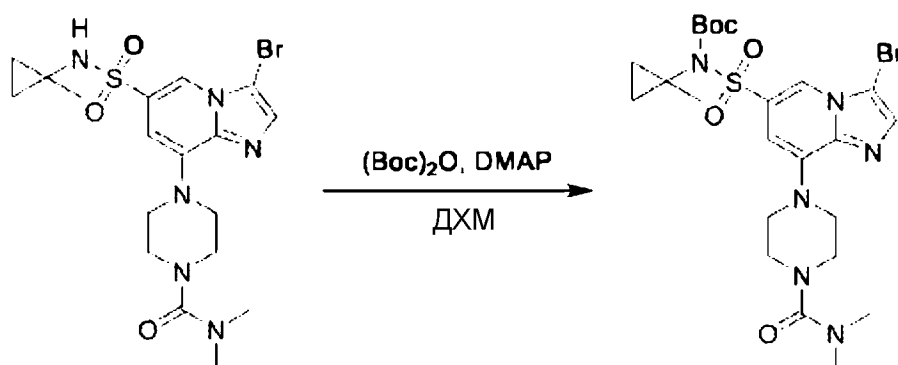


Промежуточное соединение 96.2 готовили по общей методике 3 и получали с выходом 29,86%

RT 0,759 мин (способ 1); m/z 487,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 8,33 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,62 (с, 4H), 3,33 (с, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,12 (с, 3H), 0,61-0,72 (м, 2H), 0,39-0,47 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 96.7

трет-бутил-((3-бром-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат

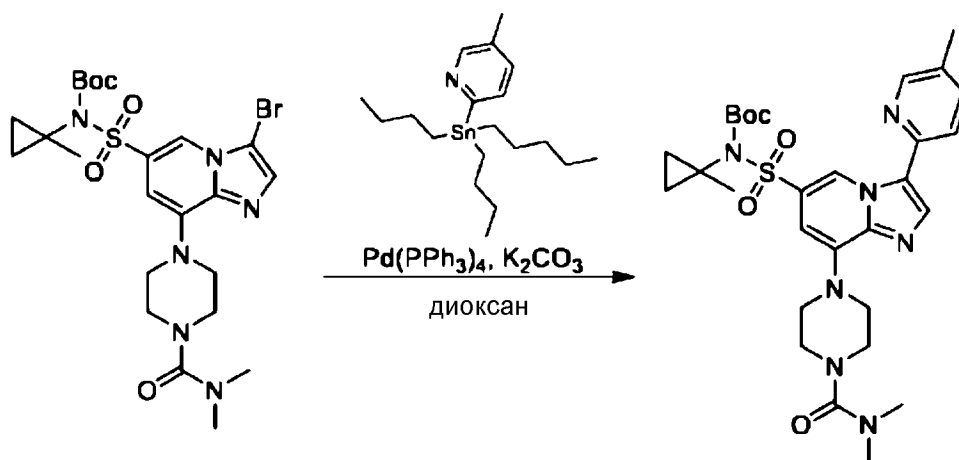


К смеси 4-(3-бром-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (100 мг, 206,02 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) по очереди добавляли Boc₂O (67,44 мг, 309,03 мкмоль, 70,99 мкл) и DMAP (5,03 мг, 41,20 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, PE: EA = 0:1) с получением продукта трет-бутил-((3-бром-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (71 мг, 119,43 мкмоль, выход 57,97%, чистота 98,49%) в виде бесцветного масла.

RT 0,811 мин (способ 1); m/z 585,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,51 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,60-3,50 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,59 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,12-0,94 (м, 4H).

Получение промежуточного продукта 96.8

трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат

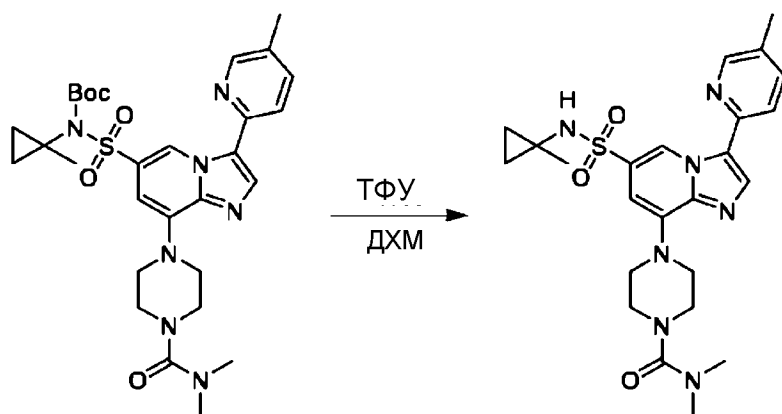


К раствору трет-бутил-((3-бром-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (12 мг, 20,49 мкмоль) в диоксане (1 мл) последовательно добавляли 2-(дибутил(пентил)станнил)-5-метилпиридин (23,50 мг, 61,48 мкмоль), K_2CO_3 (5,67 мг, 40,99 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2,37 мг, 2,05 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали, продували N_2 (3х) и перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 58%–88%, 10 мин) с получением продукта трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (12 мг, 20,08 мкмоль, выход 97,96%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 1,003 мин (способ 1); m/z 598,3 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($CDCl_3$, 400 МГц): 10,28 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J = 2,0$ Гц, $J = 8$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 3,65-3,50 (м, 8H), 2,90 (с, 6H), 2,40 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,34 (с, 9H), 1,25-1,24 (м, 2H), 1,10-0,95 (м, 2H).

Получение примера 96

N,N-диметил-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)-3-(5-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид

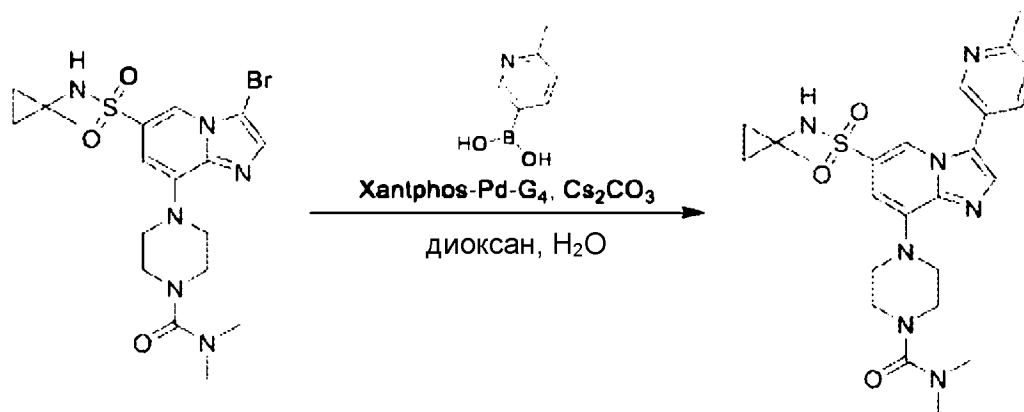


К раствору трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(5-метилпиридин-2-ил) имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (12 мг, 20,08 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 35%–65%, 9 мин) с получением продукта N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамида (1,63 мг, 3,26 мкмоль, выход 16,24%, чистота 99,55%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,692 мин (способ 1); m/z 498,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,18 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 1,6 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,0 (с, 1H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,55-3,48 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 2,40 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,91 (т, J = 6 Гц, 2H), 0,56 (т, J = 6 Гц, 2H).

Получение примера 97

N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамида



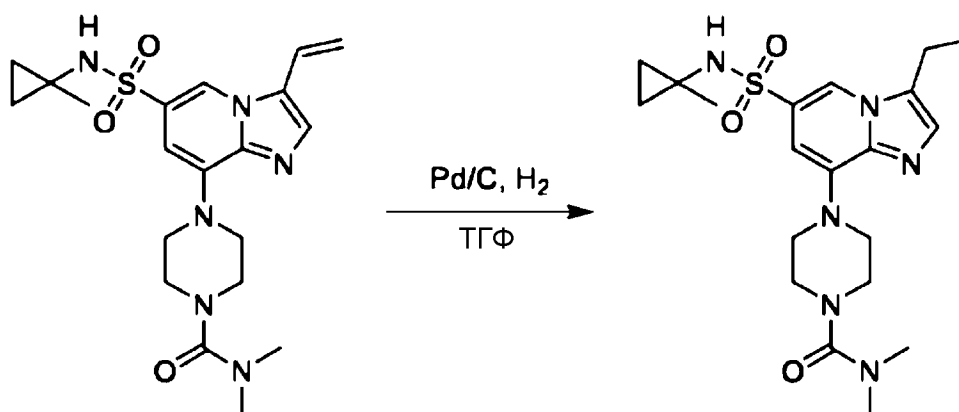
К раствору 4-(3-бром-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (15 мг, 30,90 мкмоль), (6-метил-3-

пиридил)бороновой кислоты (8,46 мг, 61,81 мкмоль) и Cs₂CO₃ (20,14 мг, 61,81 мкмоль) в диоксане (1,5 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли Xantphos Pd G4 (5,95 мг, 6,18 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3х), перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 19%–49%; 10 мин) с получением продукта N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (6,93 мг, 13,79 мкмоль, выход 44,62%, чистота 99,01%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,722 мин (способ 1); m/z 498,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,0, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,75-3,60 (м, 4H), 3,58-3,48 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 2,69 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,82 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,53 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

Получение примера 98

4-(3-этил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



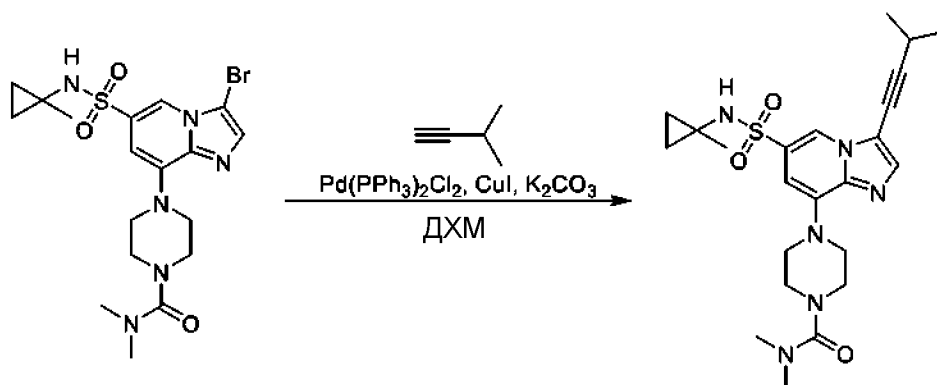
К раствору N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-винилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (5 мг, 11,56 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли Pd/C (2 мг, чистота 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ (3х). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °С в течение 3 ч, затем фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 18%–48%, 10 мин) с получением продукта 4-(3-этил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-

карбоксамид (2,98 мг, 6,86 мкмоль, выход 59,32%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком

RT 0,663 мин (способ 1); m/z 435,2 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 8,22 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,61 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,60-3,47 (м, 4H), 2,95- 2,80 (с, 8H), 1,42 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 0,83 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 0,52 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H).

Получение примера 99

N,N-диметил-(3-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид

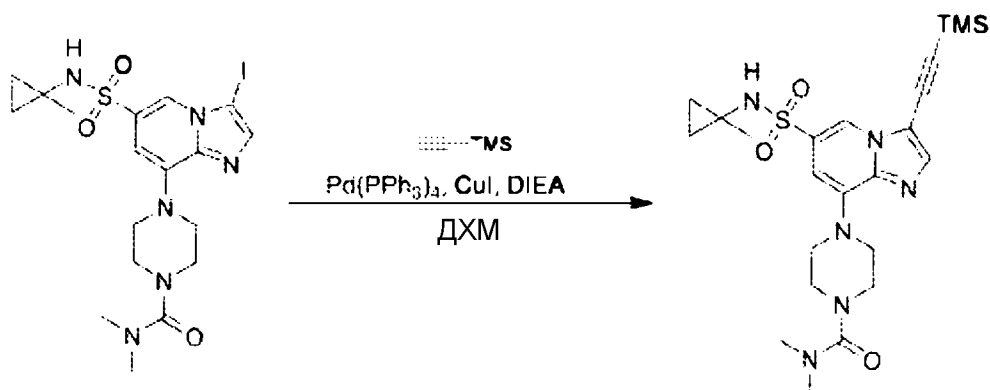


К раствору 4-(3-бром-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (15 мг, 30,90 мкмоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли CuI (588,54 мкг, 3,09 мкмоль), K₂CO₃ (17,08 мг, 123,61 мкмоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,17 мг, 3,09 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3х). Затем 3-метилбут-1-ин (2,32 мг, 33,99 мкмоль, 3,48 мкл) добавляли в смесь через инъекционный шприц. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂, затем выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл, 3х). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 48%–78%, 7 мин) с получением продукта N,N-диметил-4-(3-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (3,35 мг, 7,09 мкмоль, выход 22,94%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,849 мин (способ 1); m/z 473,3 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 8,50 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,67 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 3,70-3,58 (м, 4H), 3,58-3,45 (м, 4H), 3,00- 2,92 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 1,36 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,32 (с, 3H), 0,86 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,55 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 100.1

N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-
((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид

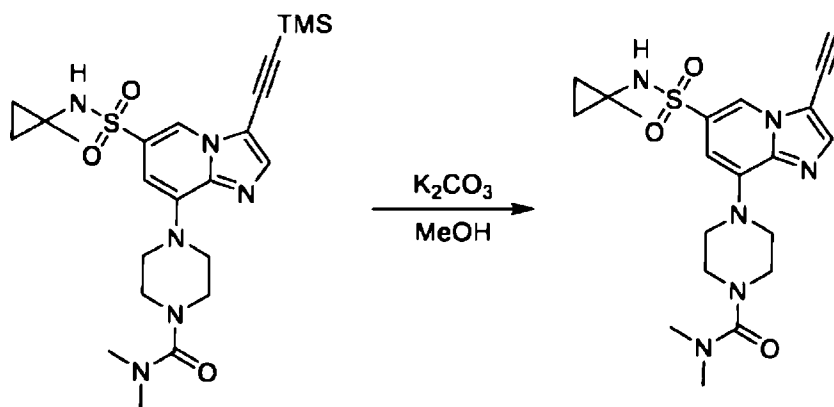


К раствору 4-(3-иод-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (15 мг, 28,17 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли CuI (1,61 мг, 8,45 мкмоль), DIEA (5,46 мг, 42,26 мкмоль, 7,36 мкл) и Pd(PPh₃)₄ (1,63 мг, 1,41 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3х). Затем этинилтриметилсилан (3,32 мг, 33,81 мкмоль, 4,68 мкл) добавляли в смесь через инъекционный шприц. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл, 3х). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 54%–84%, 10 мин) с получением продукта N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (12 мг, 20,29 мкмоль, выход 72,02%, чистота 85%) в виде коричневого твердого вещества.

RT 0,938 мин (способ 1); **m/z** 503,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 8,52 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,70-3,58 (м, 4H), 3,58-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 0,90-0,80 (м, 2H), 0,60-0,50 (м, 2H), 0,08 (с, 9H).

Получение примера 100

4-(3-этинил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

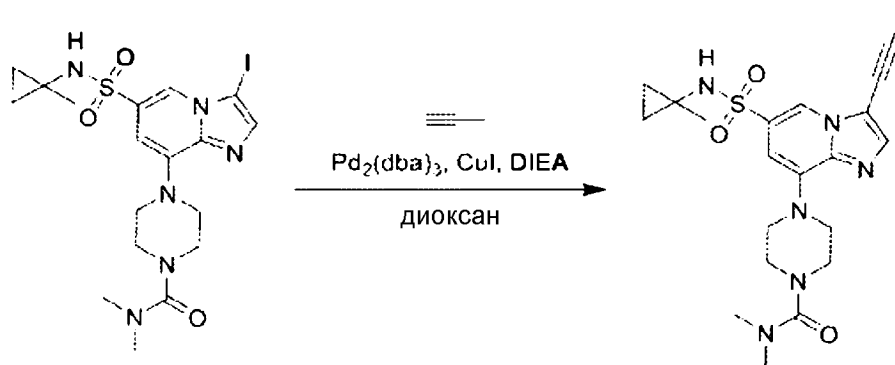


К раствору N,N-диметил-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-((триметилсилил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамида (6 мг, 11,94 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли K_2CO_3 (4,95 мг, 35,81 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 10 mM водный раствор NH_4HCO_3 в воде; В: MeCN; В%: 32%–62%; 8 мин) с получением продукта 4-(3-этинил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (0,65 мг, 1,51 мкмоль, выход 12,65%, выход 100%) в виде белой с металлическим оттенком смолы.

RT 0,814 мин (способ 1); m/z 431,2 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 8,56 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,58-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 0,85 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 0,56 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H).

Получение примера 101

N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(проп-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамида



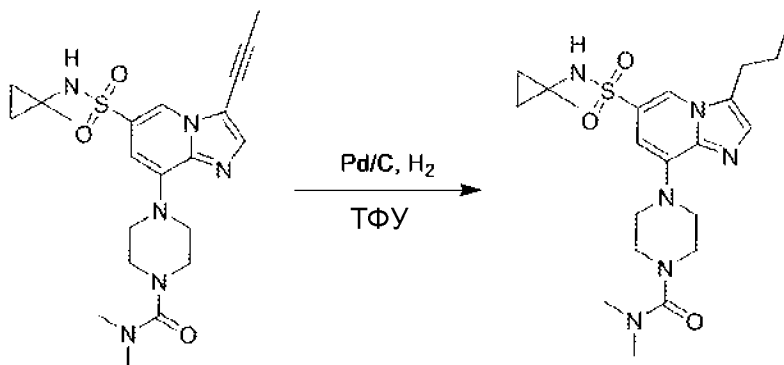
К раствору 4-(3-иод-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (20 мг, 37,57 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли CuI (715,44 мкг, 3,76 мкмоль), TEA (727,00 мг, 7,18 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (3,44 мг,

3,76 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и продували N_2 (3х). Затем добавляли проп-1-ин (1 М в ТГФ, 45,08 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 , выливали в воду (10 мл) и экстрагировали ЕА (10 мл, 3х). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 42%–72%; 10 мин) с получением продукта N,N-диметил-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(проп-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (15 мг, 33,74 мкмоль, выход 89,82%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,825 мин (способ 1); m/z 445,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,54 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,67 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,70-3,55 (м, 4H), 3,55-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 0,84 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,55 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

Получение примера 102

N,N-диметил-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид

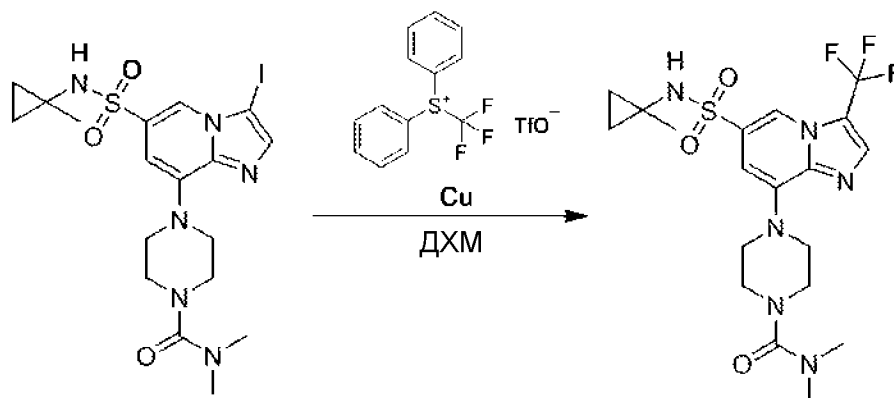


К раствору N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(проп-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (8 мг, 18,00 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли Pd/C (4 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 (3х). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °С в течение 3 часов, затем фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 25%–55%; 10 мин) с получением продукта N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид (4,05 мг, 9,03 мкмоль, выход 50,17%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,746 мин (способ 1); m/z 449,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($CDCl_3$, 400 МГц): 8,23 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,70-3,55 (м, 4H), 3,55-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,84 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,90-1,75 (м, 2H), 1,29 (с, 3H), 1,06 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 0,84 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,52 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H).

Получение примера 103

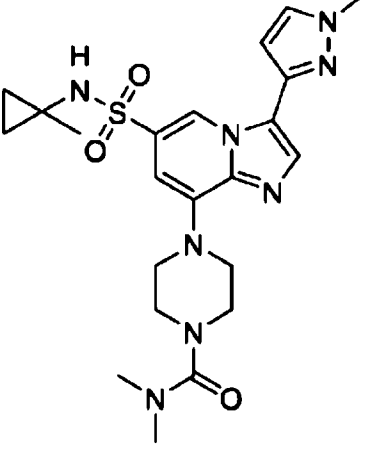
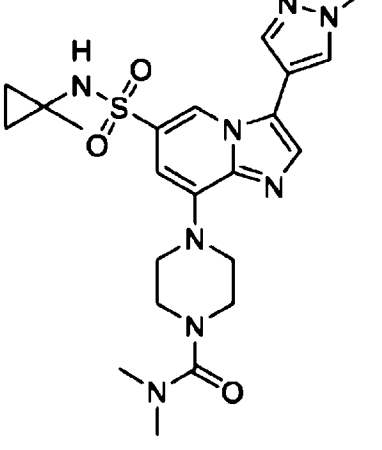
N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксаимид

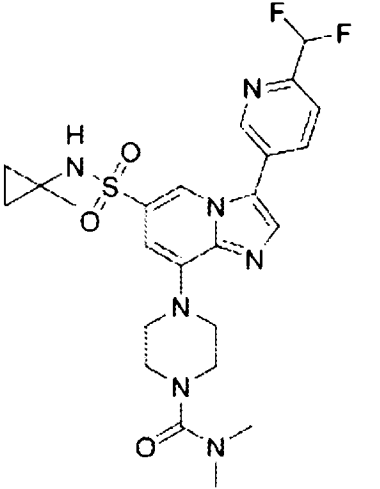
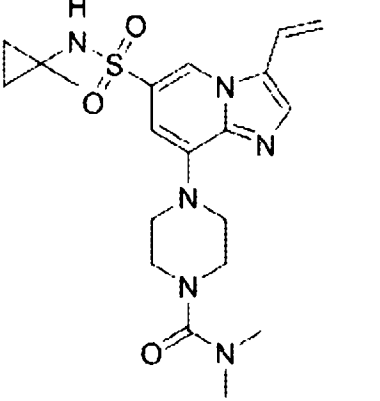


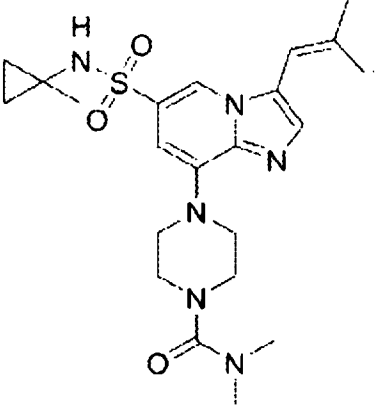
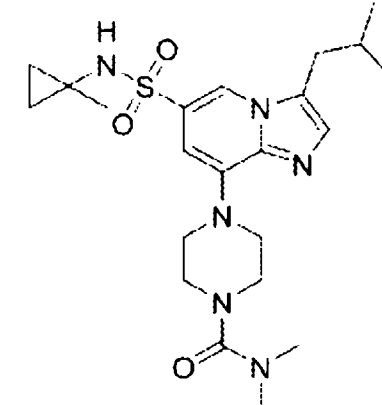
К раствору 4-(3-иод-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксаида (6 мг, 11,27 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли дифенил(трифторметил)сульфония;трифторметансульфонат (6,84 мг, 16,90 мкмоль) и медь (1,43 мг, 22,54 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂, затем фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 41 %-71%; 10 мин) с получением продукта N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксаида (1,55 мг, 3,27 мкмоль, выход 28,99%, чистота 100%) в виде желтой смолы.

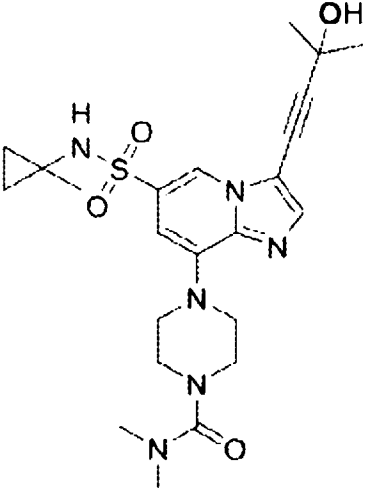
RT 0,908 мин (способ 1); m/z 475,2 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($CDCl_3$, 400 МГц): 8,44 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,60-3,45 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,33 (с, 3H), 0,84 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,57 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H).

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали в соответствии с соответствующими общими методиками или, если они указаны аналогично родственному примеру, и исходя из соответствующих промежуточных соединений или примеров.

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
105		27,6	Методика 6	РТ 0,742 мин (способ 1); m/z 487,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,66 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,75-3,60 (м, 4H), 3,58-3,48 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 0,90 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,55 (т, J = 6,4 Гц, 2H)
106		39,44	Методика 6	РТ 0,708 мин (способ 1); m/z 487,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,40 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,64 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,75-3,60 (м, 4H), 3,58-3,48 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,30 (с, 3H), 0,82 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 0,53 (т, J = 6,4 Гц, 2H)

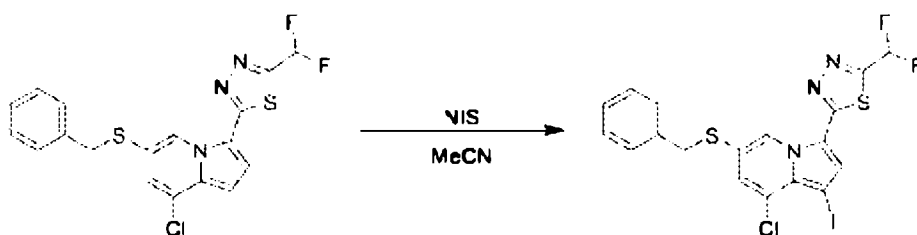
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
107		55,38	Методика 6	РТ 0,828 мин (способ 1); m/z 534,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,86 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,04 (дд, J = 1,6 Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,74 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 3,75-3,60 (м, 4H), 3,60-3,50 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,31 (с, 3H), 0,82 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,55 (т, J = 5,2 Гц, 2H)
108		80,01	Методика 6	РТ 0,760 мин (способ 1); m/z 433,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,42 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,7 (с, 1H), 6,82 (дд, J = 1,6 Гц, 11,6 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,85 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 5,49 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H),

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					3,70-3,60 (м, 4H), 3,60-3,47 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,30 (с, 3H), 0,83 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,54 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H)
109		72,56	Методика 6, затем методика 2	RT 0,776 мин (способ 1); m/z 461,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,30 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,60-3,47 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,05 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,84 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 0,53 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H)
110		72,56	Методика 7	RT 0,767 мин (способ 1); m/z 463,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,24 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,65-3,56 (м, 4H), 3,56-3,45 (м, 4H), 2,89 (с,

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					6H), 2,76 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,15- 2,00 (м, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,01 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,83 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 0,52 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H)
111		30,48	Методика 8	RT 0,815 мин (способ 1); m/z 489,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,47 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,70-3,58 (м, 4H), 3,58-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,23 (с, 1H), 1,72 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 0,85 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,56 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H)

Альтернативное получение промежуточного продукта 10.7

2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодиндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

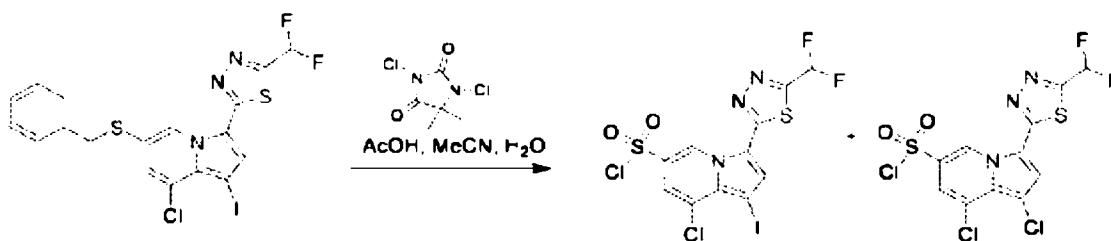


К раствору 2-(6-(бензилтио)-8-хлориндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (700 мг, 172 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли NIS (42472 мг, 1,89 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с MeOH (10 мл) при 20 °С в течение 5 мин, а осадок фильтровали. Фильтр-прессную лепешку сушили под вакуумом с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодиндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (700 мг, 1,31 ммоль, выход 76,41%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,812 мин (способ 3); m/z 533,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 113.1

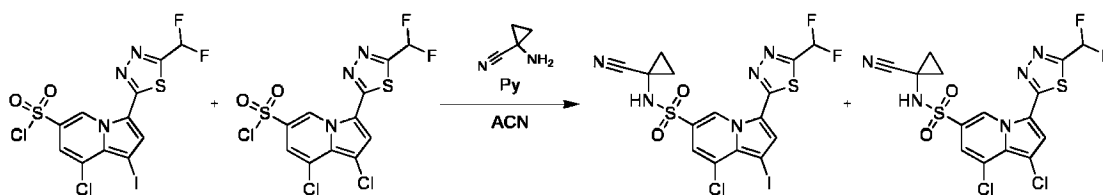
8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорид и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонилхлорид



К раствору 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодиндолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (250 мг, 468,35 мкмоль), AcOH (112,50 мг, 1,87 ммоль, 107,15 мкл) и H₂O (33,75 мг, 1,87 ммоль, 33,75 мкл) в ACN (3 мл) добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (276,82 мг, 1,41 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, получая смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорида и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонилхлорида, которую использовали непосредственно в таком виде на следующей стадии.

Получение промежуточного продукта 113.2

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонамид и 1,8-дихлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонамид



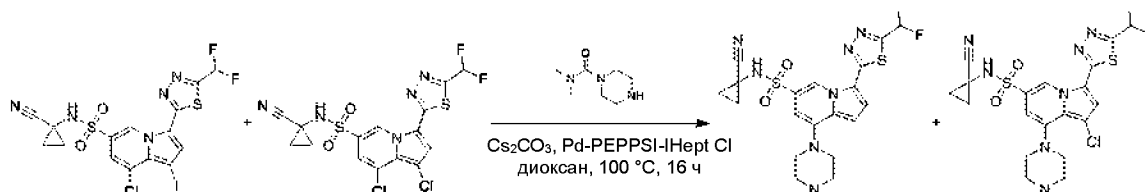
Смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорида и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-

сульфонилхлорида по каплям добавляли к раствору 1-аминоциклопропанкарбонитрила гидрохлорида (165,96 мг, 1,40 ммоль) в Py (1 мл) и MeCN (3 мл) при 0 °С. Смесь оставляли нагреваться до 20 °С, перемешивали в течение 1 ч и выливали в раствор HCl (1 N, 30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл, 2х). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0~25% этилацетат/петролейный эфир при 12 мл/мин) с получением продукта 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонамида и 1,8-дихлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонамида (130 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,890 мин (способ 1); m/z 555,9 и 463,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 113 и примера 114

4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид и 4-(1-хлор-6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



Смесь 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-1-иод-индолизин-6-сульфонамида и 1,8-дихлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонамида (100 мг, неочищенный), N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (31,12 мг, 197,93 мкмоль), Cs₂CO₃ (117,25 мг, 359,88 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколина (17,50 мг, 17,99 мкмоль) в диоксане (1 мл) дегазировали и продували Ar₂(3х) в перчаточном боксе. Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 26 ч в атмосфере Ar вне перчаточного бокса. Смесь отфильтровали, и маточный раствор концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат =1:1) с получением двух неочищенных продуктов.

Неочищенный продукт 1 повторно очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = 0:1) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-

ил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (2,3 мг, 4,12 мкмоль, выход 2,29%, чистота 98,511%) в виде желтого твердого вещества.

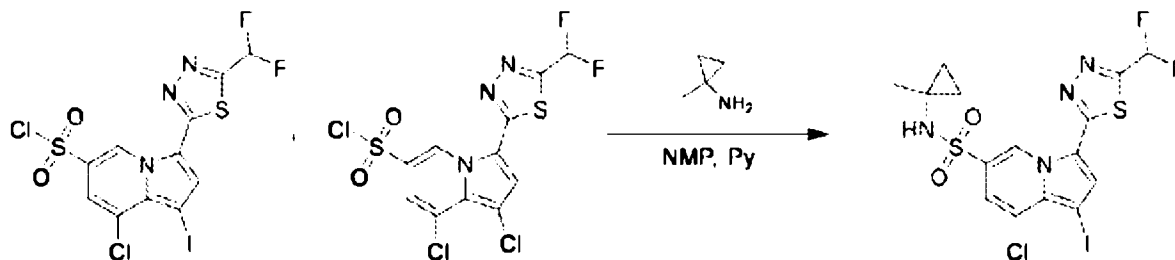
RT 0,585 мин (способ 3); m/z 551,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,97 (с, 1H), 9,32 (шир., 1H), 7,84 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,52-7,79 (м, 1H), 6,96 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,36-3,38 (м, 4H), 3,22 (с, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,44-1,49 (м, 2H), 1,35-1,40 (м, 2H)

Неочищенный продукт 2 очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 42%–72%, 10 мин), затем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 1 mM водный раствор NH₄HCO₃, В: MeCN; В%: 35%–65%, 11 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(1-хлор-6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (1,73 мг, 2,96 мкмоль, выход 1,64%, чистота 99,99%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,587 мин (способ 3); m/z 585,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,98 (с, 1H), 9,06-9,19 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,46-7,74 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,41 (с, 4H), 3,08-3,12 (м, 4H), 2,82 (с, 6H), 1,44-1,46 (м, 2H), 1,39-1,41 (м, 2H).

Получение примера 115

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)индолизин-6-сульфонамид



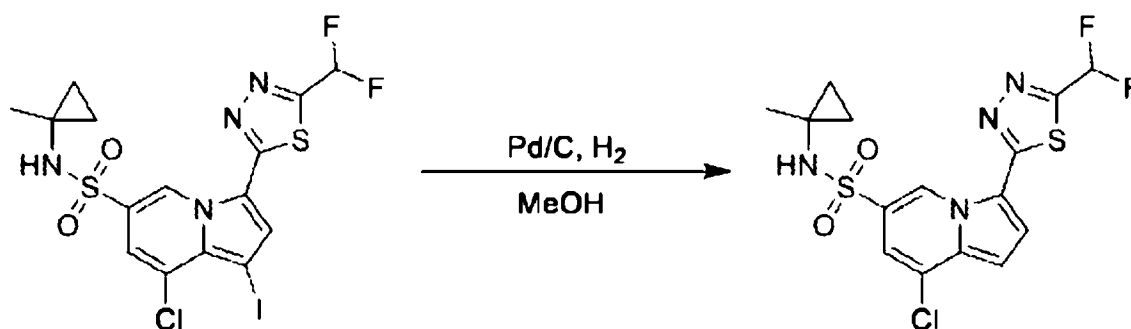
К раствору 1-метилциклопропанамина (30,05 мг, 279,35 мкмоль, соль HCl) в NMP (0,5 мл) и пиридина (0,5 мл) добавляли неочищенную смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорида и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонилхлорида (95 мг, неочищенная) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 61 %–91 %, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)индолизин-

6-сульфонамида (25 мг, 45,89 мкмоль, выход 24,64%) в виде коричневого твердого вещества.

RT 0,668 мин (способ 3); m/z 544,8 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,19 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,82-7,66 (м, 1H), 7,43 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 1,18-1,16 (м, 3H), 0,73-0,68 (м, 2H), 0,48-0,43 (м, 2H).

Получение примера 116

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)индолизин-6-сульфонамид

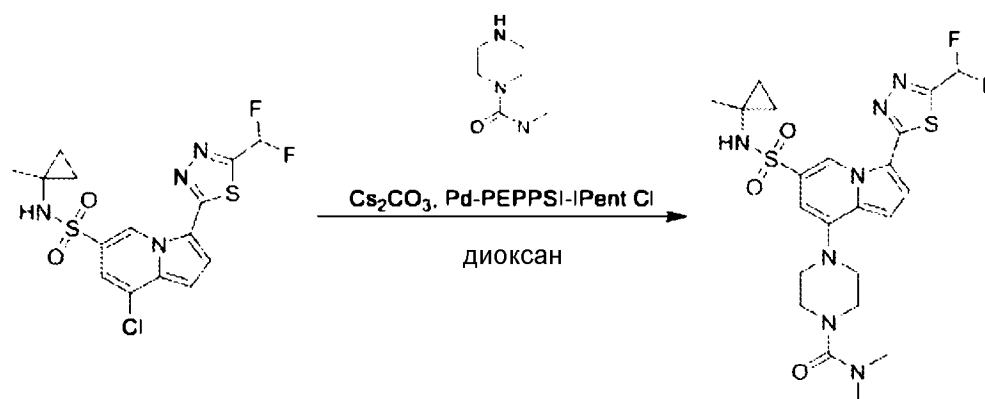


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)индолизин-6-сульфонамида (23 мг, 42,22 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, чистота 10%). Смесь дегазировали, продували H₂ (3х) и перемешивали при 20 °С в течение 16 ч в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали для удаления нерастворимого осадка, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)индолизин-6-сульфонамида (10 мг, 23,87 мкмоль, выход 56,55%) в виде серого твердого вещества.

RT 0,625 мин (способ 3); m/z 418,9 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 117

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

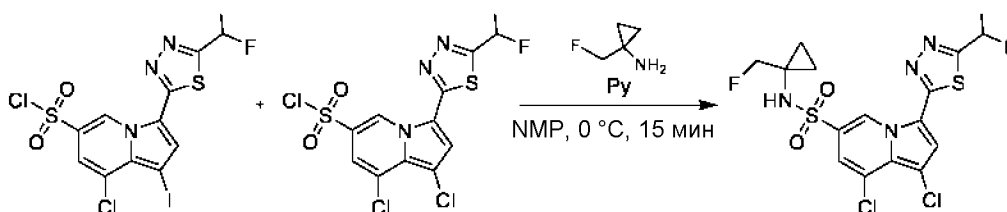


Смесь N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (7,51 мг, 47,75 мкмоль), 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)индолизин-6-сульфонамида (10 мг, 23,87 мкмоль), Cs₂CO₃ (15,56 мг, 47,75 мкмоль) и Pd-PEPSI-IPentCl о-пиколина (1 мг, 1,03 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували Ar (3х) в перчаточном боксе. Затем смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере Ar вне перчаточного бокса и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 8 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (1,28 мг, 2,32 мкмоль, выход 9,74%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,575 мин (способ 3); m/z 540,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,81 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,79-7,50 (м, 1H), 6,93 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,39-3,35 (м, 4H), 3,19 (шир. с, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,13 (с, 3H), 0,70 (с, 2H), 0,43 (д, J = 1,6 Гц, 2H).

Получение примера 118

1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид

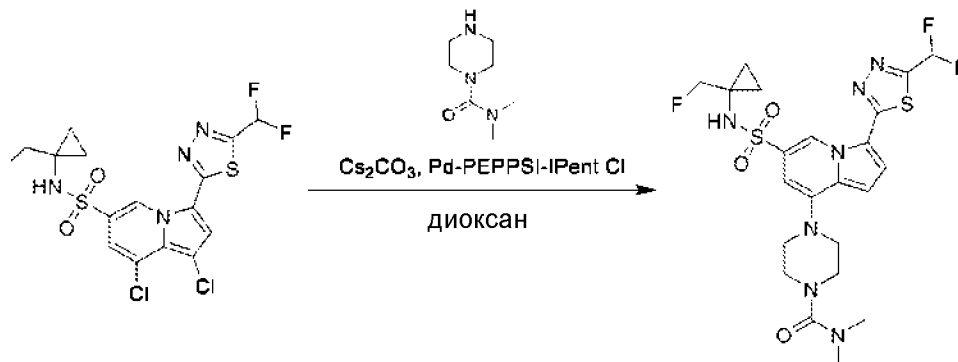


К раствору 1-(фторметил)циклопропанамина (45,26 мг, 360,47 мкмоль, соль HCl) в пиридине (1 мл) и NMP (0,5 мл) добавляли неочищенную смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иодиндолизин-6-сульфонилхлорида и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонилхлорида (95 мг, неочищенный) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 57%–58%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил) индолизин-6-сульфонамида (25 мг, 53,04 мкмоль, выход 28,48%) в виде коричневого твердого вещества.

RT 0,633 мин (способ 3); m/z 472,8 (M+H)⁺ (ИЭР+); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,18 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,83-7,53 (м, 1H), 7,45 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,32-4,16 (м, 2H), 0,88-0,84 (м, 2H), 0,81-0,77 (м, 2H).

Получение примера 119

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

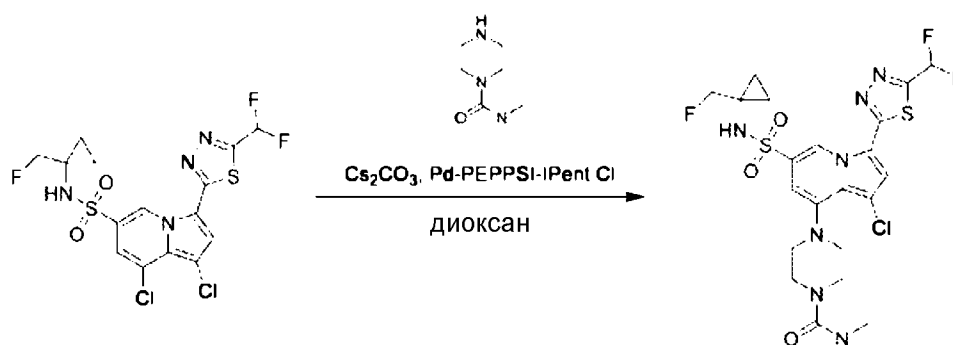


Смесь 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (25 мг, 53,04 мкмоль), N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (16,68 мг, 106,09 мкмоль), Cs₂CO₃ (34,57 мг, 106,09 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколина (1 мг, 1,03 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували Ar (3х) в перчаточном боксе. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере Ar вне перчаточного бокса. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 37%–67%, 8 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (0,91 мг, 1,53 мкмоль, выход 2,88%, чистота 93,47%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,563 мин (способ 3); m/z 558,0 (M+H)⁺ (ИЭР+); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,86 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,79-7,51 (м, 1H), 6,93 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,39-4,08 (м, 2H), 3,37 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H), 3,19 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 2,80 (с, 6H), 0,81 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 0,76 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H)

Получение примера 120

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

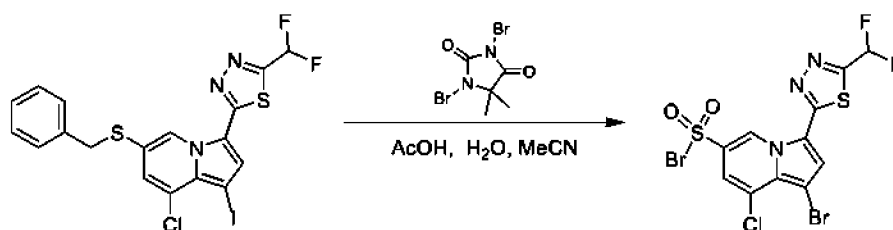


К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (20 мг, 42,44 мкмоль) и N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (6,67 мг, 42,44 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (4,13 мг, 4,24 мкмоль) и Cs₂CO₃ (27,65 мг, 84,87 мкмоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 0:1) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (3,48 мг, 5,74 мкмоль, выход 13,52%, чистота 97,595%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,492 мин (0,8 мин, способ 3); m/z 592,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,20-6,93 (м, 1H), 6,82 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,34-4,20 (м, 2H), 3,83-2,96 (м, 8H), 2,90 (с, 6H), 1,18-1,12 (м, 2H), 0,88-0,83 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 121.1

1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонилбромид

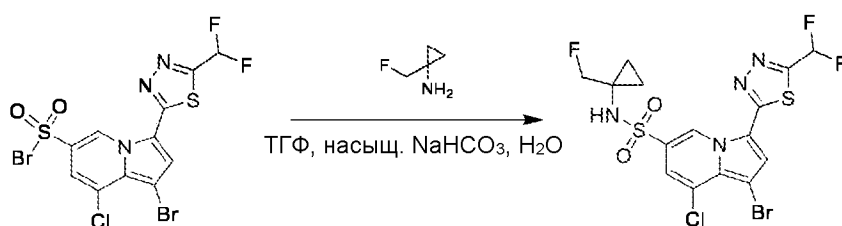


К раствору 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-индолизин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (400 мг, 749,37 мкмоль), AcOH (90,00 мг, 1,50 ммоль, 85,71 мкл) и воды (27,01 мг, 1,50 ммоль, 27,01 мкл) в ACN (4 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (428,52 мг, 1,50 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (10 мл, 2х). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл),

сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом при 20 °С. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 20/1) с получением продукта 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонилбромида (260 мг, 512,26 мкмоль, выход 68,36%) в виде коричневого твердого вещества.

Получение примера 121

1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид

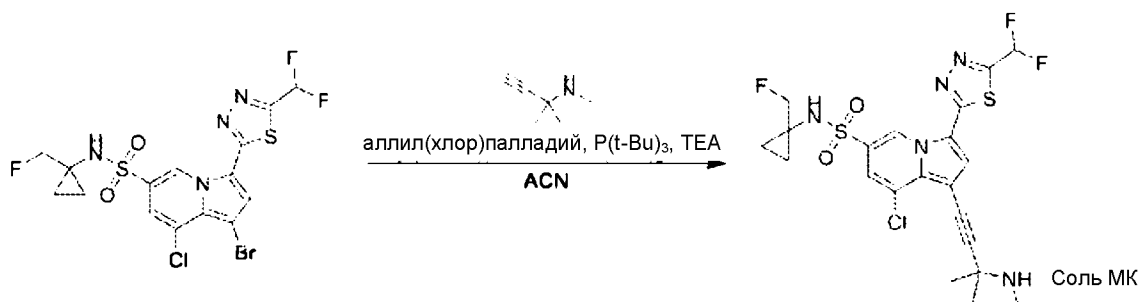


К раствору 1-(фторметил)циклопропанамина (50,21 мг, 399,87 мкмоль, соль HCl), NaHCO_3 (215,17 мг, 2,56 ммоль, 99,62 мкл), H_2O (2 мл) в ТГФ (2 мл) добавляли 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонилбромида (260 мг, 512,26 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, а затем выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл, 2х). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/ этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением продукта 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил) индолизин-6-сульфонамида (100 мг, 193,89 мкмоль, выход 37,85%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 10,09 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,78-7,49 (м, 1H), 7,41 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J = 48,4$), 0,84-0,74 (м, 4H)

Получение примера 122

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метил-3-(метиламино)бут-1-ин-1-ил)индолизин-6-сульфонамид

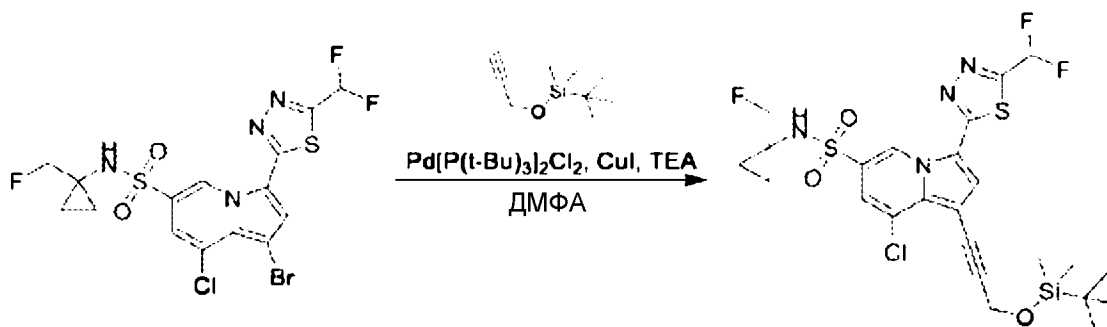


Смесь 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (10 мг, 19,39 мкмоль), аллил(хлор)палладия (354,74 мкг, 1,94 мкмоль), $P(t-Bu)_3$ (7,85 мг, 3,88 мкмоль, 9,10 мкл, 10% масс./масс. в растворе гексана) и TEA (3,92 мг, 38,78 мкмоль, 5,40 мкл) в ACN (0,2 мл) дегазировали и продували N_2 (3х). Затем N, 2-диметилбут-3-ин-2-амин (3,77 мг, 38,78 мкмоль, 3,23 мкл) добавляли в смесь через инъекционный шприц. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150* 25 мм * 10мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 18%–48%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метил-3-(метиламино)бут-1-ин-1-ил)индолизин-6-сульфонамида (3,06 мг, 5,29 мкмоль, выход 27,30%, чистота 100%, соль МК) в виде белого твердого вещества.

RT 0,409 мин (способ 4); m/z 554,0 ($M+Na$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 10,10 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,86 (шир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82-7,54 (м, 1H), 7,44 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,39-4,12 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,37 (с, 6H), 0,91-0,84 (м, 2H), 0,83-0,77 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 123.1

1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид



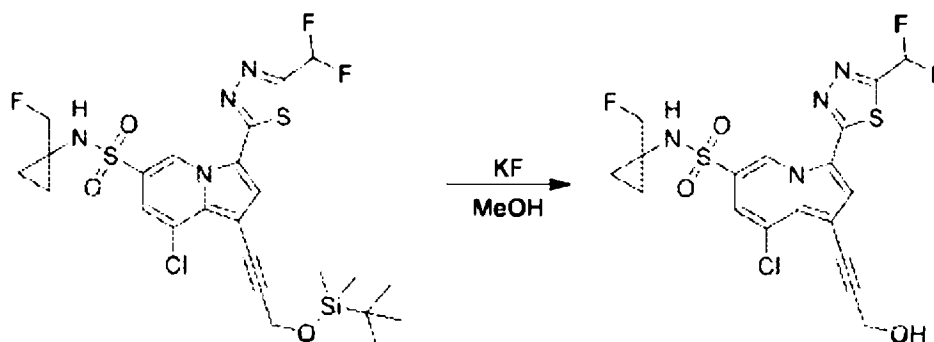
Смесь 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (70 мг, 135,72 мкмоль), CuI (2,58 мг, 13,57 мкмоль), TEA (363,50 мг, 3,59 ммоль, 0,5 мл) и $Pd[P(t-Bu)_3]_2Cl_2$ (10,02 мг, 13,57 мкмоль) в DMFA (1 мл) дегазировали и продували N_2 (3х). Затем трет-бутилдиметил(проп-2-ин-1-илокси)силан (46,23 мг, 271,45 мкмоль, 55,04 мкл) добавляли в смесь через инъекционный шприц. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 , затем выливали в воду (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл, 2х). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали

препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат =3:1) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (10 мг, 16,52 мкмоль, выход 12,18%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,593 мин (способ 4); m/z 605,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР+).

Получение примера 123

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)индолизин-6-сульфонамид

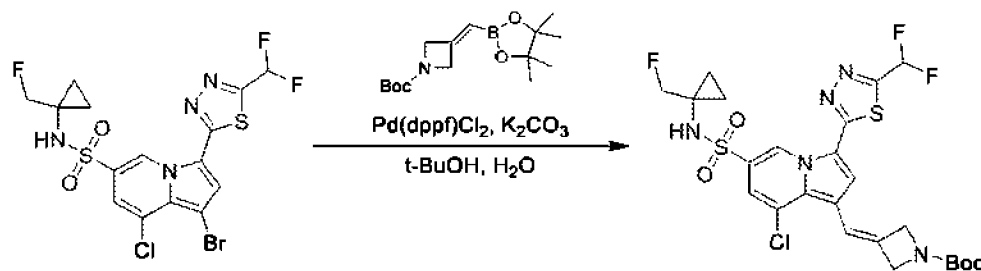


К раствору 1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (10 мг, 16,52 мкмоль,) в MeOH (0,2 мл) добавляли KF (1,92 мг, 33,05 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 10 мМ водный раствор NH_4HCO_3 , В: MeCN; В%: 25%–55%, 8 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)индолизин-6-сульфонамида (1,27 мг, 2,59 мкмоль, выход 15,66%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,438 мин (способ 4); m/z 513,0 ($M+Na$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО- d_6 , 400 МГц): 10,09 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,85 (шир., 1H), 8,11 (с, 1H), 7,67 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,33 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,31-4,18 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 0,89-0,86 (м, 2H), 0,81-0,78 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 124.1

трет-бутил-3-((8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)метиленазетидин-1-карбоксилат

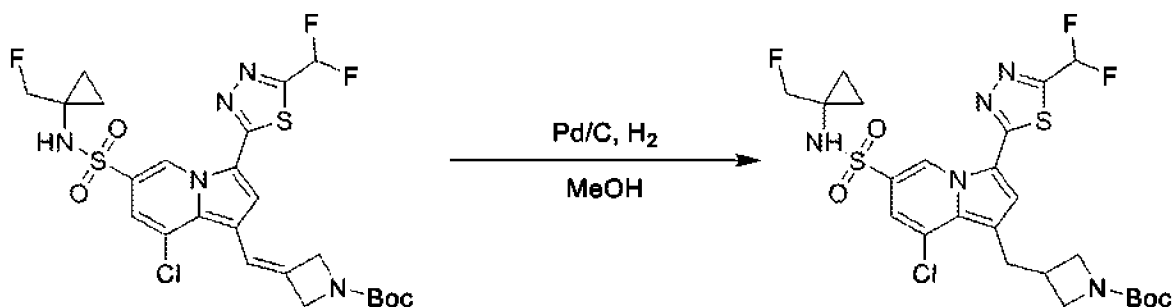


Раствор 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (60 мг, 116,33 мкмоль), трет-бутил-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (41,21 мг, 139,60 мкмоль,) и Pd(dppf)Cl₂ (8,47 мг, 11,63 мкмоль), K₃PO₄(1,5 М в воде, 155,11 мкл) в t-BuOH (1 мл) дегазировали, продували N₂ (3х), и перемешивали при 60 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. К данной смеси дополнительно добавляли трет-бутил-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (41,21 мг, 139,60 мкмоль), K₃PO₄ (1,5 М в воде, 100 мкл) и Pd(dppf)Cl₂ (8,47 мг, 11,63 мкмоль), а реакцию смесь перемешивали при 60 °С в течение дополнительных 4 ч. Снова к смеси добавляли трет-бутил-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (41,21 мг, 139,60 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (8,47 мг, 11,63 мкмоль), а реакцию смесь перемешивали при 60 °С в течение еще 4 ч. Смесь выливали в воду (10 мл), а водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл, 2х). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = 3: 2) с получением продукта трет-бутил-3-((8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (17 мг, 28,14 мкмоль, выход 24,19%) в виде желтого твердого вещества

RT 0,538 мин (способ 4); m/z 503,9 (M-Boc+H)⁺ (ИЭР).

Получение промежуточного продукта 124.2

трет-бутил-3-((8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат

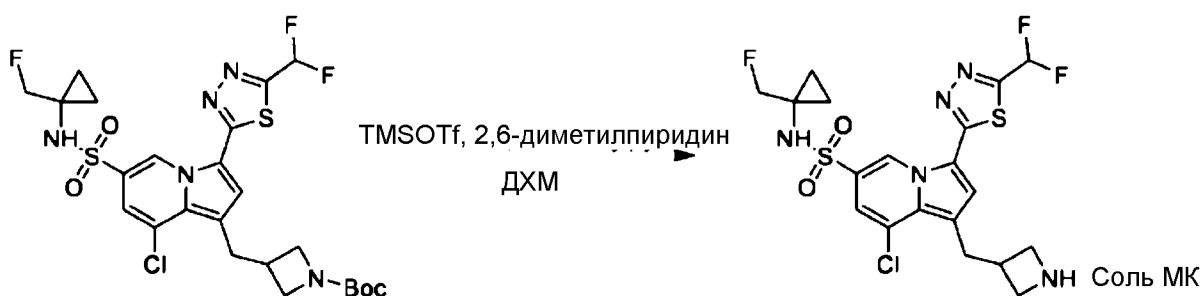


К раствору трет-бутил-3-((8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (20 мг, 33,11 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (10 мг, чистота 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и продували H₂ (3х), а затем перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением продукта трет-бутил-3-((8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (5 мг, 8,25 мкмоль, выход 24,92%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,529 мин (способ 4); m/z 506,2 (M-ВосH)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 124

1-(азетидин-3-илметил)-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид

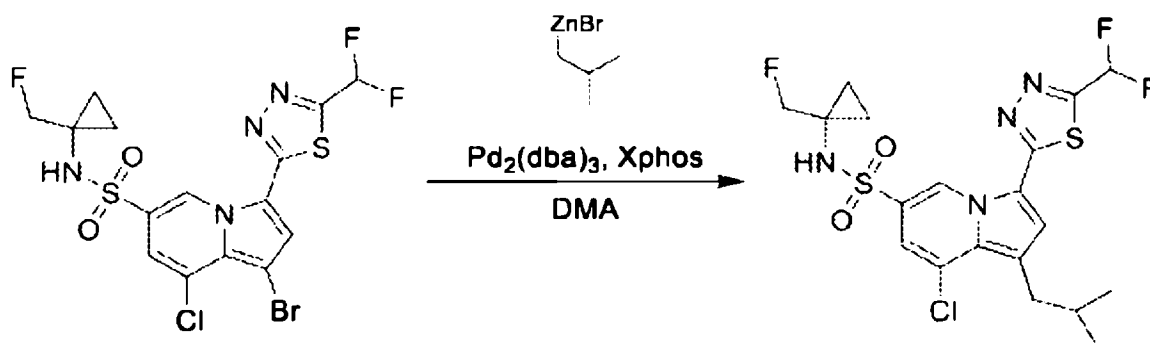


К раствору трет-бутил-3-((8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (15 мг, 24,75 мкмоль) и 2,6-диметилпиридина (21,22 мг, 197,99 мкмоль, 23,06 мкл) в ДХМ (0,5 мл) добавляли TMSOTf (33,00 мг, 148,50 мкмоль, 26,83 мкл) по каплям при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1,5 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 13%–43%, 8 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1-(азетидин-3-илметил)-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (0,6 мг, 1,14 мкмоль, выход 4,61%, чистота 96,24%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,366 мин (способ 4); m/z 506,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 10,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,86-7,78 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,35-4,15 (м, 2H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 2H), 2,60 (с, 1H), 0,88-0,82 (м, 2H), 0,82-0,76 (м, 2H).

Получение примера 125

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-изобутилиндолизин-6-сульфонамид



К смеси 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (20 мг, 38,78 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (3,55 мг, 3,88 мкмоль) и XPhos (3,70 мг, 7,76 мкмоль) в DMA (1 мл) добавляли изобутилцинк(II) бромид (0,5 М, 310,22 мкл) в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (ISCO®; 20 г Flash Column Welch Ultimate XB_C18 20-40 мкм; 120 А, подвижная фаза: А: 0,1 % муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 5%–95% при 40 мл/мин). Полученный неочищенный продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 65%–95%, 58 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением еще одного неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-изобутилиндолизин-6-сульфонамида (1,58 мг, 3,04 мкмоль, выход 7,84%, чистота 94,8%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,596 мин (способ 4); m/z 492,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 10,10 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,67 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,26 (т, J = 48,8 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,95-1,99 (м, 1H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 0,87 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 0,81 (т, J = 4,0 Гц, 2H).

Получение примера 126

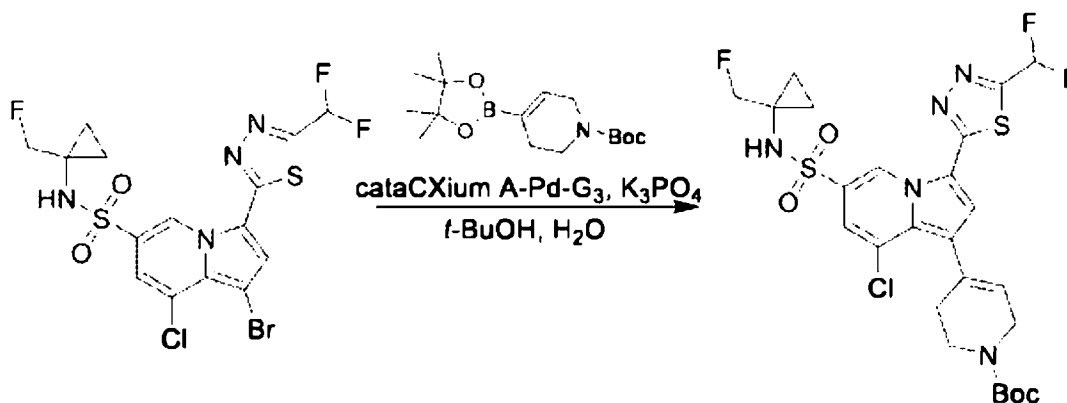
3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид

при 30 °С в течение 1 ч фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 70%–100%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-изобутилиндолizin-6-сульфонамида (960,00 мкг, 1,91 мкмоль, выход 9,43%, чистота 91,39%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,470 мин (способ 3); m/z 458,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,33 (с, 1H), 7,58 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,25 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,29 (д, J = 48,0 Гц, 2H), 2,67 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,16-1,11 (м, 2H), 0,98 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 0,91-0,86 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 128.1

Трет-бутил-4-(8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

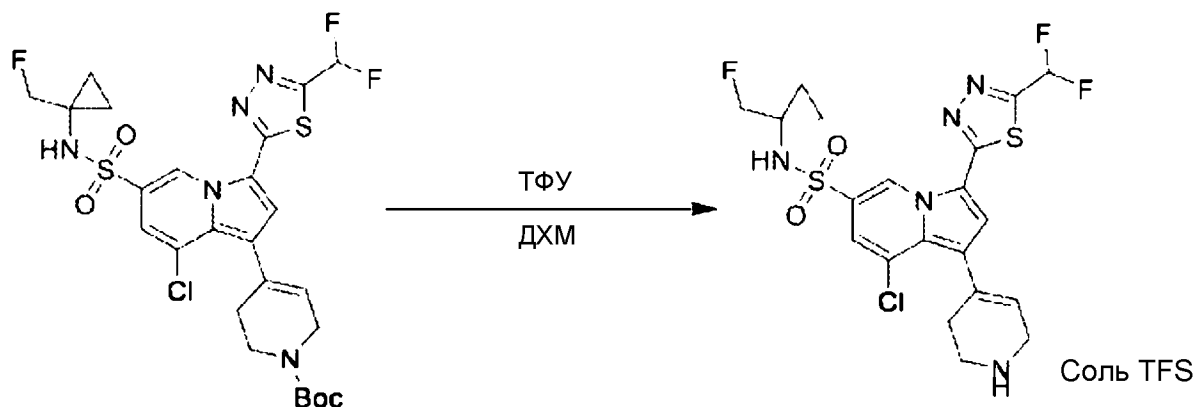


Смесь 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамида (30 мг, 58,17 мкмоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (25,18 мг, 81,43 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (4,26 мг, 5,82 мкмоль), K₂CO₃ (16,08 мг, 116,33 мкмоль) и H₂O (0,025 мл) в диоксане (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ (3х). Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл, 2х). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением продукта трет-бутил-4-(8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (12,75 мг, 20,63 мкмоль, выход 35,46%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,656 мин (способ 3); m/z 561,9 ($M-56+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,34 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,08-6,92 (м, 1H), 5,75 (шир. с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,33 (т, $J = 48,4$ Гц, 2H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,68 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,51-2,47 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,14 (шир. д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 0,90 -0,87 (м, 2H).

Получение примера 128

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)индолизин-6-сульфонамид

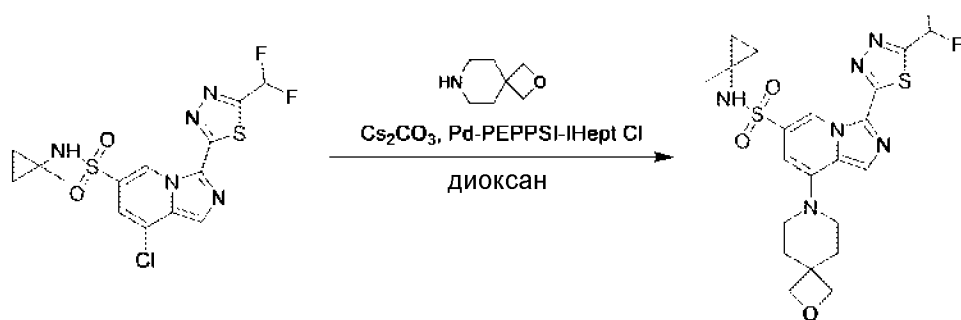


К раствору трет-бутил-4-(8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-1-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (10,00 мг, 16,18 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate C18 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: А: 0,225% ТФУ в воде, В: MeCN; В%: 21%–51%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)индолизин-6-сульфонамида (1,6 мг, 3,09 мкмоль, выход 19,09%, чистота 99,99%, соль ТФУ) в виде белого твердого вещества.

RT 0,390 мин (способ 4); m/z 518,0 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 10,13 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,82-7,80 (м, 1H), 7,80-7,52 (м, 1H), 7,43 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,80 (шир., 1H), 4,27 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 3,79 (д, $J = 1,2$ Гц, 2H), 3,44-3,35 (м, 2H), 2,69-2,61 (м, 2H), 0,95-0,75 (м, 4H).

Получение примера 129

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

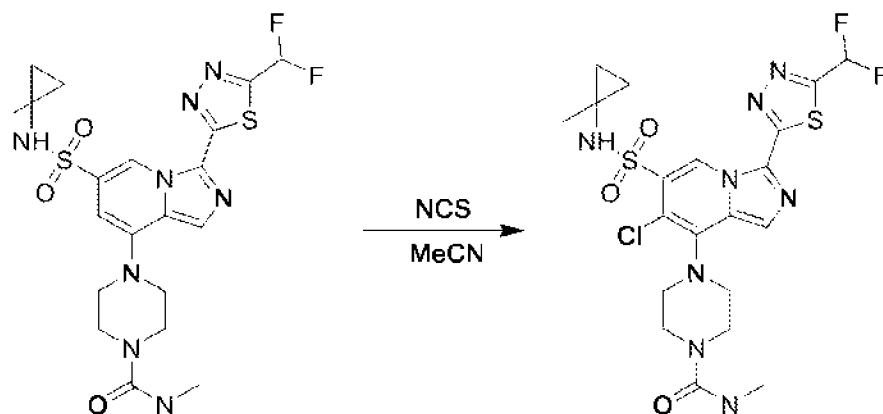


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (40 мг, 95,27 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (24,23 мг, 190,54 мкмоль), Cs₂CO₃ (93,12 мг, 285,81 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (8,20 мг, 9,53 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ (3х), а смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали а фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (этилацетат) с получением содержащего примеси продукта, который дополнительно растирали с MeOH (1 мл), с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (9,89 мг, 19,15 мкмоль, выход 20,10%, чистота 98,86%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,473 мин (способ 4); m/z 511,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,84 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,08 (т, J=53,6 Гц, 1H), 6,63 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,54 (с, 4H), 3,26-3,23 (м, 4H), 2,16-2,13 (м, 4H), 1,39 (с, 3H), 0,94-0,91 (м, 2H), 0,60 (д, J= 1,6 Гц, 2H).

Получение примера 130

4-(7-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



К

смеси

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-

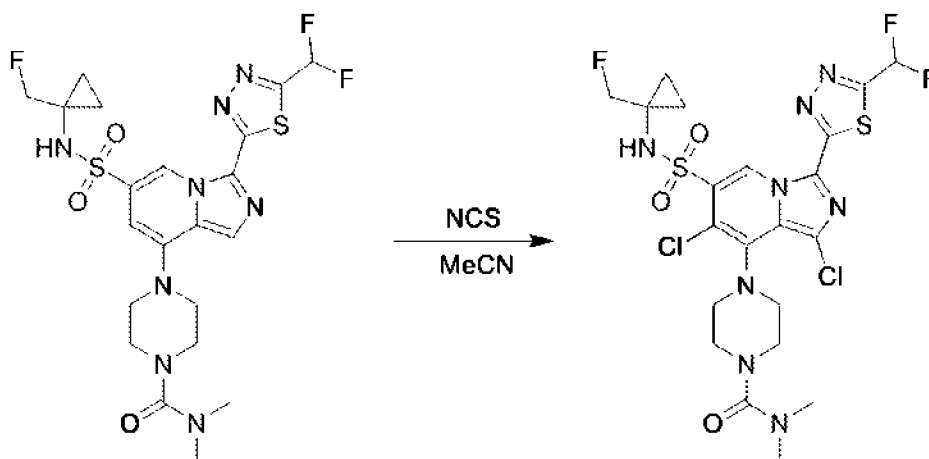
метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (20 мг, 37,00 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли NCS (2,47 мг, 18,50 мкмоль) при 0 °С. Смесь затем перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Полученный

раствор очищали препаративной ТСХ (этилацетат: петролейный эфир = 1:0) и концентрировали под вакуумом с получением продукта 4-(7-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (3,30 мг, 5,62 мкмоль, выход 15,19%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,583 мин (способ 4); m/z 574,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,20 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,47-3,45 (м, 4H), 3,46-3,44 (м, 4H), 2,92 (с, 6H), 1,34 (с, 3H), 0,99-0,97 (м, 2H), 0,66-0,53 (м, 2H).

Получение примера 131

4-(1,7-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

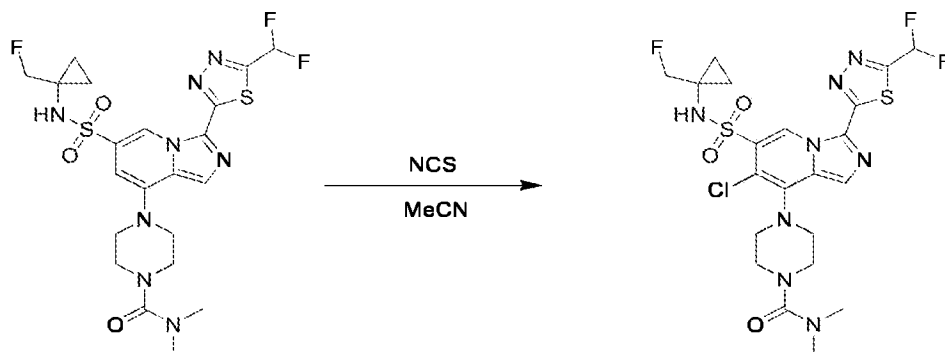


4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (30 мг, 53,71 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли NCS (10,76 мг, 80,56 мкмоль) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали при низкой температуре под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,025% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 42%–72%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(1,7-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (9,9 мг, 15,62 мкмоль, выход 29,08%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,506 мин (способ 4), m/z 628,9($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($CDCl_3$, 400 МГц): 10,23 (с, 1H), 7,08 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,28-4,16 (д, $J=48,8$ Гц, 2H), 3,68-3,59 (м, 4H), 3,44-3,39 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 2H), 2,91 (с, 6H), 1,23-1,22 (м, 2H), 0,91-0,89 (м, 2H).

Получение примера 132

4-(7-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



К смеси 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-

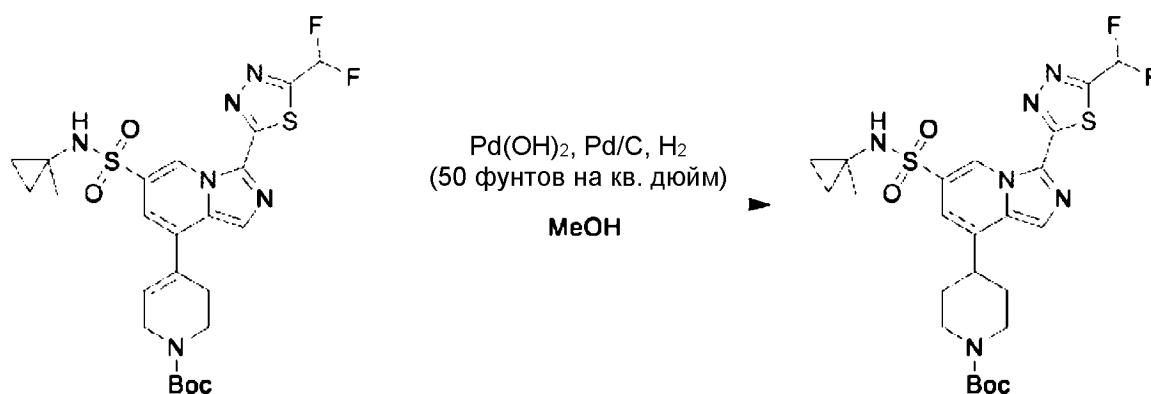
(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (30 мг, 53,71 мкмоль) в MeCN (1 мл) добавляли NCS (5,74 мг, 42,96 мкмоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали при низкой температуре под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (этилацетат: петролейный эфир = 1:0), концентрировали под вакуумом и лиофилизировали непосредственно с получением продукта

4-(7-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (8,03 мг, 13,27 мкмоль, выход 24,71%, чистота 98%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,451 мин (способ 4); m/z 593,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($CDCl_3$, 400 МГц): 10,18 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,08 (т, $J=54,0$ Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,29-4,17 (д, $J=48,8$ Гц, 2H), 3,48-3,46 (м, 8H), 2,92 (с, 6H), 1,22-1,20 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 2H).

Получение примера 133.а

трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат

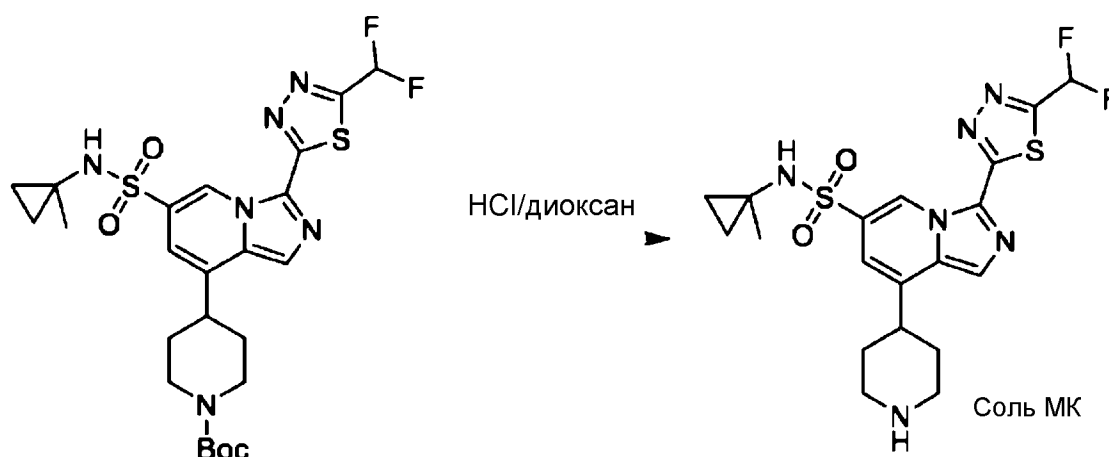


К смеси трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (80 мг, 141,18 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd(OH)₂ (24 мг, 34,18 мкмоль, чистота 20%) и Pd/C (24 мг, 141,18 мкмоль, чистота 10%). Реакционную смесь дегазировали H₂ (3х), а затем перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ (этилацетат:петролейный эфир = 1:1) с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (38 мг, 58,81 мкмоль, выход 41,65%, чистота 88%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,573 мин (способ 4); m/z 591,2 (M+Na)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 133

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



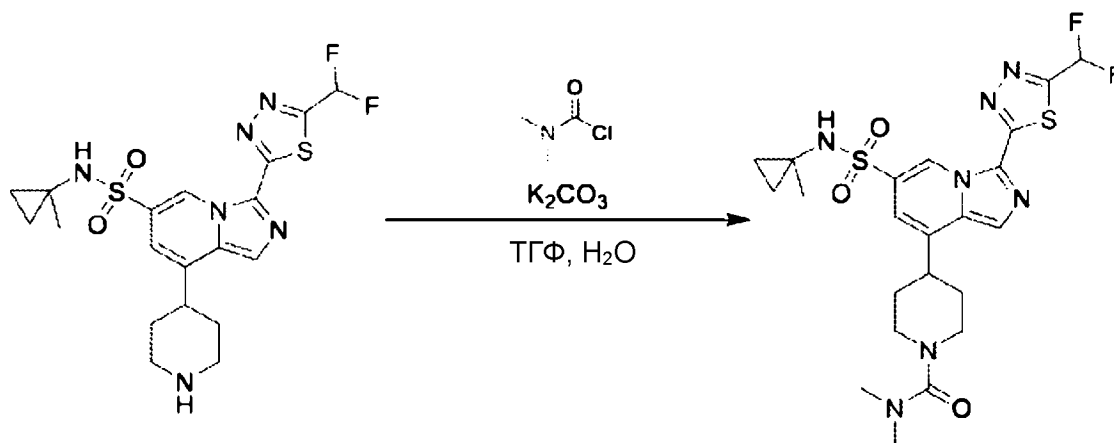
Смесь трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 35,17 мкмоль) в HCl/диоксане (1 мл, 4N) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали

препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 12%–42%, 8 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (1,07 мг, 2,04 мкмоль, выход 5,80%, чистота 89,49%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,374 мин (способ 1); m/z 469,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,80 (с, 1H), 8,63-8,51 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,17 (с, 1H) 7,68 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 3,25-3,23 (м, 2H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,14 (с, 3H), 0,71 (шир., 2H), 0,46 (шир., 2H).

Получение примера 134

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид

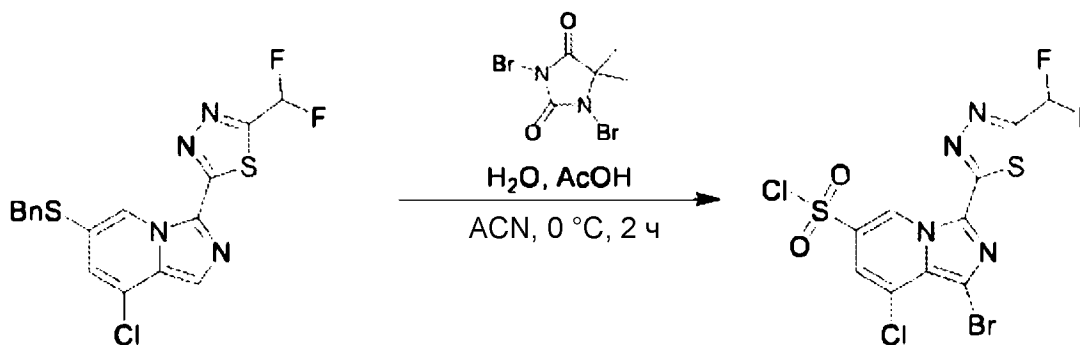


К смеси 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 21,34 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (8,85 мг, 64,03 мкмоль) и диметилкарбамоилхлорид (3,44 мг, 32,01 мкмоль, 2,94 мкл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл; 2х). Органические слои отделяли, смешивали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 36%–66%, 8 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (1,64 мг, 2,70 мкмоль, выход 12,66%, чистота 88,90%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,496 мин (способ 4); m/z 540,0 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,79 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,72 (д, $J = 13,6$ Гц, 2H), 3,32-3,24 (м, 1H), 2,95 (т, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,78 (с, 6H), 1,94 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,72-1,68 (м, 2H), 1,11 (с, 3H), 0,72-0,69 (м, 2H), 0,46-0,44 (м, 2H).

Получение примера 135.1

1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид

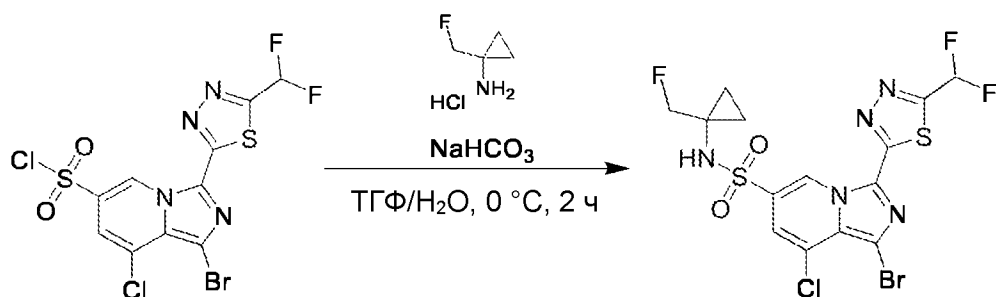


К смеси 2-(6-бензилсульфанил-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (1 г, 2,45 ммоль) в ACN (10 мл) при 0 °C добавляли AcOH (293,73 мг, 4,89 ммоль, 279,75 мкл), воду (88,14 мг, 4,89 ммоль, 88,14 мкл) и 1,3-дибром-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (2,80 г, 9,78 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом (при 20 °C). Остаток разбавляли ДХМ (30 мл), промывали ледяной водой (20 мл; 4х), отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом (при 20 °C). Неочищенный продукт (1,6 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SeraFlash®, элюент 0-15% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин) с получением продукта 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (800 мг, 1,10 ммоль, выход 44,90%, чистота 69,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,32 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H).

Получение примера 135.2

1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

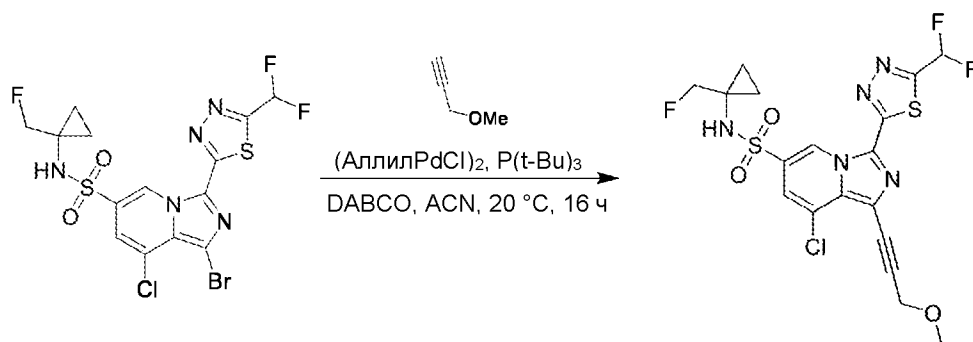


К смеси 1-(фторметил)циклопропанамина (217,29 мг, 1,73 ммоль, HCl) в ТГФ (8 мл) и H₂O (8 мл) добавляли NaHCO₃ (660,79 мг, 7,87 ммоль, 305,92 мкл) при 0 °С. Затем 1-бром-8-хлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилбромид (800 мг, 1,57 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин и перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным соевым раствором (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл; 3х). Объединенный органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SeraFlash®, элюент 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением продукта 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (200 мг, 348,34 мкмоль, выход 22,14%, чистота 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,497 мин (способ 1); m/z 517,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,16 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,31 (д, J = 48,4 Гц, 2H), 1,19 -1,10 (м, 2H), 0,95 -0,88 (м, 2H).

Получение примера 135

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



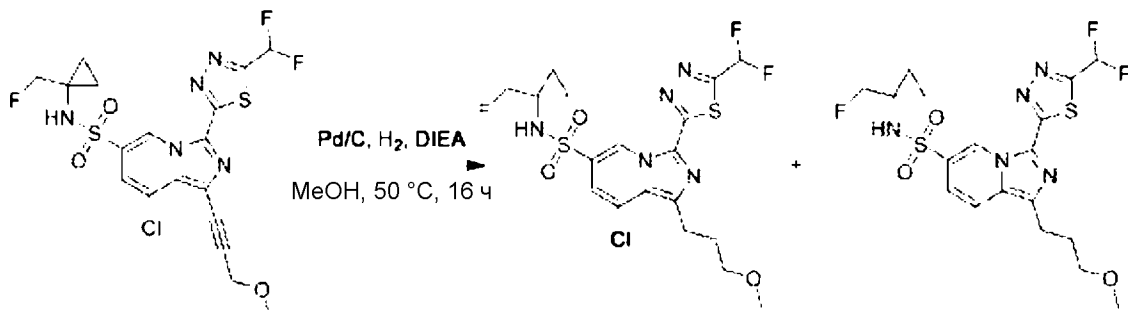
Смесь 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (100 мг, 193,52 мкмоль), 3-метоксипроп-1-ина (27,13 мг, 387,04 мкмоль, 31,91 мкл), аллил(хлор)палладия (7,08 мг, 19,35 мкмоль), тритрет-бутилфосфана (78,30 мг, 38,70 мкмоль, 90,84 мкл, чистота 10%) и

DABCO (43,42 мг, 387,04 мкмоль, 42,56 мкл) в ACN (4 мл) дегазировали и продували N₂ (3х). Затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент 0~55% этилацетат/петролейный эфир при 20 мл/мин) с получением содержащего примеси продукта, который растирали с MeOH (3 мл) при 20 °С в течение 5 мин. После фильтрации фильтрат концентрировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (115 мг, 225,04 мкмоль, выход 23,26%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,485 мин (способ 1); m/z 506,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,31 (д, J = 48,0 Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 1,17-1,12 (м, 2H), 0,93-0,90 (м, 2H).

Получение примера 136

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид и Пример 137 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



К раствору 8-хлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]-1-(3-метоксипроп-1-инил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 39,53 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, чистота 10%) и DIEA (5,11 мг, 39,53 мкмоль, 6,89 мкл). Реакционную смесь дегазировали H₂ (3х), а смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм, 1 атм) при 50 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 42%–72%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-

сульфонамида (3,98 мг, 7,49 мкмоль, выход 18,95%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества и 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (4,28 мг, 8,55 мкмоль, выход 21,63%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества.

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

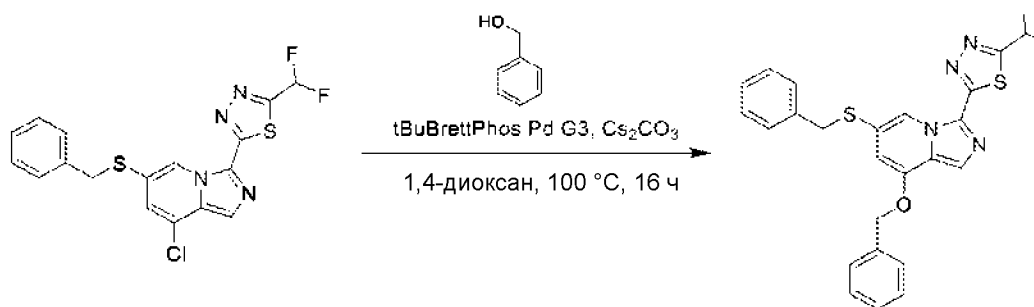
RT 0,522 мин (способ 1); m/z 510,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,08 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J = 56,0$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,32 (д, $J = 48,0$ Гц, 1H), 3,52 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,31 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,16-1,12 (м, 2H), 0,92-0,88 (м, 2H).

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

RT 0,492 мин (способ 1); m/z 475,8 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,11 (с, 1H), 7,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J = 1,2, 8,0$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J = 56,0$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,29 (д, $J = 48,0$ Гц, 2H), 3,43 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,05 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,15-1,11 (м, 2H), 0,89-0,86 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 138.1

2-(8-(бензилокси)-6-(бензилтио)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

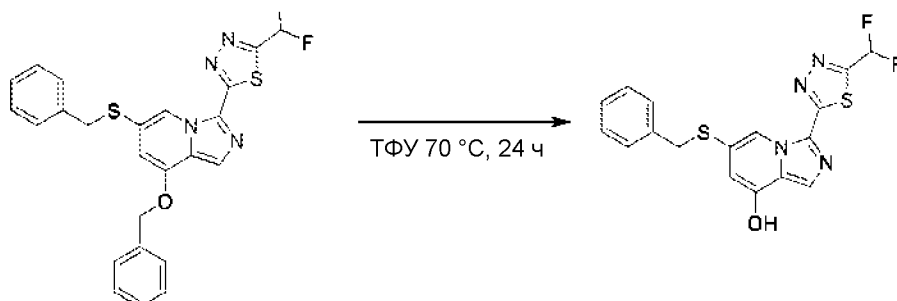


К раствору 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (2 г, 4,89 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли фенолметанол (2,12 г, 19,57 ммоль, 2,03 мл), Cs₂CO₃ (3,19 г, 9,78 ммоль) и *t*-BuBrettPhos Pd G3 (417,94 мг, 489,15 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °C в течение 16 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин) с получением продукта 2-(8-(бензилокси)-6-(бензилтио)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (700 мг, 1,44 ммоль, выход 29,40%, чистота 98,731%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,754 мин (способ 1), m/z 480,8 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** ($CDCl_3$, 400 МГц): 9,22 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 4H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 5H), 7,07 (т, $J = 52,0$ Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,13 (с, 2H).

Получение промежуточного продукта 138.2

6-(бензилтио)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ол

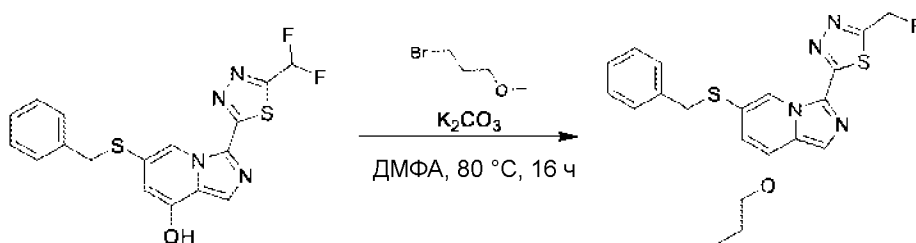


Раствор 2-(8-(бензилокси)-6-(бензилтио)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (300 мг, 624,28 мкмоль) в ТФУ (3 мл) перемешивали при 70 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл), промывали солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 2 / 1) с получением продукта 6-(бензилтио)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ола (150 мг, 291,99 мкмоль, выход 46,77%, чистота 76%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,471 мин (способ 1); m/z 390,8 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($CDCl_3$, 400 МГц): 9,22 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,37-7,35 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,23-7,21 (м, 2H), 7,07 (т, $J = 52,0$ Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,17 (с, 2H).

Получение промежуточного продукта 138.3

2-(6-(бензилтио)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол



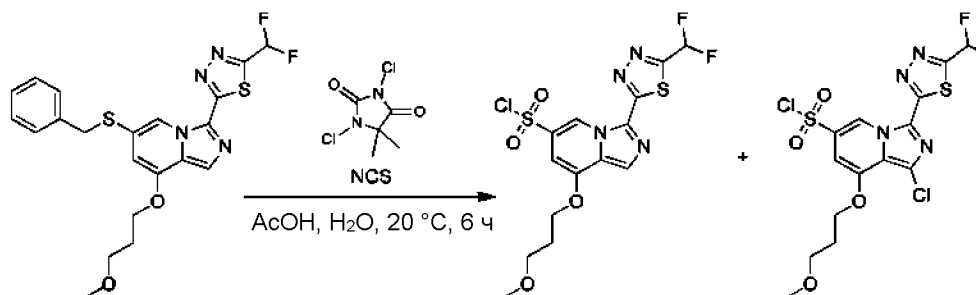
К смеси 6-(бензилтио)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ола (40 мг, 102,45 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли K_2CO_3 (28,32 мг, 204,90 мкмоль) и 1-бром-3-метоксипропан (31,35 мг, 204,90 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл H_2O , экстрагировали EtOAc (10 мл, 3х). Органические слои отделяли, объединяли,

промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 2/1) с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (40 мг, 68,32 мкмоль, выход 53,35%, чистота 79%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,537 мин (способ 1); m/z 463,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,96 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,65 (т, $J = 52,0$ Гц, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,23-7,19 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,26 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,53 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,06-2,01 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 138.4

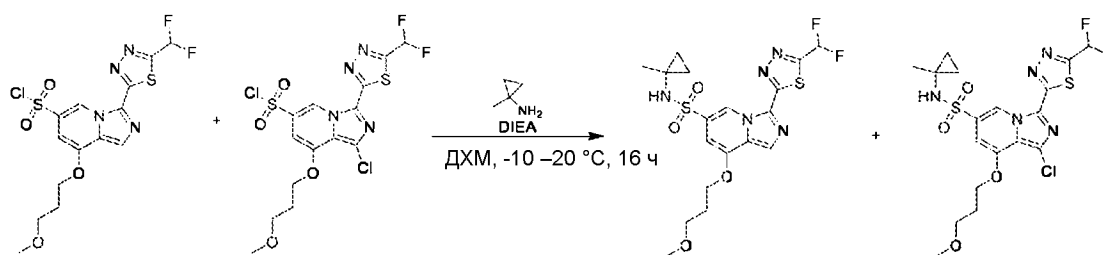
3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид и 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид



К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (20 мг, 43,24 мкмоль) в AcOH (0,4 мл) и H₂O (0,2 мл) при 0 °C добавляли NCS (23,10 мг, 172,96 мкмоль) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (25,56 мг, 129,72 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 6 ч, затем разбавляли ДХМ (15 мл), промывали солевым раствором (10 мл; 4х), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной смеси продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида и 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (17 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Продукт неочищенной смеси непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение примера 138

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида и примера 139 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида



К смеси 1-метилциклопропанамина (5,88 мг, 54,69 мкмоль, HCl) в ДХМ (0,5 мл) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли DIEA (10,60 мг, 82,03 мкмоль, 14,29 мкл), 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид и 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (17 мг, неочищенный). Смесь перемешивали при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 45%–75%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (4,81 мг, 9,95 мкмоль, выход 36,41%, чистота 98%) в виде светло-желтого твердого вещества и 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (2,0 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

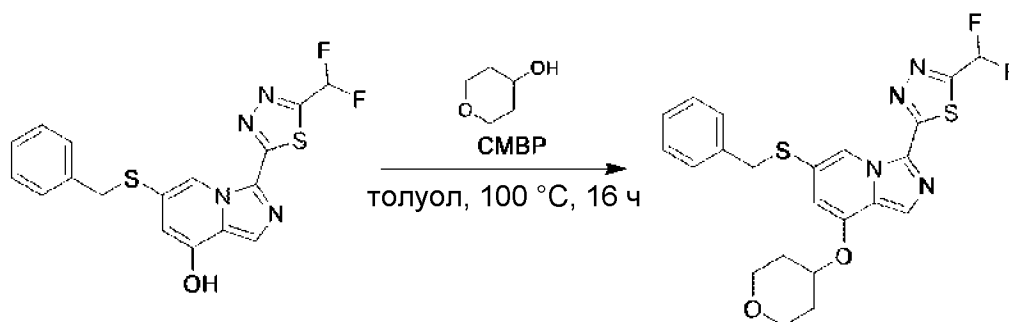
RT 0,536 мин (способ 1); m/z 474,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,55 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69 (т, $J = 52,0$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,32 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,56 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,11 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,75-0,73 (м, 2H), 0,48-0,45 (м, 2H).

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

RT 0,496 мин (способ 1); m/z 508,0 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 140.1

2-(6-(бензилтио)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

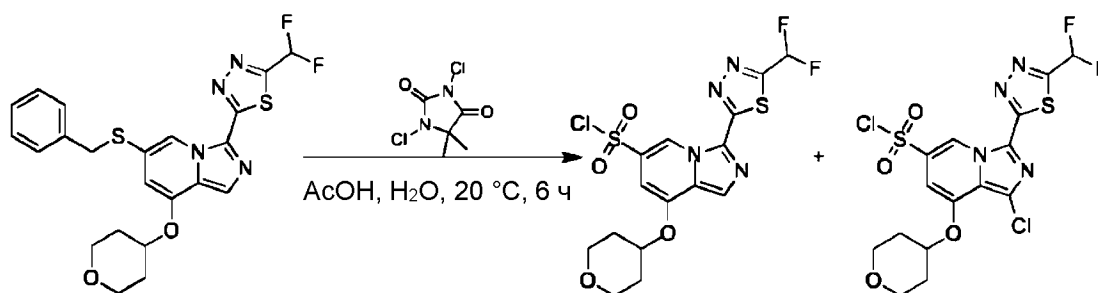


К раствору 6-(бензилтио)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ола (60 мг, 153,68 мкмоль) в толуоле (2 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-ол (31,39 мг, 307,35 мкмоль, 30,77 мкл) и СМВР (74,18 мг, 307,35 мкмоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3х). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, а затем разбавляли EtOAc (45 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл; 2х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3/1) с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (40 мг, 65,75 мкмоль, выход 42,78%, чистота 78%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,578 мин (способ 1); **m/z** 475,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,25 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,38-7,36 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,07 (т, J = 52,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,03-3,97 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 2H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 140.2

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид и 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид

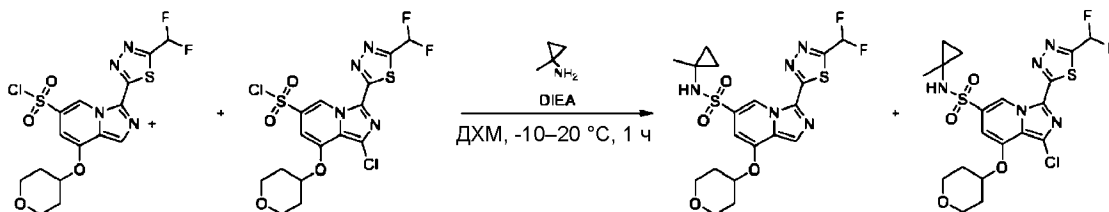


К смеси 2-(6-бензилсульфанил-8-тетрагидропиран-4-илокси-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (40 мг, 84,29 мкмоль) в AcOH (0,6 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (49,82 мг, 252,87 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, а затем разбавляли ДХМ (15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл; 2х), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно.

Получение примера 140

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида и примера 141 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида



К смеси 1-метилциклопропанамина (19,09 мг, 177,44 мкмоль, соль HCl) в ДХМ (0,5 мл) добавляли DIEA (34,40 мг, 266,15 мкмоль, 46,36 мкл) и смесь 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 44,36 мкмоль) и 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 41,21 мкмоль) при -10 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 49%–79%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (2,25 мг, 4,22 мкмоль, выход 9,51%, чистота 91%) в виде светло-желтого твердого вещества и продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (2,66 мг, 4,60 мкмоль, выход 10,38%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества.

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

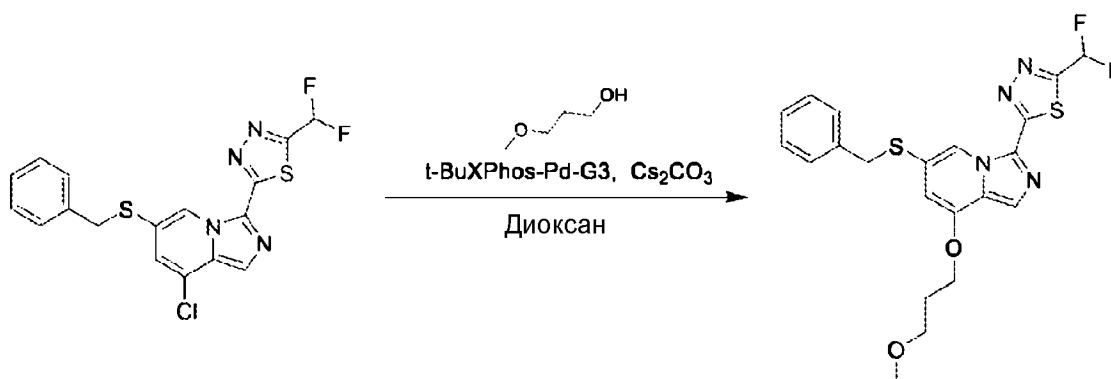
RT 0,511 мин (способ 1); m/z 486,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,81 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,09 (т, J = 52,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 2,20-2,14 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 0,94 (т, J = 4,0 Гц, 2H), 0,63-0,60 (м, 2H).

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

RT 0,509 мин (способ 1); m/z 520,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,78 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 52,0$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,91-4,81 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 0,93 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 0,64-0,61 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 142.1

2-(6-(бензилтио)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

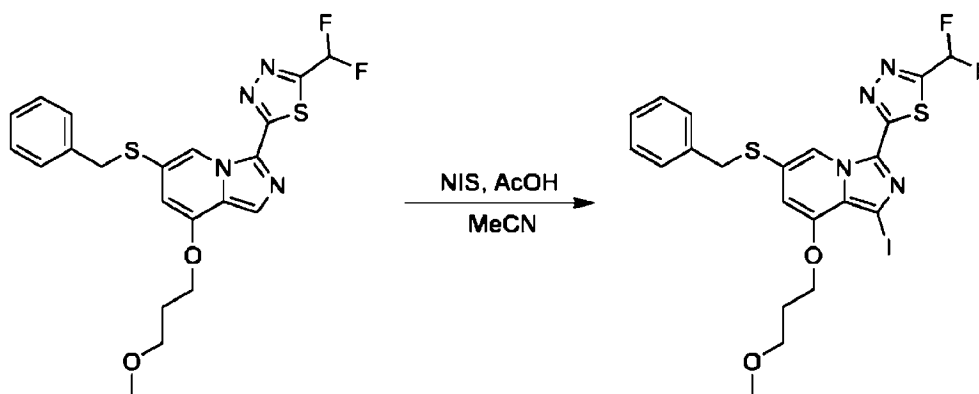


К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (250,00 мг, 611,43 мкмоль) и 3-метоксипропан-1-ола (220,41 мг, 2,45 ммоль, 233,98 мкл) в диоксане (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (398,43 мг, 1,22 ммоль) и t-BuXPhos-Pd-G3 (52,24 мг, 61,14 мкмоль). Смесь дегазировали, продували N₂ (3х) и перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент 0~70% петролейный эфир /этилацетат при 20 мл/мин) с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (120 мг, 168,64 мкмоль, выход 27,58%, чистота 65%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,565 мин (способ 1); m/z 462,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,20 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,38-7,36 (м, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,07 (т, $J = 56,0$ Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,14 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,59 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,15-2,13 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 142.2

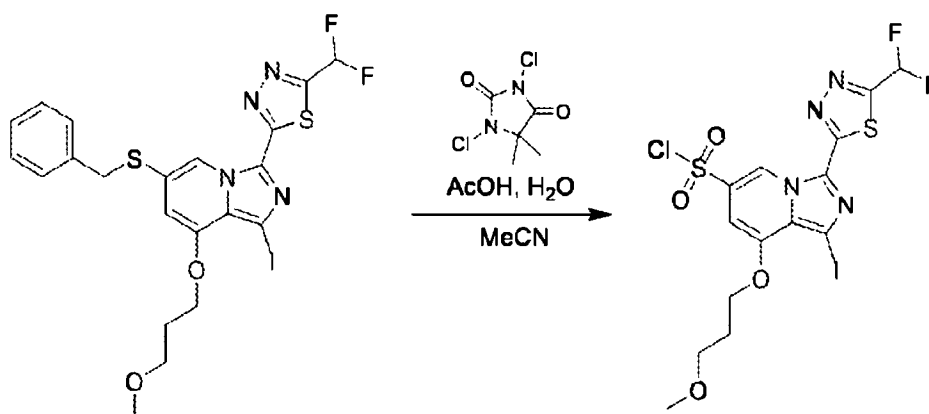
2-(6-(бензилтио)-1-иод-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол



К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (70,00 мг, 151,34 мкмоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли NIS (51,07 мг, 227,01 мкмоль) и AcOH (27,26 мг, 454,02 мкмоль, 25,97 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь непосредственно использовали на следующей стадии.

Получение промежуточного продукта 142.3

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид



К смеси 2-(6-(бензилтио)-1-иод-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (70 мг, 118,96 мкмоль, теоретическое количество, реакционную смесь из предыдущей стадии) в MeCN (1 мл) при 0 °С добавляли H₂O (4,29 мг, 237,92 мкмоль, 4,29 мкл), AcOH (14,29 мг, 237,92 мкмоль, 13,61 мкл) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (46,87 мг, 237,92 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно использовали на следующей стадии.

Получение примера 142

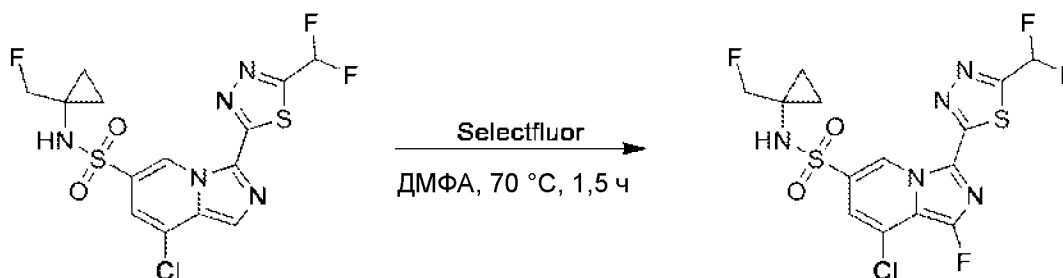
N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 22%–52%, 10 мин) с получением продукта N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (1,9 мг, 3,92 мкмоль, выход 15,96%, чистота 100%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,511 мин (способ 1); m/z 485,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,60 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,81 (т, *J* = 50,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,34 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,55 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,12-2,09 (м, 2H), 1,40 (шир., 2H), 1,31 (шир., 2H).

Получение примера 146а

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

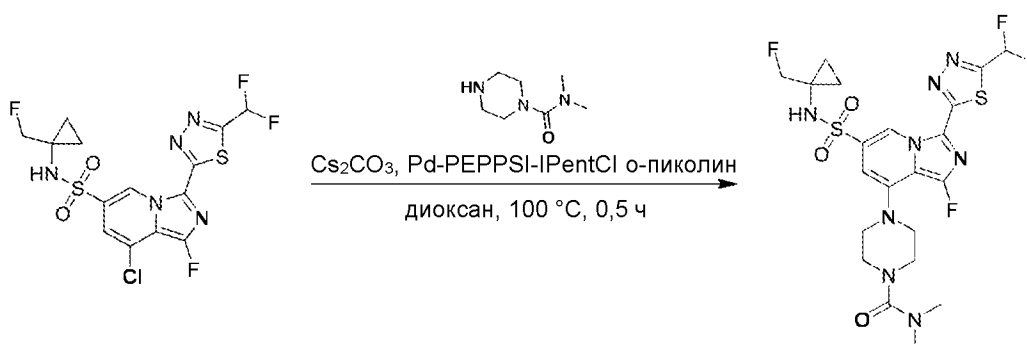


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (10 мг, 22,84 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли Selectfluor (24,27 мг, 68,52 мкмоль). Смесь дегазировали N₂ (3х) и перемешивали при 70 °С в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (5 мл; 3х). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (5 мг, 9,87 мкмоль, выход 28,82%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества

RT 0,511 мин (способ 1); m/z 455,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение примера 146

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-фтор-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

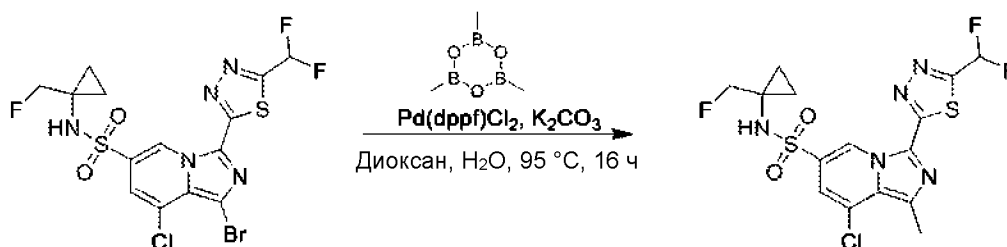


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (5 мг, 10,97 мкмоль), N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (6,90 мг, 43,88 мкмоль) и CS_2CO_3 (10,72 мг, 32,91 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (1,07 мг, 1,10 мкмоль). Смесь дегазировали N_2 (3х) и перемешивали при 100 °С в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 20 °С, фильтровали, а фильтрат упаривали. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 0: 1) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 38%–68%, 10 мин), затем лиофилизировали с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-фтор-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (6 мг, 8,85 мкмоль, выход 80,63%, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,486 мин (способ 1); m/z 577,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): 9,76 (с, 1H), 7,01 (т, $J = 54,0$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,29 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 3,50 (т, $J = 4,4$ Гц, 4H), 3,25 (т, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,18-1,14 (м, 2H), 0,89 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H)

Получение примера 147

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



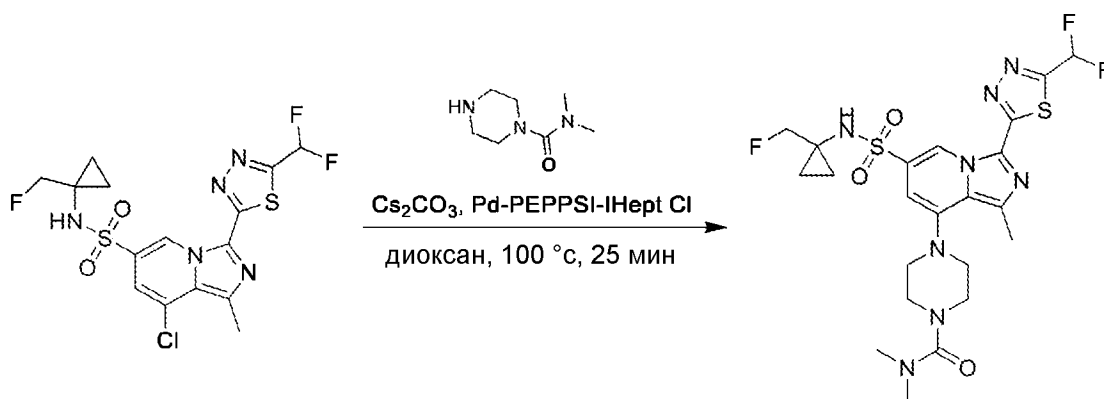
К раствору 1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 38,70 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли H_2O (0,1 мл), K_2CO_3 (10,70 мг, 77,40 мкмоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (3,5 М, 5,53 мкл, чистота 50%) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,83 мг,

3,87 мкмоль). Смесь дегазировали, продували N_2 (3х) и перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После фильтрации фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; 30%–60%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (13 мг, 28,48 мкмоль, выход 49,06%, чистота 99%) в виде светло-желтого твердого вещества.

RT 0,460 мин (способ 1); m/z 451,9(M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹НЯМР (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,77(с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,6 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,25 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 0,85-0,76 (м, 4H).

Получение примера 148

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

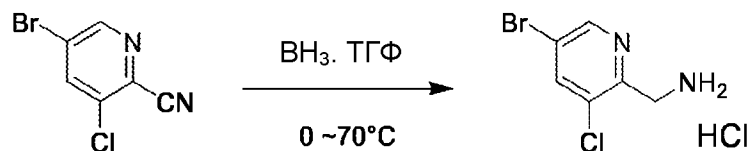


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (13 мг, 28,77 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (9,05 мг, 57,54 мкмоль), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (2,48 мг, 2,88 мкмоль) и CS₂CO₃ (18,75 мг, 57,54 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 (3х) и перемешивали при 100 °С в течение 30 мин. После фильтрации фильтрат упаривали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; 38%–68%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (0,5 мг, 7,68e-1 мкмоль, выход 2,67%, чистота 88%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,453 мин (способ 1); m/z 573,2(M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,57 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,66 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,21 (д, $J=49,2$ Гц, 2H), 3,46-3,44(м, 4H), 3,07-3,05 (м, 4H), 2,80 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 0,84-0,80(м, 2H), 0,78-0,76 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 149.1

(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорид

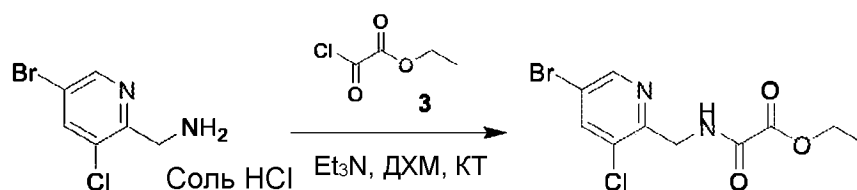


К смеси 5-бром-3-хлорпиколинонитрила (2,0 г, 9,20 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли ВН₃.ТГФ (1 М, 11,04 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин перед тем, как нагревали до 20 °С и перемешивали в течение еще 30 мин при данной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и гасили добавлением по каплям метанол (10 мл) в течение 5 мин. Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 30 мин при данной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (2,2 г) в виде светло-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в НСl (водн. 2М, 20 мл), промывали дихлорметаном (20 мл; 2х). Водную фазу концентрировали под вакуумом с получением продукта (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1,5 г, 4,07 ммоль, выход 44,26%, чистота 70%, соль НСl) в виде светло-коричневого твердого вещества.

RT 0,18 мин (способ 2); m/z 222,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 8,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,69 (шир., 3H), 8,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=6,2$ Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 149.2

этил-2-(((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоацетат



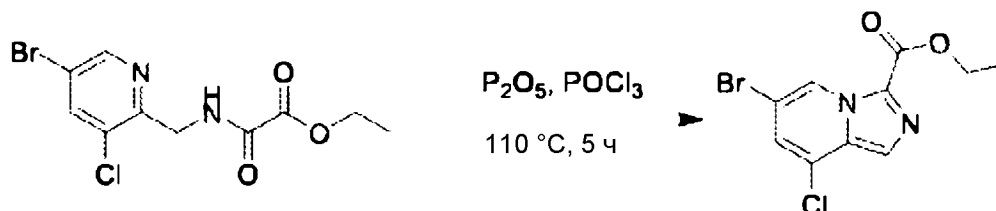
К смеси (5-бром-3-хлор-2-пиридил)метанамина (1,5 г, 5,82 ммоль, соль НСl) в дихлорметане (30 мл) при 0 °С добавляли DIPEA (2,25 г, 17,45 ммоль). Затем этил-2-хлор-2-оксоацетат (952,77 мг, 6,98 ммоль) добавляли в течение 5 мин, а смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 30 мин при данной температуре. Смесь гасили водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 1:1) с получением продукта этил-2-(((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоацетата (1300 мг, 3,64 ммоль, выход 62,57%, чистота 65,6%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,61 мин (способ 1); m/z 322,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 149.3

Этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

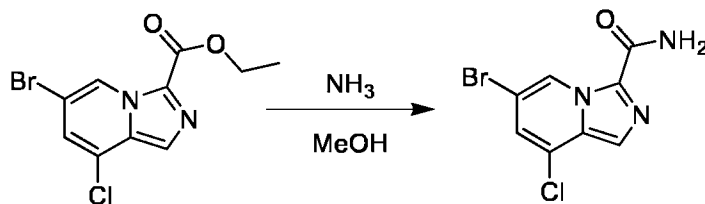


К смеси этил-2-(((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоацетата (1300 мг, 4,04 ммоль) в POCl₃ (15 мл) при 0 °C добавляли пентаоксид фосфора (2,87 г, 20,21 ммоль). Смесь нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 5 ч при данной температуре. Смесь охлаждали до 25 °C и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл, промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Затем в конце концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением продукта этил-6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (900 мг, 2,97 ммоль, выход 73,34%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,718 мин (способ 1), m/z 304,8(M+H)⁺ (ИЭР⁺), 1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,47 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,65-4,42 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H).

Получение промежуточного продукта 149.4

6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид

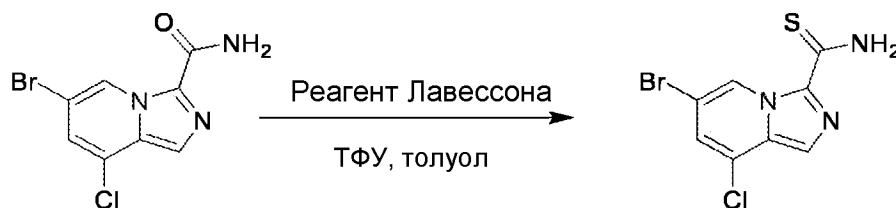


Раствор этил-6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (3 г, 9,88 ммоль) в NH₃/MeOH (7 М, 59,30 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и промывали MeOH (5 мл) с получением продукта 6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (2,6 г, 9,47 ммоль, выход 95,83%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,45 мин (способ 3); m/z 275,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 9,62 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,55 (с, 1H).

Получение промежуточного продукта 149.5

6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карботиоамид

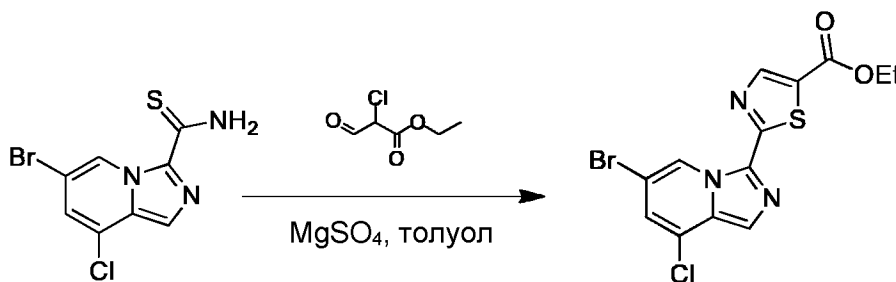


К суспензии 6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид (4 г, 14,57 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли ТФУ (1,66 г, 14,57 ммоль, 1,08 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли толуолом (40 мл). Реагент Лавессона (17,68 г, 43,72 ммоль) добавляли, а реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток растирали с MeOH (60 мл) при 50 °С в течение 1 ч. После фильтрации фильтр-прессную лепешку собирали, сушили при пониженном давлении с получением продукта 6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-карботиамида (3,94 г, 12,84 ммоль, выход 88,10%, чистота 94,68%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMFSO-*d*₆, 400 МГц) δ: 10,76 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (с, 1H).

Получение промежуточного продукта 149.6.

этил-2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксилат

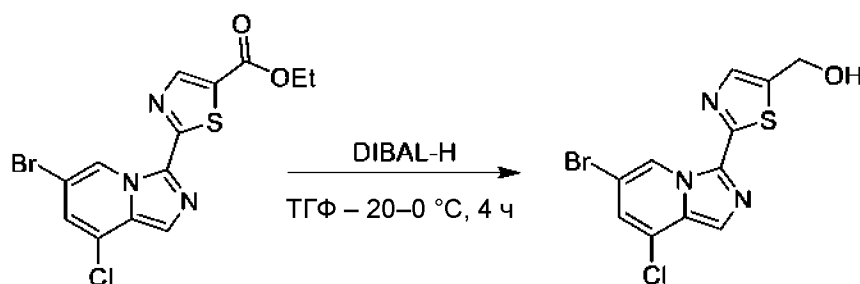


К раствору этил-2-хлор-3-оксо-пропаноата (4,77 г, 31,67 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли 6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-карботиамид (2 г, 6,88 ммоль) и MgSO₄ (1,66 г, 13,77 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, затем фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в MeOH (20 мл) при 17 °С в течение 8 мин, а осадок фильтровали, сушили при пониженном давлении с получением продукта этил-2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксилата (2 г, 4,52 ммоль, выход 87,424%) в виде коричневого твердого вещества.

RT 0,702 мин; m/z 385,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 9,74 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,41 -4,36 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,41-1,37 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Получение промежуточного продукта 149.7

(2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)метанол

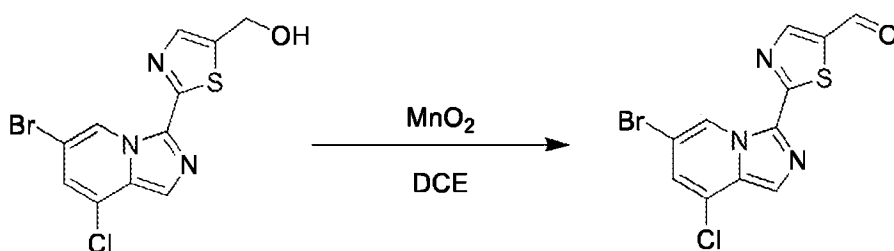


К раствору этил-2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксилата (1000 мг, 2,59 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (1 М, 10,35 мл) при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 в течение 6 мин. Реакционную смесь перемешивали при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (водн., насыщ., 4 мл) и MeOH (4 мл), затем фильтровали через силикагель и промывали ТГФ (20 мл; 3х). Фильтрат собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в MeOH (15 мл). Осадок фильтровали и сушили под вакуумом с получением продукта [2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-ил]метанола (490 мг, 1,42 ммоль, выход 54,98%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,450 мин (способ 4); m/z 345,9 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 9,75 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,96 (с, 2H).

Получение промежуточного продукта 149.8

2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-карбальдегид

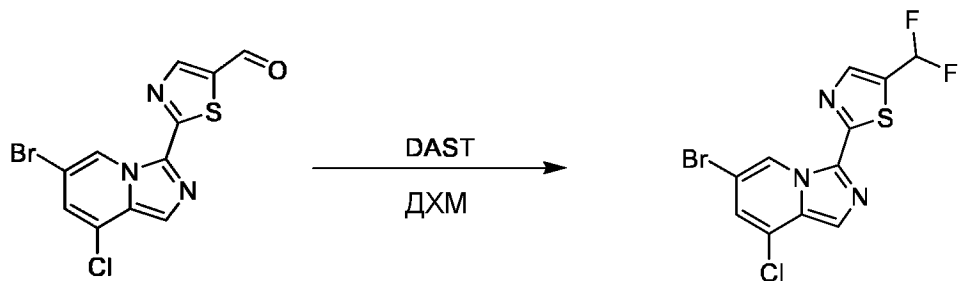


К раствору [2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-ил]метанола (500 мг, 1,45 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (7 мл) добавляли MnO_2 (1,26 г, 14,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 20 мин, фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали ДХМ (20 мл, 3х). Фильтрат собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-карбальдегида (327 мг, 931,66 мкмоль, выход 64,21%, чистота 97,610%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,495 мин (способ 4); m/z 343,9 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ : 10,01 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,18 (с, 1H).

Получение промежуточного продукта 149.9

2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазол

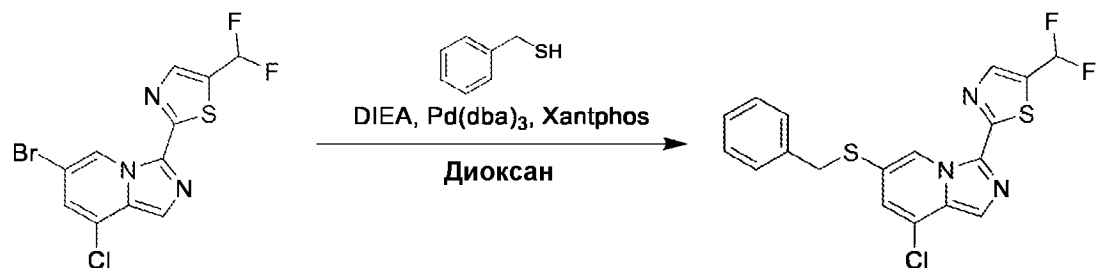


К раствору 2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)тиазол-5-карбальдегида (327 мг, 954,47 мкмоль) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли раствор DAST (1,54 г, 9,54 ммоль, 1,26 мл) в ДХМ (0,6 мл) при -15 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -15 °С в течение 2 ч, при 0 °С в течение еще 2 ч и при 20 °С в течение еще 3 ч. Смесь гасили NH₄Cl (водн., насыщ., 5 мл) при -15 °С, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл, 3х). Органическую фазу отделяли, а объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали по давлением с получением продукта 2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазола (360 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,542 мин (способ 4); m/z 366,0 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ : 9,73-9,72 (м, 1H), 8,05-8,04 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,12-6,84 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 149.10

2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазол



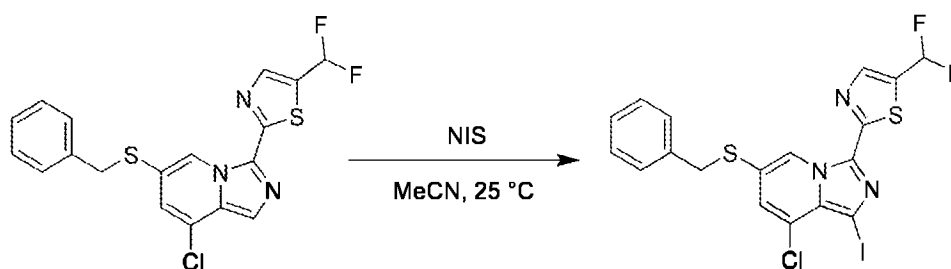
К раствору 2-(6-бром-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазола (234 мг, 510,59 мкмоль, 79,555% чистота), Pd₂(dba)₃ (46,76 мг, 51,06 мкмоль) и Xantphos (29,54 мг, 51,06 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли DIEA (197,97 мг, 1,53 ммоль, 266,80 мкл) и бензилметантиол (63,42 мг, 510,59 мкмоль, 59,83 мкл) в атмосфере N₂. Смесь дегазировали N₂ (3х) и перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 10:1) с получением продукта 2-(6-бензилсульфанил-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазола (140 мг, 338,10 мкмоль, выход 66,22%, чистота 98,504%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,595 мин (способ 4); m/z 408,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 9,43 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,34-7,30 (м, 5H), 6,97 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,15 (с, 2H).

Получение промежуточного продукта 149.11

2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазол

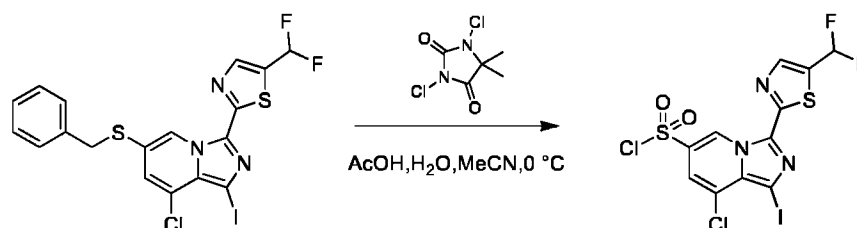


К раствору 2-(6-бензилсульфанил-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазола (74 мг, 181,42 мкмоль) в MeCN (3 мл) добавляли NIS (40,82 мг, 181,42 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, затем AcOH (32,68 мг, 544,27 мкмоль, 31,13 мкл) добавляли при 25 °С, а смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазола использовали на следующей стадии без очистки.

RT 0,766 мин (способ 3); m/z 533,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 149.12

8-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид



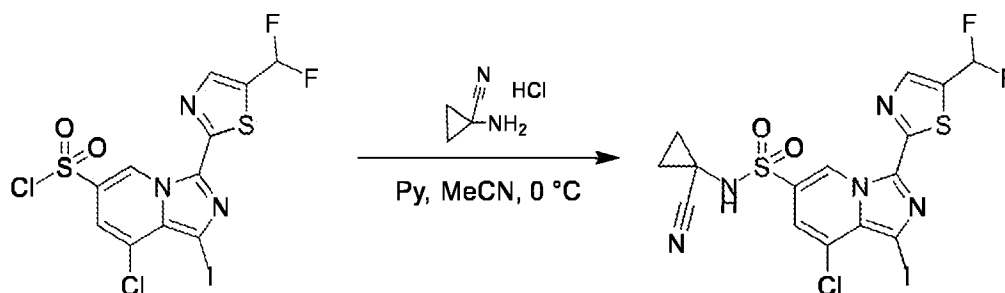
При 0 °С к предыдущей суспензии 2-(6-(бензилтио)-8-хлор-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазола (78 мг, 146,13 мкмоль, теоретическое количество) в MeCN (3 мл) последовательно добавляли AcOH (17,55 мг, 292,25 мкмоль, 16,71 мкл), H₂O (5,27 мг, 292,25 мкмоль, 5,27 мкл) и 1,3-дихлор-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (57,58 мг, 292,25 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-

а]пиридин-6-сульфонилхлорида (74,35 мг, теоретический выход) непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

RT 0,684 мин (способ 3); m/z 509,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺);

Получение примера 149

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

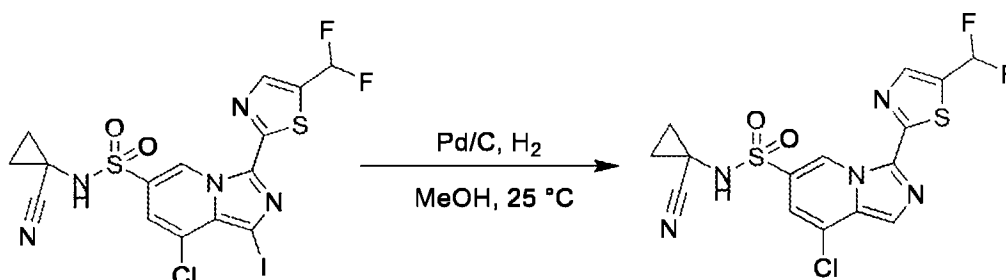


К раствору 1-аминоциклопропан-1-карбонитрила (51,98 мг, 438,38 мкмоль, соль HCl) в пиридине (2,94 г, 37,17 ммоль, 3 мл) по каплям добавляли реакционную смесь, содержащую 8-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (74,35 мг, неочищенный, теоретическая масса) при 0 °C в течение 3 мин. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл; 3x). Органические слои отделяли, объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением продукта 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]-1-иод-имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (64 мг, 97,79 мкмоль, выход 66,92%, чистота 84,915%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,611 мин (способ 4); m/z 555,8 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 10,37 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,32-7,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,13-6,85 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,27-1,24 (м, 2H).

Получение примера 150

8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

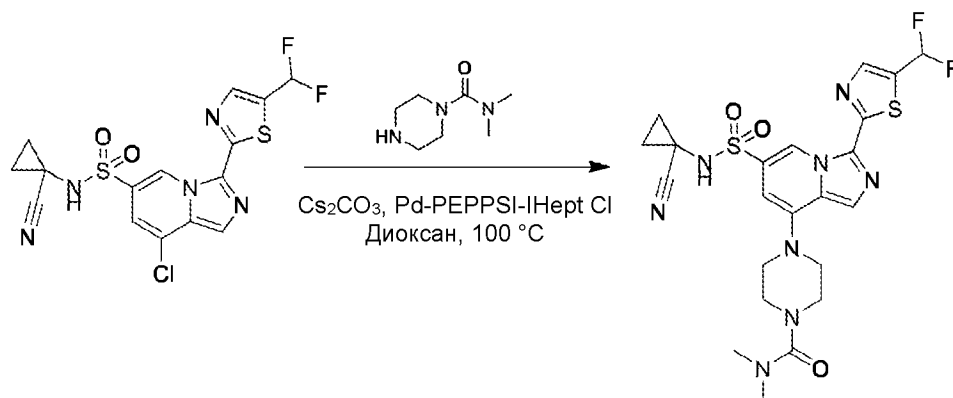


К раствору 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]-1-иод-имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 89,97 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (50,00 мг, 46,98 мкмоль, чистота 10%). Реакционную смесь дегазировали H₂ (баллон, 15 фунтов на кв. дюйм, 3х) и перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали, промывали MeOH (3 мл; 2х), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (26 мг, 28,43 мкмоль, выход 31,60%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,558 мин (способ 3); m/z 430,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺);

Получение примера 151

4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

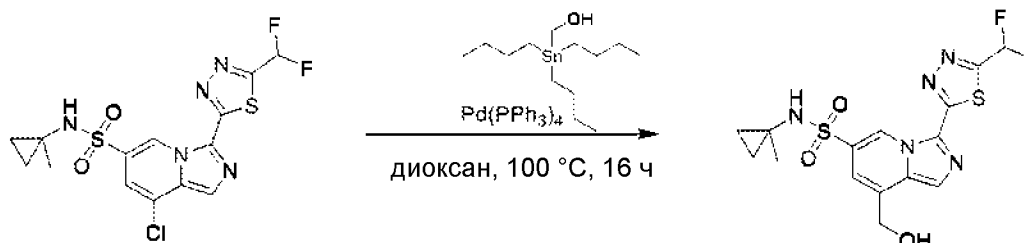


К раствору N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (10,97 мг, 69,79 мкмоль) и 8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 34,90 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (22,74 мг, 69,79 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (1,70 мг, 1,74 мкмоль) в атмосфере N₂, а смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 0:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (4,98 мг, 8,16 мкмоль, выход 23,38%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,552 мин (способ 3); m/z 551,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,67 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,50 (т, J = 54,8 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,38-3,36 (м, 4H), 3,35- 3,30 (м, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,33-1,26 (м, 2H), 1,25-1,18 (м, 2H).

Получение примера 152

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(гидроксиметил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

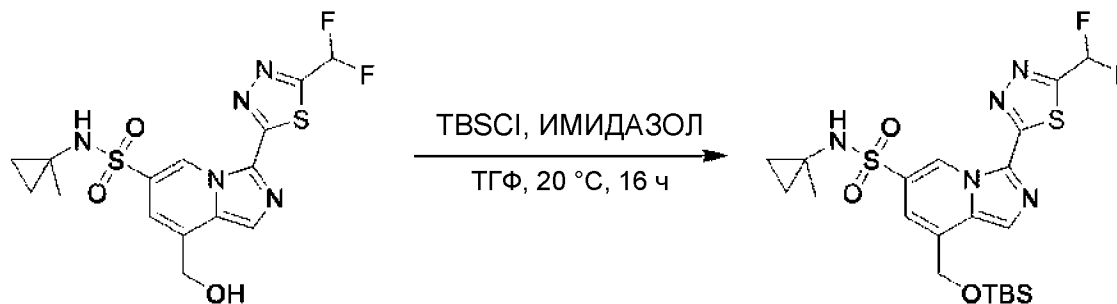


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 47,64 мкмоль) и (трибутилстаннил)метанола (152,95 мг, 476,35 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (5,50 мг, 4,76 мкмоль). Смесь дегазировали N₂ (3х) и перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток вначале очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 0:1), затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 30%–50%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(гидроксиметил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин- 6-сульфонамида (20 мг, 28,89 мкмоль, выход 60,64%, чистота 60%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,443 мин (способ 1); m/z 415,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение промежуточного продукта 152.1

8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



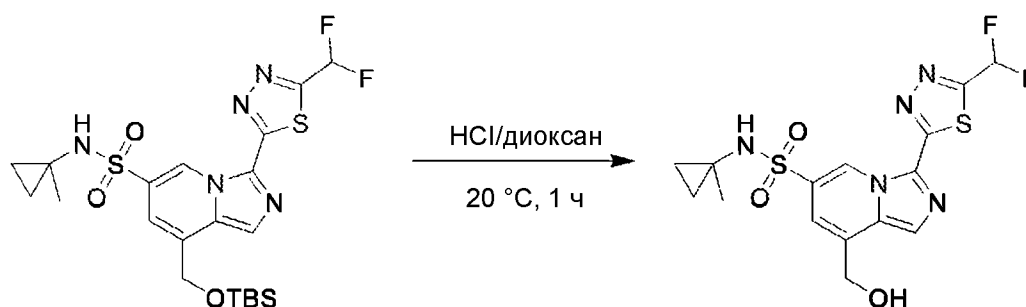
К раствору 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(гидроксиметил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 21,66 мкмоль, чистота

60%) и TBSCl (6,53 мг, 43,33 мкмоль, 5,31 мкл) в ТГФ (1 мл) добавляли имидазол (2,95 мг, 43,33 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, затем разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (30 мл; 3х). Органический слой собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 5:1) с получением продукта 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 21,24 мкмоль, выход 98,04%, чистота 75%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,631 мин (способ 1); m/z 530,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Альтернативное получение примера 152

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(гидроксиметил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

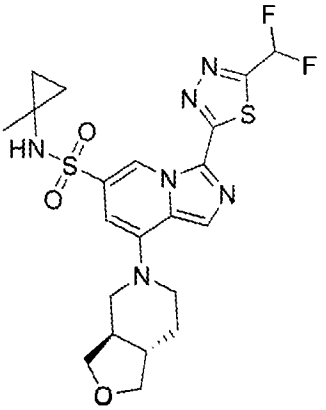
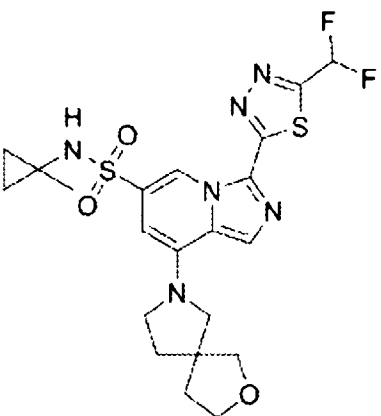


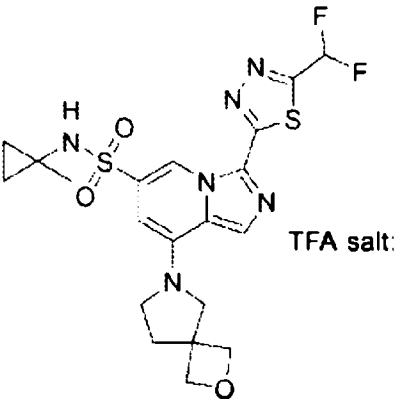
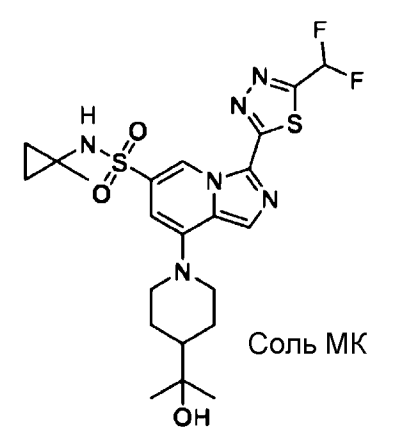
Раствор 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 28,32 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 3,00 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который растирали с MeOH (0,5 мл) при 20 °С в течение 1 ч. После фильтрации фильтр-прессную лепешку собирали, сушили под вакуумом с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(гидроксиметил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (8,14 мг, 18,24 мкмоль, выход 64,42%, чистота 93,1%) в виде желтого твердого вещества.

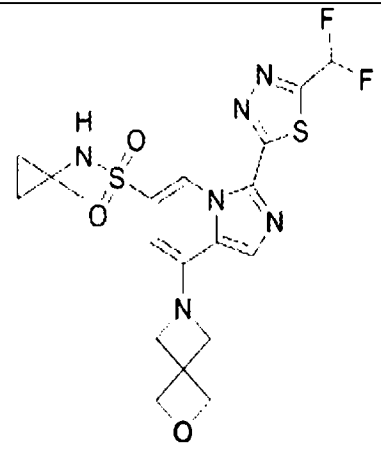
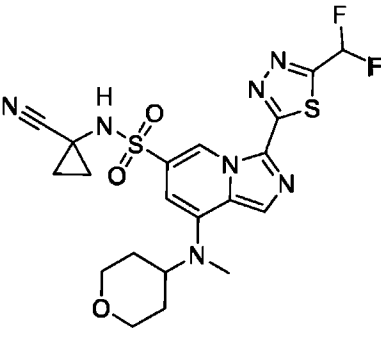
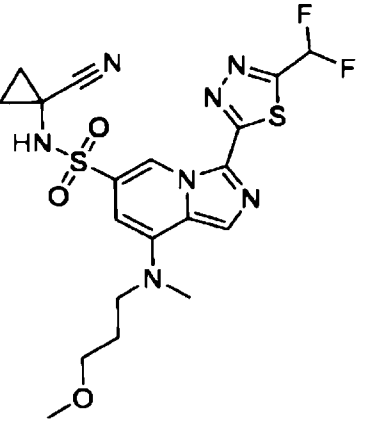
RT 0,405 мин (способ 1); m/z 416,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,82 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (т, *J* = 53,4 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 5,80 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,85 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 1,19 (с, 3H), 0,70 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 0,46 (дд, *J* = 6,4 Гц, 4,8 Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 153

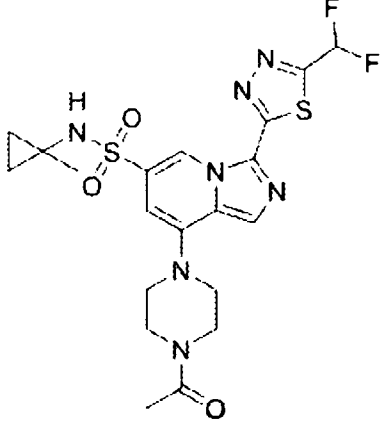
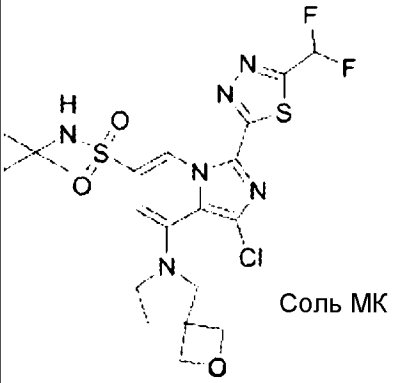
3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

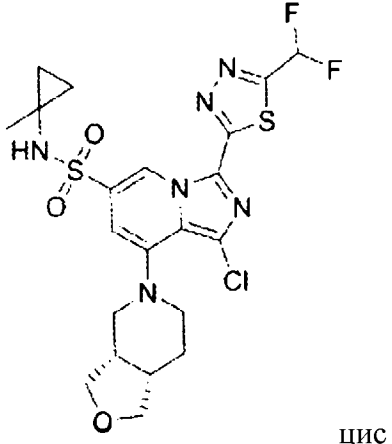
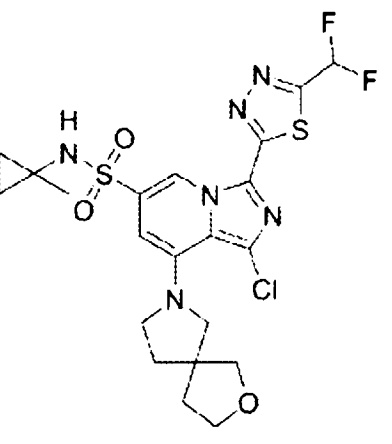
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
154	 <p>транс (следует понимать, что присутствуют соединение, представленное в формуле, и его энантиомер)</p>	35,39%	Методика 1	RT 0,472 мин m/z 511,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,53 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67 (т, J = 52,8 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 3,88-3,78 (м, 2H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,54-3,41 (м, 2H), 3,35-3,33 (м, 2H), 2,63-2,59 (м, 1H), 2,45-2,43 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 0,73-0,70 (м, 2H), 0,46-0,44 (м, 2H)
155		16,91%	Методика 1	RT 0,469 мин m/z 510,9 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,38 (с, 1H), 8,33 (шир. с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,67 (т, J = 53,4 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,85 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,73-3,65 (м, 4H), 2,10-2,04 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,18 (с, 3H), 0,74 (дд, J = 6,0 Гц, 4,8 Гц, 2H), 0,44 (дд, J = 6,4 Гц, 4,4 Гц, 2H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
156	 <p>TFA salt:</p>	39,4%	Методика 1	RT 0,861 мин (способ 1), m/z 497,8(M+ H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,38 (с,1H), 8,33 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,65 (т, J= 53,2 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,67 (д, J= 6,0 Гц, 2H), 4,57 (д, J= 6,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,68 (т, J= 7,2 Гц, 2H), 2,35 (т, J= 6,8 Гц, 2H), 1,19 (с, 3H), 0,73 (т, J= 5,6 Гц, 2H), 0,47-0,42 (м,2H).
157	 <p>Соль МК</p>	7,16%	Методика 1	RT 0,474 мин (способ 1), m/z 527,0(M+ H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,56 (с,1H), 8,38 (шир. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67 (т, J= 53,2 Гц, 1H), 6,66 (с,1H), 4,18 (шир. с, 1H), 3,84 (д, J= 12,0 Гц, 2H), 2,83 (т, J= 11,2 Гц, 2H), 1,87 (д, J= 5,2 Гц, 2H), 1,53 (д, J= 5,2 Гц, 2H), 1,50- 1,48 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,10 (с, 6H), 0,72 (с, 2H), 0,44 (с, 2H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
158		7,64%	Методика 1	RT 0,443 мин m/z 483,0(M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,36 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67(т, J= 52,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,78 (с, 4H), 4,45 (с, 4H), 1,17 (с, 3H), 0,71 (т, J= 6,8 Гц, 2H), 0,46-0,42 (м, 2H)
159		20,44% F	Методика 1	RT 0,369 мин m/z 510,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,58 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68 (т, J= 52,0 1H), 6,56 (с, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,44-3,41 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,74 -1,71 (м, 2H), 1,44-1,43 (м, 2H), 1,38-1,37 (м, 2H).
160		13,86%	Методика 1	RT 0,440 мин m/z 498,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,55 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,68 (т, J= 52,0 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,63 (т, J= 7,6 Гц, 1H), 3,41 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,49-1,45 (м,

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					2H), 1,39-1,35 (м, 2H).
161		8,26%	Методика 1	RT 0,439 мин (способ 1); m/z 496,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,34 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,67 (т, J = 52,0, 1H), 6,99 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,96 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,48 (т, J = 12,0, 2H), 2,02 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,39-1,32 (м, 2H).

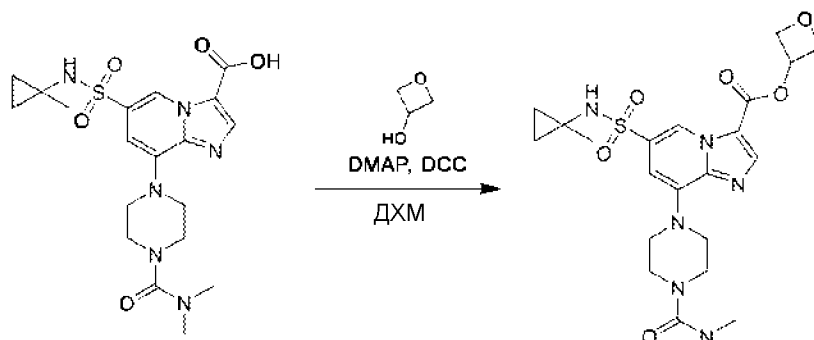
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
162		23,39%	Методика 1	RT 0,438 мин (способ 1); m/z 512,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,60 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,68 (т, J = 53,2, 1H), 6,69 (с, 1H), 3,71 (с, 4H), 3,28 (с, 4H), 2,08 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,72 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,45 (т, J = 6,0 Гц, 2H).
163	 <p>Соль МК</p>	14,02%	Методика 1	RT 0,490 мин (способ 1); m/z 531,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,55 (с, 1H), 8,46 (шир. с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,68 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,63 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,34 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,29 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,74 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,46 (д, J = 5,2 Гц, 2H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
164	 <p>цис (оба энантиомеров присутствуют)</p>	3,23%	Методика 1	RT 0,506 мин m/z 544,9 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,70 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,84-3,79 (м, 2H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,63-2,60 (м, 2H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 0,77-0,71 (м, 2H), 0,48-0,45 (м, 2H).
165		19,00%	Методика 1	RT 0,512 мин m/z 545,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,54 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,68 (т, J = 53,4 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,50 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,44-3,35 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,74 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 0,46 (т, J = 6,0 Гц, 2H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
166		4,93%	Методика 1	RT 0,596 мин m/z 560,9 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 9,59 (д, (способ 1); <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,48 (шир. д, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,72-2,68 (м, 2H), 1,91 (шир. д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 1,73 (шир. д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 1,64- 1,56 (м, 2H), 1,55 (шир. д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,10 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 0,74-0,72 (м, 2H), 0,47-0,44 (м, 2H).

Получение примера 168

оксетан-3-ил 8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



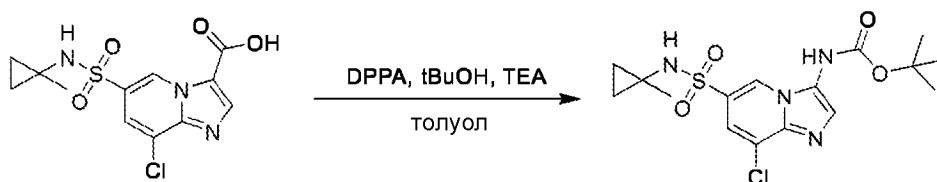
Раствор 8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 22,20 мкмоль), оксетан-3-

ола (1,97 мг, 26,64 мкмоль), DMAP (542,35 мкг, 4,44 мкмоль) и DCC (5,50 мг, 26,64 мкмоль, 5,39 мкл) в ДХМ (0,5 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Раствор гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл; 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 10 ммоль NH₄HCO₃ в воде, В: MeCN; В%: 25%–55%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта оксетан-3-ил 8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (0,9 мг, 1,71 мкмоль, выход 7,68%, чистота 96%) в виде желтой смолы.

RT 0,769 мин (**способ 1**); **m/z** 507,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 9,46 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,76-5,69 (м, 1H), 5,04-5,00 (м, 2H), 4,85-4,81 (м, 2H), 3,62-3,60 (м, 4H), 3,53- 3,51 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,31 (с, 3H), 0,86-0,83 (м, 2H), 0,57-0,54 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 169.1

трет-бутил-(8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбамат



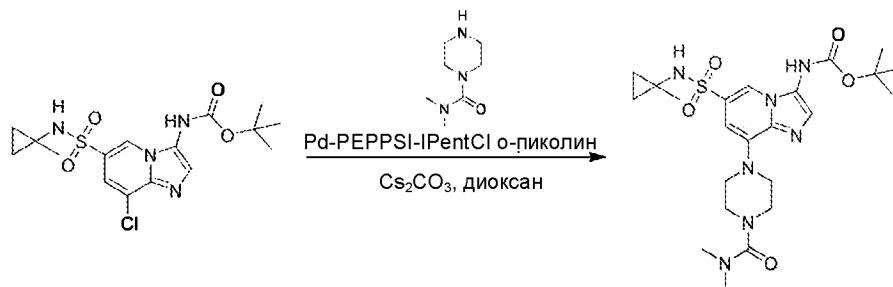
К раствору 8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (280 мг, 849,11 мкмоль) в t-BuOH (2,33 г, 31,37 ммоль, 3 мл) и толуоле (3 мл) добавляли TEA (214,80 мг, 2,12 ммоль, 295,46 мкл) с последующим добавлением DPPA (467,35 мг, 1,70 ммоль, 367,99 мкл). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ (3х), а смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь выливали в NaHCO₃ (водн., насыщ., 10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл, 3х). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, градиент элюента 20-50% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением содержащего примеси продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 34%–64%; 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта трет-бутил-(8-хлор-6-(N-(1-

метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбамата (75 мг, 187,09 мкмоль, выход 22,03%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,768 мин (**способ 1**); m/z 401,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,90 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,12 (с, 3H), 0,64-0,73 (м, 2H), 0,41- 0,50 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 169.2

трет-бутил-(8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбамат

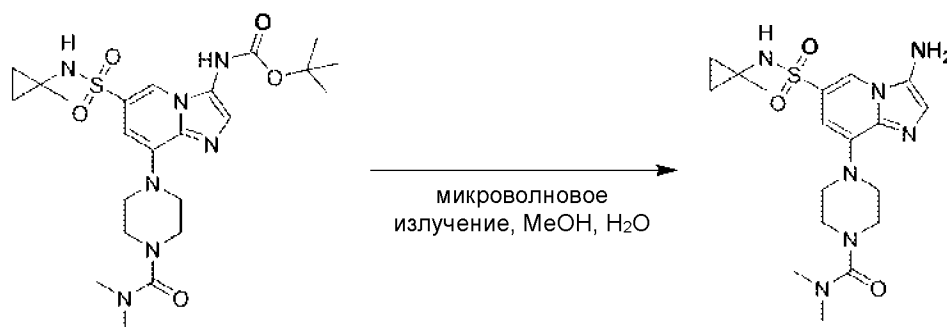


К раствору трет-бутил-(8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбамата (75 мг, 187,09 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (121,91 мг, 374,18 мкмоль), N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (58,83 мг, 374,18 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (8,05 мг, 9,35 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали, продували N₂ (3х), а затем перемешивали при 100 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл, 3х). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 34%–64%; 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта трет-бутил-(8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбамата (20 мг, 36,52 мкмоль, выход 19,52%, чистота 95,26%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,839 мин (**способ 1**); m/z 522,3 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDC₃, 400 МГц): 8,21 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,25 (шир., 1H), 4,93 (с, 1H), 3,70-3,58 (м, 4H), 3,57-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,56 (с, 9H), 1,30 (с, 3H), 0,85 (т, $J=6$ Гц, 2H), 0,85 (т, $J=6$ Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 169.3

4-(3-амино-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

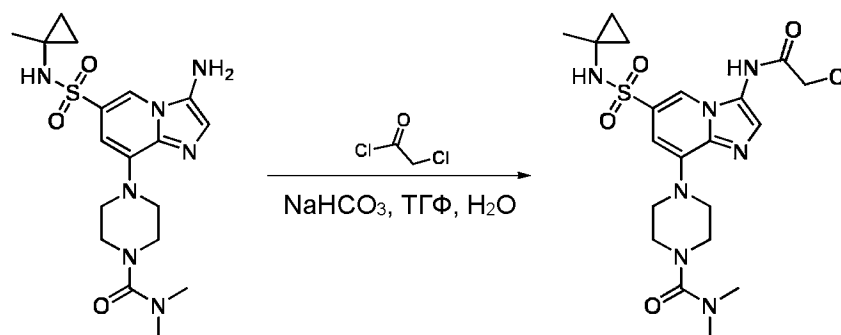


Смесь трет-бутил-(8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)карбамата (8 мг, 15,34 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе, а реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 6%–36%; 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-амино-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (0,85 мг, 2,02 мкмоль, выход 13,15%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,616 мин (способ 1); m/z 422,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,36 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 3,68-3,57 (м, 4H), 3,57-3,46 (м, 4H), 3,18-3,41 (м, 2H), 2,88 (с, 6H), 1,30 (с, 3H), 0,84 (т, J=5,6 Гц, 2H), 0,53 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Получение примера 169

4-(3-(2-хлорацетиламино)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида



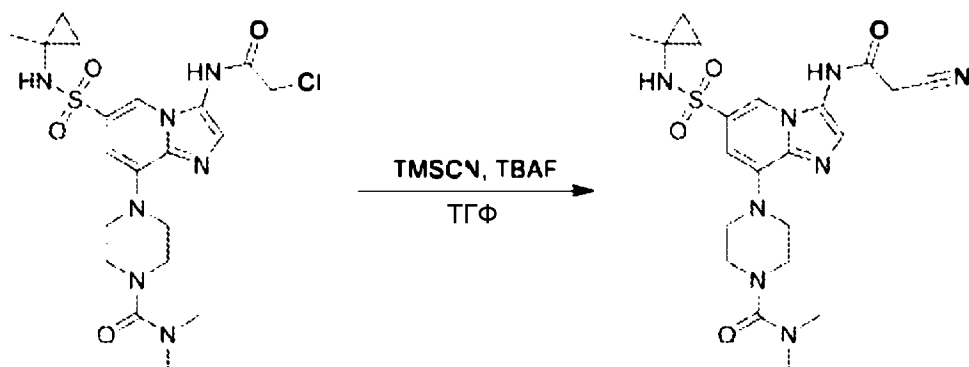
К раствору 4-[3-амино-6-[(1-метилциклопропил)сульфамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-N,N-диметил-пиперазин-1-карбоксамида (10 мг, 0,0237 ммоль) и NaHCO₃ (10 мг, 0,119 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (4,0 мг, 0,0356 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч и выливали в воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл, 3х). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 21%–51%; 10 мин) с получением продукта 4-(3-(2-хлорацетиамидо)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (11 мг, 0,0218 ммоль, выход 91,99%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,709 мин (**способ 1**); **m/z** 498,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 8,37 (шир., 1H), 8,08 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,55-3,45 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 1,30 (с, 3H), 0,84 (с, 2H), 0,55 (с, 2H).

Получение примера 170

4-(3-(2-цианоацетиамидо)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

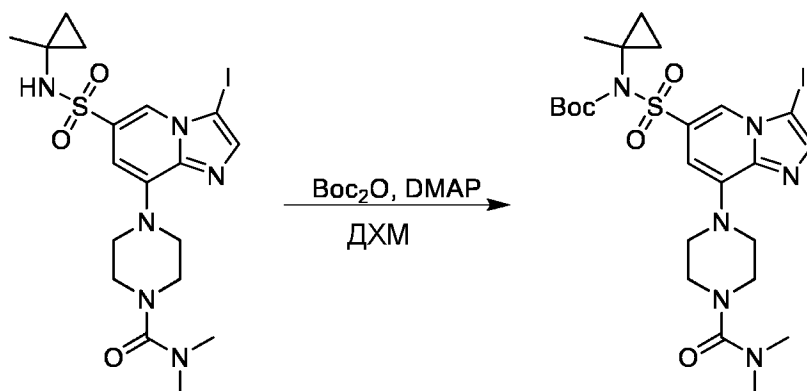


К раствору 4-(3-(2-хлорацетиамидо)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (9,0 мг, 0,0181 ммоль) и триметилсиллформонитрила (5,4 мг, 0,0542 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли ТВАФ (0,054 мл, 0,0542 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, затем выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл, 3х). Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 17%–47%; 10 мин) с получением продукта 4-(3-(2-цианоацетиамидо)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (2,4 мг, 0,00475 ммоль, выход 26,26%, чистота 96,2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,765 мин (**способ 1**); **m/z** 489,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,23 (шир. с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,55-3,40 (м, 8H), 2,89 (с, 6H), 1,26 (с, 3H), 0,83 (т, J=5,6 Гц, 2H), 0,52 (т, J=5,2 Гц, 2H).

Получение промежуточного продукта 171.1

трет-бутил-N-[8-[4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил]-3-иод-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]сульфонил-N-(1-метилциклопропил)карбамат



К смеси 4-(3-иод-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (2,1 г, 3,94 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2$ (1,29 г, 5,92 ммоль, 1,36 мл) и DMAP (96,38 мг, 788,88 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge C18 150* 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% NH_4HCO_3 в воде, В: MeCN; В%: 48%–68%; 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (1,1 г, 1,74 ммоль, выход 44,00%, чистота 99,8%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,807 мин (**способ 1**); **m/z** 633,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): 8,35 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,62-3,50 (м, 4H), 3,30 (с, 4H), 2,78 (с, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,28 (с, 9H), 1,01-0,96 (м, 4H).

Получение промежуточного продукта 171.2

трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(1-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат

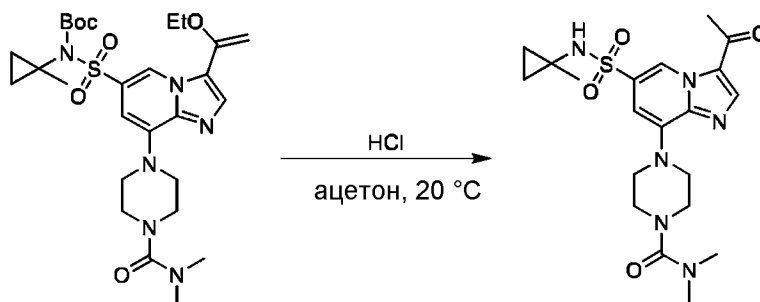
Смесь трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (20 мг, 31,62 мкмоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (13,70 мг, 37,94 мкмоль, 12,81 мкл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,65 мг, 3,16 мкмоль) в сухом толуоле (0,5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(1-

этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (18 мг, 31,21 мкмоль, выход 98,71%) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

RT 0,662 мин (Способ 5); m/z 577,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 171

4-(3-ацетил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

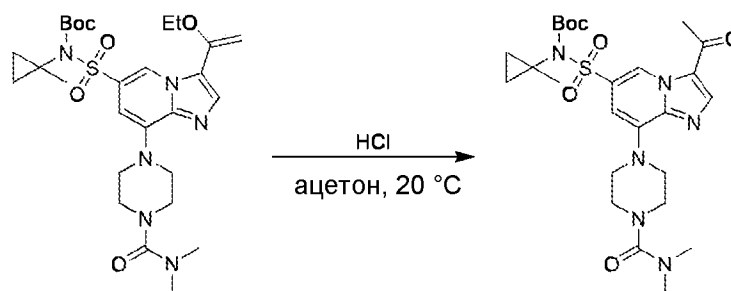


К раствору трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(1-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (18 мг, 31,21 мкмоль) в ацетоне (0,5 мл) добавляли HCl (12 N, 13,00 мкл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч, затем разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 30%–60%, 7 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-ацетил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (3,61 мг, 7,63 мкмоль, выход 24,44%, чистота 94,77%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,820 мин (способ 1); m/z 449,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 9,83 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 7,01 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 5,05 (с, 1 H), 3,57-3,66 (м, 4 H), 3,49-3,57 (м, 4 H), 2,90 (с, 6 H), 2,64 (с, 3 H), 1,33 (с, 3 H), 0,81-0,92 (м, 2 H), 0,53-0,61 (м, 2 H).

Получение промежуточного продукта 172.1

трет-бутил-((3-ацетил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат

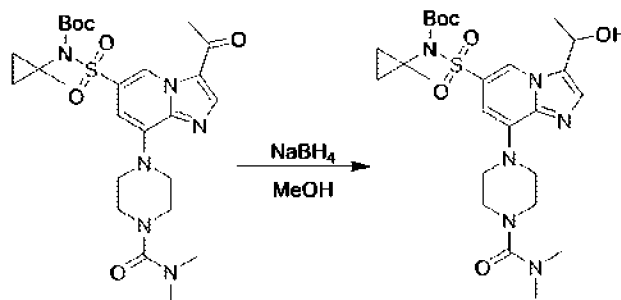


К раствору трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(1-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (50 мг, 86,70 мкмоль) в ацетоне (0,5 мл) добавляли HCl (1 N, 433,50 мкл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, затем разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/ MeOH = 10/1) с получением продукта трет-бутил-((3-ацетил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (40 мг, 72,91 мкмоль, выход 84,09%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,846 мин (способ 1); m/z 549,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 172.2

трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат

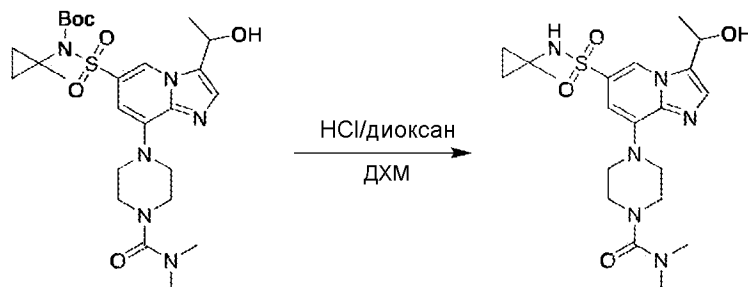


К раствору трет-бутил-((3-ацетил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (30 мг, 54,68 мкмоль) в ТГФ (0,2 мл) и MeOH (0,2 мл) добавляли NaBH₄ (10,34 мг, 273,40 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, затем разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением продукта трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (30 мг, 54,48 мкмоль, выход 99,63%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,581 мин (Способ 5); m/z 551,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 172

4-(3-(1-гидроксиэтил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

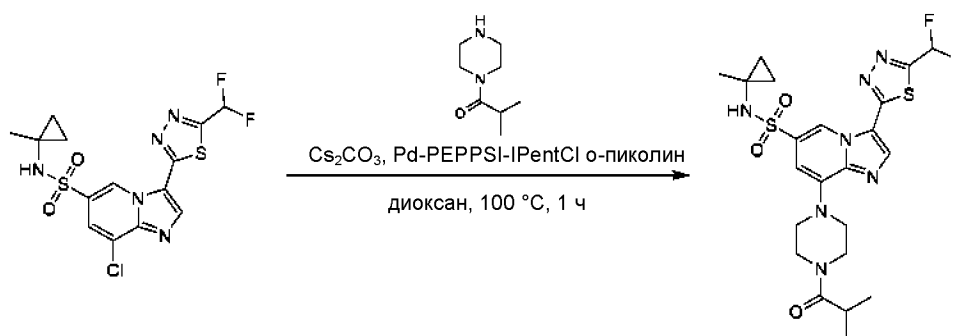


К раствору трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (8 мг, 14,53 мкмоль) в ДХМ (0,3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 240,00 мкл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, затем разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 12%–42%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(1-гидроксиэтил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (1,93 мг, 4,16 мкмоль, выход 28,64%, чистота 97,131%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,705 мин (способ 1); m/z 451,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 8,65 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 6,68 (с, 1 H), 5,20-5,27 (м, 1 H), 4,97 (с, 1 H), 3,53-3,63 (м, 4 H), 3,46-3,53 (м, 5 H), 2,88 (с, 6 H), 1,80 (д, J = 6,4 Гц, 3 H), 1,30 (с, 3 H), 0,81-0,88 (м, 2 H), 0,50-0,56 (м, 2 H).

Получение примера 173

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

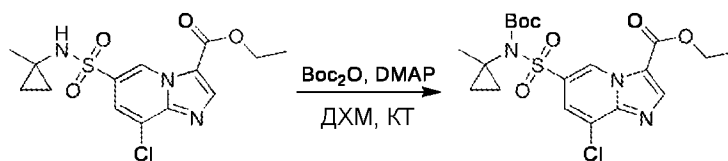


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-он (17 мг, 0,107 ммоль), CS_2CO_3 (47 мг, 0,143 ммоль) при комнатной температуре. Затем к данному раствору добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (3,5 мг, 0,00357 ммоль) в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч вне перчаточного бокса в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (3,0 мг, 0,00553 ммоль, выход 7,74%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,619 мин (Способ 5); m/z 540,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 9,92 (с, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 6,96-7,24 (м, 2 H), 5,11 (с, 1 H), 3,93 (с, 2 H), 3,82 (с, 2 H), 3,67 (с, 2 H), 3,59 (с, 2 H), 2,84- 2,91 (м, 1 H), 1,37 (с, 3 H), 1,19 (д, $J = 6,8$ Гц, 6 H), 0,89-0,94 (м, 2 H), 0,57-0,62 (м, 2 H).

Получение промежуточного продукта 174.1

Этил-6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

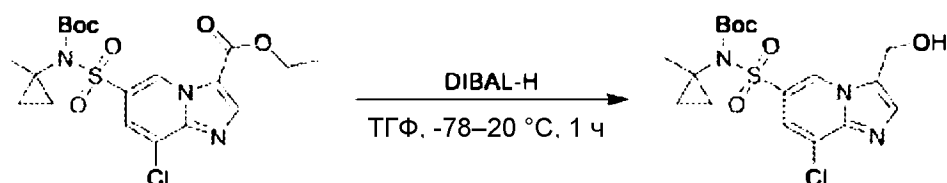


К раствору этил-8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (120 мг, 0,335 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли Boc_2O (95 мг, 0,436 ммоль) и DMAP (8,2 мг, 0,0671 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, затем разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением продукта этил-6-(N-(трет- 302 бутоксикарбонил)-N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (120 мг, 0,262 ммоль, выход 78,14%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,994 мин (способ 1); m/z 458,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 174.2

трет-бутил-((8-хлор-3-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат

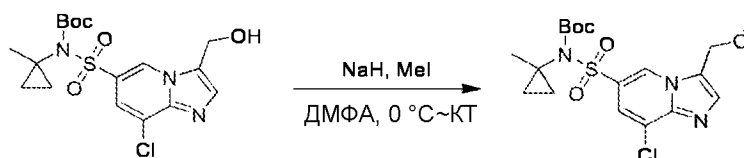


К раствору этил-6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (130 мг, 0,284 ммоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли DIBAL-H в ТГФ (1 М, 1,1 мл, 1,14 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь медленно нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SeraFlash®, элюент 0-50% этилацетат/петролейный эфир при 60 мл/мин) с получением продукта трет-бутил-((8-хлор-3-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (80 мг, 0,192 ммоль, выход 67,76%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,592 мин (**Способ 5**); m/z 416,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение промежуточного продукта 174.3

трет-бутил-((8-хлор-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат



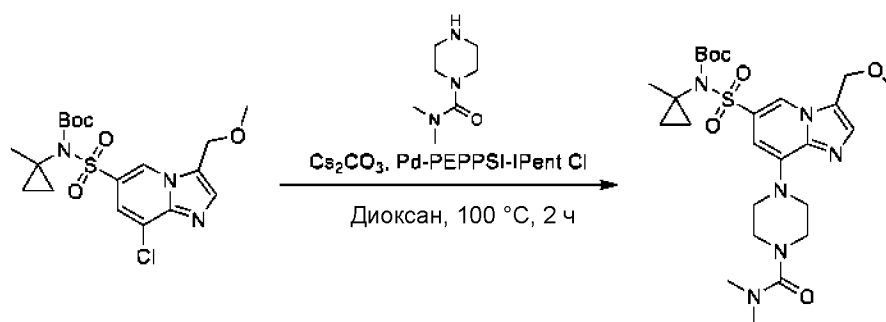
К смеси трет-бутил-((8-хлор-3-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (80 мг, 0,192 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли NaH (12 мг, 0,289 ммоль, чистота 60%) и MeI (0,036 мл, 0,577 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа, затем разбавляли NH₄Cl (водн. насыщ., 20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SeraFlash®, градиент элюента 0-20% EtOAc/петролейный эфир при

60 мл/мин) с получением продукта трет-бутил-((8-хлор-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (50 мг, 0,116 ммоль, выход 60,46%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,636 мин (**Способ 5**); m/z 430,2 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) 8,84 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,87 (с, 1 H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 4,89 (с, 2 H), 3,26 (с, 3 H), 1,50 (с, 3 H), 1,33 (с, 9 H), 0,87-1,13 (м, 4 H).

Получение промежуточного продукта 174.4

трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамат

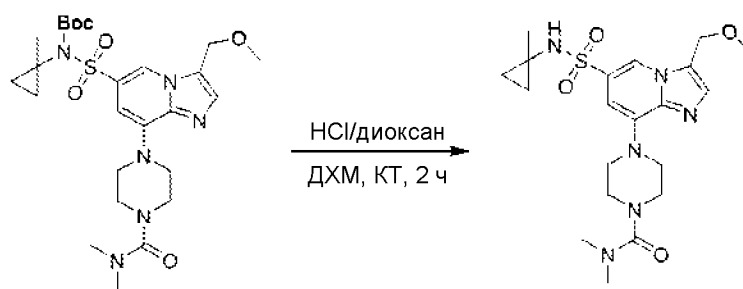


К раствору трет-бутил-((8-хлор-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (25 мг, 0,0582 ммоль) в диоксан (0,5 мл) добавляли N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (14 мг, 0,0872 ммоль), Cs₂CO₃ (38 мг, 0,116 ммоль) при комнатной температуре. Затем к данному раствору добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (2,8 мг, 0,00291 ммоль) в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч вне перчаточного бокса в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением продукта трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (30 мг, 0,0545 ммоль, выход 93,69 %).

RT 0,865 мин (способ 1); m/z 551,2 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 174

4-(3-(метоксиметил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфоамил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

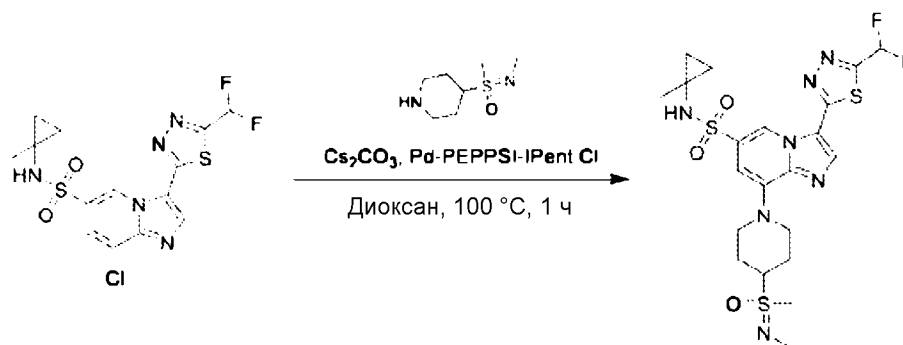


К смеси трет-бутил-((8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-3-(метоксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)сульфонил)(1-метилциклопропил)карбамата (30 мг, 0,0545 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 N, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 22%–52%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением 4-(3-(метоксиметил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида (3,8 мг, 0,00835 ммоль, выход 15,33%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

RT 0,506 мин (Способ 5); m/z 451,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 8,48 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 6,71 (с, 1 H), 4,99 (с, 1 H), 4,77 (с, 2 H), 3,56-3,65 (м, 4 H), 3,48-3,56 (м, 4 H), 3,36 (с, 3 H), 2,89 (с, 6 H), 1,30 (с, 3 H), 0,82-0,88 (м, 2 H), 0,51-0,57 (м, 2 H).

Получение примера 175

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(N,S-диметилсульфинимидойл)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид



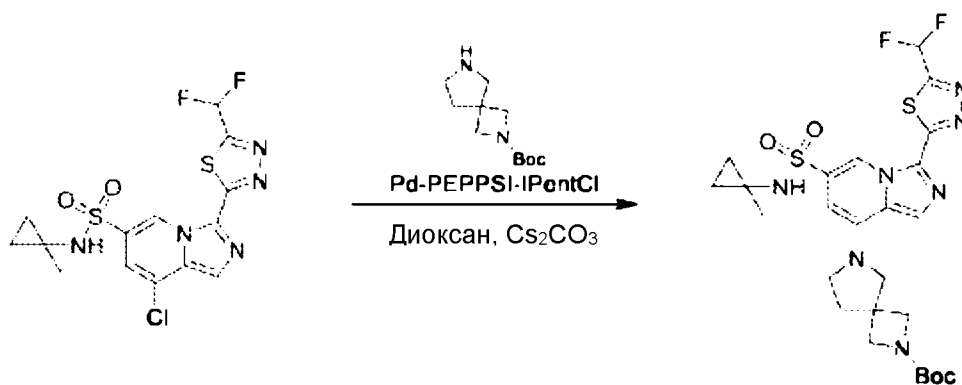
При комнатной температуре к раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли метил(метилимин)(пиперидин-4-ил)-А6-сульфанон (23 мг, 0,107 ммоль, соль HCl), CS₂CO₃ (70 мг, 0,214 ммоль). Затем к данной смеси добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (3,5 мг, 0,00357 ммоль) при комнатной температуре в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч вне

перчаточного бокса в атмосфере Ar₂. Реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc= 1/1) с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(N,S-диметилсульфонимидоил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида (2,2 мг, 0,00367 ммоль, выход 5,14%) в виде желтой смолы.

RT 0,765 мин (**способ 1**); **m/z** 560,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 9,83 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,11 (с, 1 H), 6,87-7,17 (м, 2 H), 5,08 (с, 1 H), 4,39-4,58 (м, 2 H), 3,10-3,22 (м, 1 H), 2,76-2,91 (м, 8 H), 2,26-2,40 (м, 2 H), 1,97-2,10 (м, 2 H), 1,29 (с, 3 H), 0,83-0,87 (м, 2 H), 0,49-0,56 (м, 2 H).

Получение примера 176а

трет-бутил-6-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

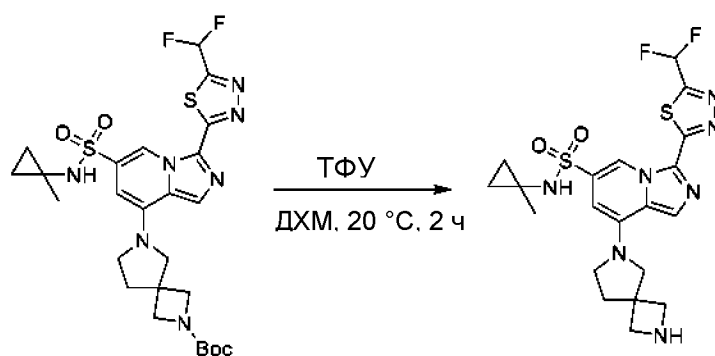


К раствору трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (63 мг, 0,298 ммоль) и 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,119 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли CS₂CO₃ (78 мг, 0,238 ммоль). Смесь дегазировали N₂ (3х), затем добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl и пиколин (12 мг, 0,0119 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и очищали препаративной ТСХ (**петroleumный эфир** /EtOAc = 2/1) с получением продукта трет-бутил-6-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (20 мг, 0,0336 ммоль, выход 28,19%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,524 мин (**способ 1**); **m/z** 596,4 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-d₆, 400 МГц) 9,38 (с, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 7,49-7,82 (м, 1 H), 6,13 (с, 1 H), 3,91-3,98 (м, 2 H), 3,82-3,90 (м, 4 H), 3,68 (т, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,22-2,30 (м, 2 H), 1,39 (с, 9 H), 1,19 (с, 3 H), 0,73 (м, 2 H), 0,39-0,50 (м, 2 H).

Получение примера 176

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

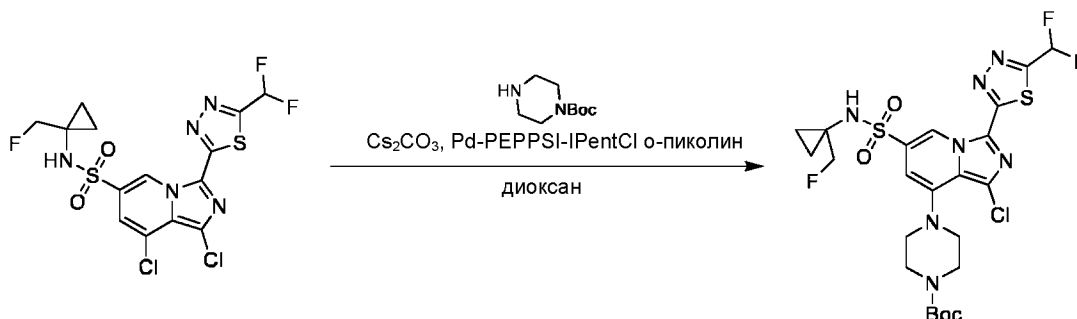


К раствору трет-бутил-6-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (20 мг, 0,0336 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,67 мл, 9,00 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с МТВЕ при 20 °С в течение 1 мин. Полученную суспензию некоторое время выдерживали, затем надосадочную жидкость сливали (3х). Твердое вещество собирали и сушили под вакуумом. Остаток растворяли в воде (10 мл) и непосредственно лиофилизировали с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (4,8 мг, 0,00713 ммоль, выход 21,25 %, соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,362 мин (**способ 1**); **m/z** 496,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) 9,41 (с, 1 H), 8,50-8,83 (м, 2 H), 8,38 (с, 1 H), 8,15 (с, 1 H), 7,51-7,84 (м, 1 H), 6,13 (с, 1 H), 4,09-4,17 (м, 2 H), 3,91-4,02 (м, 4 H), 3,67-3,76 (м, 2 H), 2,34 (м, 2 H), 1,20 (с, 3 H), 0,70-0,77 (м, 2 H), 0,43-0,49 (м, 2 H).

Получение примера 177а

трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(дифторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат



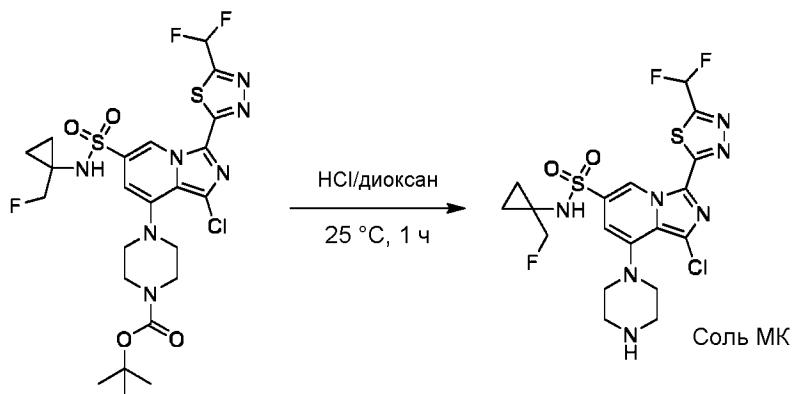
К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (25 мг, 52,93 мкмоль) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (23,58 мг, 105,87 мкмоль, соль HCl) в диоксане (1,5 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (2,57 мг, 2,65 мкмоль) и CS₂CO₃

(51,74 мг, 158,80 мкмоль), а смесь дегазировали N₂ (3х). Затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир / EtOAc = 2/1) с получением продукта трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 28,94 мкмоль, выход 54,66%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,549 мин (**Способ 5**); **m/z** 622,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) 9,67 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,76 (т, *J* = 52,8 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,29 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,67-3,65 (м, 4H), 3,15-3,12 (м, 4H), 1,51 (с, 9H), 0,96-0,90 (м, 2H), 0,86-0,83 (м, 2H).

Получение примера 177b

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

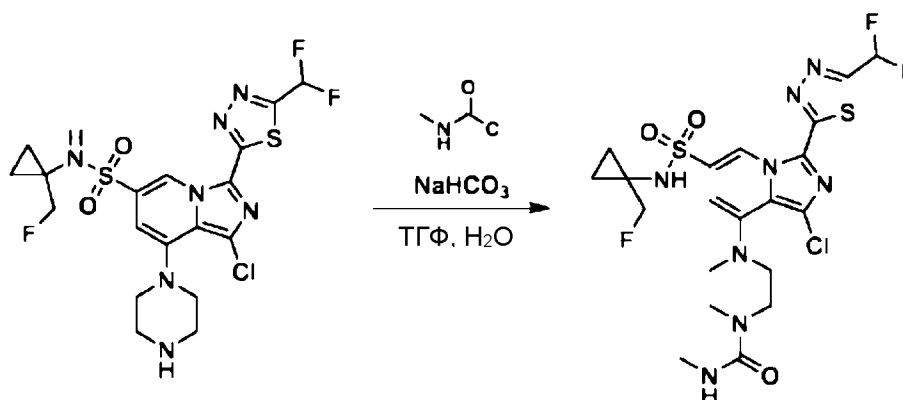


Смесь трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 48,23 мкмоль) в HCl/диоксане (1 мл, 4,00 ммоль, 4N) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (30 мг). 15 мг очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 15%–45%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (3,21 мг, 5,43 мкмоль, выход 25,51%, чистота 96%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,367 мин (**Способ 3**); **m/z** 522,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,59 (с, 1H), 8,91 (шир., 1H), 8,23 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 53,2, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,23 (т, *J* = 48,4, 2H), 3,75-3,02 (м, 4H), 3,02-2,96 (м, 4H), 0,90-0,85 (м, 2H), 0,81-0,76 (м, 2H).

Получение примера 177

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид

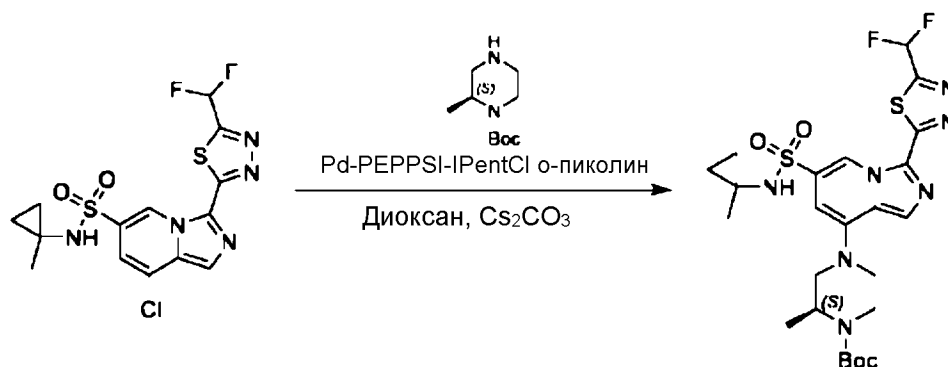


К смеси 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 28,74 мкмоль) в ТГФ (0,2 мл) и NaHCO_3 (водн., насыщ., 1,5 мл) добавляли метилкарбамоилхлорид (5,37 мг, 57,47 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин, затем разбавляли ДХМ (10 мл), промывали водой (5 мл; 3х) и отделяли. Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир : $\text{EtOAc} = 1/1$) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN ; В%: 37%–67%, 10 мин) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали растиранием с MeOH (0,5 мл, 20 °С, 5 мин). Твердое вещество собирали фильтрацией и растворяли в MeCN (1 мл). К раствору добавляли воду (15 мл) и лиофилизировали с получением продукта 4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид (6,04 мг, 10,36 мкмоль, выход 36,05%, чистота 99,3%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,452 мин (**Способ 5**); **m/z** 579,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР^+); **^1H ЯМР** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) 9,60 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,69 (т, $J = 52,8$ Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,59-6,57 (м, 1H), 4,22 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 3,62-3,52 (м, 4H), 3,14-2,99 (м, 4H), 2,61 (д, $J = 4,4$ Гц, 3H), 0,90-0,84 (м, 2H), 0,81-0,75 (м, 2H).

Получение примера 178а

(S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

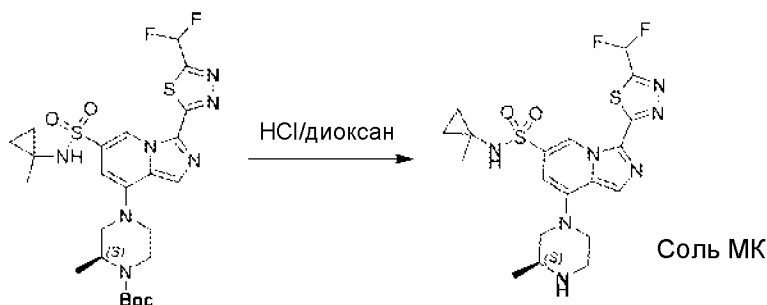


Смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (100 мг, 0,238 ммоль), трет-бутил-(S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (191 мг, 0,953 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколина (23 мг, 0,0238 ммоль), CS_2CO_3 (233 мг, 0,715 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали и продували N_2 (3х). Смесь перемешивали при 95 °С в течение 4 ч в атмосфере N_2 , охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 2/1) с получением продукта (S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 0,105 ммоль, выход 43,95%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,537 мин (Способ 5); m/z 528,2 (M-56+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,87 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,09 (т, J = 54 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,07 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,62-3,34 (м, 2H), 3,37 (т, J = 12,8 Гц, 1H), 3,08-2,94 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,47 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 0,94 (с, 2H), 0,61 (с, 2H).

Получение примера 178

(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



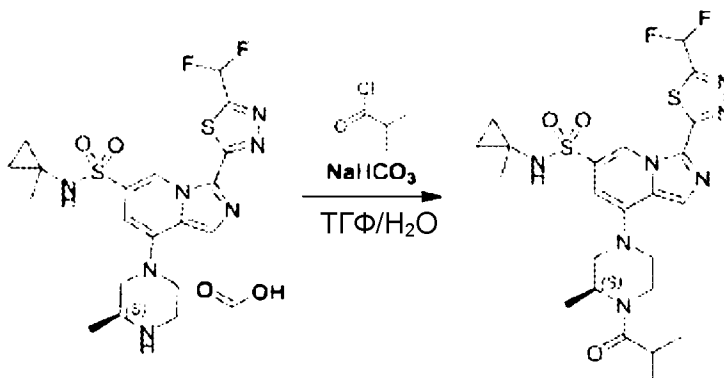
Раствор (S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,0857 ммоль) в HCl/ диоксане (2,0 мл, 0,0857 ммоль, 4 N) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. После концентрирования при пониженном давлении, неочищенный продукт растирали с MeOH (0,5 мл) при 20 °С в течение 5 мин. Твердое вещество собирали

фильтрацией и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 18%–48%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (35 мг, 0,0661 ммоль, выход 77,15%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,358 мин (Способ 3); m/z 484,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,87 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,09 (т, J = 54 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,44-5,38 (м, 1H), 3,66 (т, J = 15,2 Гц, 2H), 3,10-3,25 (м, 3H), 3,12 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 2,83 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,32 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,95-0,92 (м, 2H), 0,61-0,58 (м, 2H).

Получение примера 179

(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

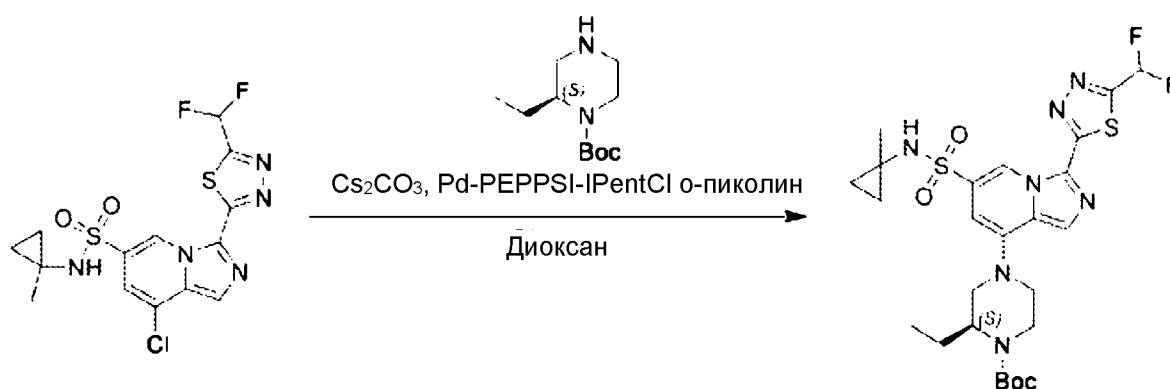


К раствору (S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (20 мг, 0,0378 ммоль, соль МК) в ТГФ (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (25 мг, 0,302 ммоль) и 2-метилпропаноилхлорид (8,0 мг, 0,0755 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (25 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 44%–74%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (3,1 мг, 0,00558 ммоль, выход 14,77 %) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,487 мин (**Способ 3**); **m/z** 554,4 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,09 (т, *J* = 54 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 5,06-486 (м, 0,5H), 4,78-4,56 (м, 0,5H), 4,47- 4,21 (м, 0,5H), 4,07-3,83 (м, 0,5H), 3,62-3,75 (м, 2,5H), 3,16-3,32 (м, 0,5H), 2,90-3,11 (м, 2H), 2,77- 2,88 (м, 1H), 1,49 (шир. д, *J* = 7,60 Гц, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,21 (шир. д, *J* = 6,64 Гц, 7H), 0,94 (шир. с, 2H), 0,61 (с, 2H).

Получение примера 180а

(S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат

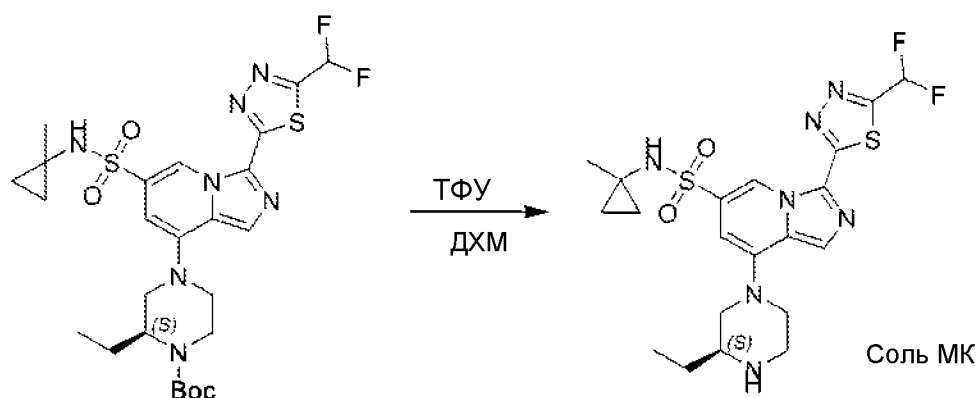


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-этилпиперазин-1-карбоксилат (31 мг, 0,143 ммоль), Cs₂CO₃ (70 мг, 0,214 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (7,0 мг, 0,00715 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ (3х), перемешивали при 98 °С в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 1:1) с получением продукта (S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (25 мг, 0,0387 ммоль, выход 54,14%, чистота 92,4%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,597 мин (**Способ 4**); **m/z** 620,2 (M+Na)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,87 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,08 (т, *J* = 54,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,30-4,14 (м, 2H), 3,70-3,49 (м, 2H), 3,38-3,19 (м, 1H), 3,11-2,88 (м, 2H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 1,00 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,96-0,90 (м, 2H), 0,64-0,57 (м, 2H).

Получение примера 180

(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-этилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

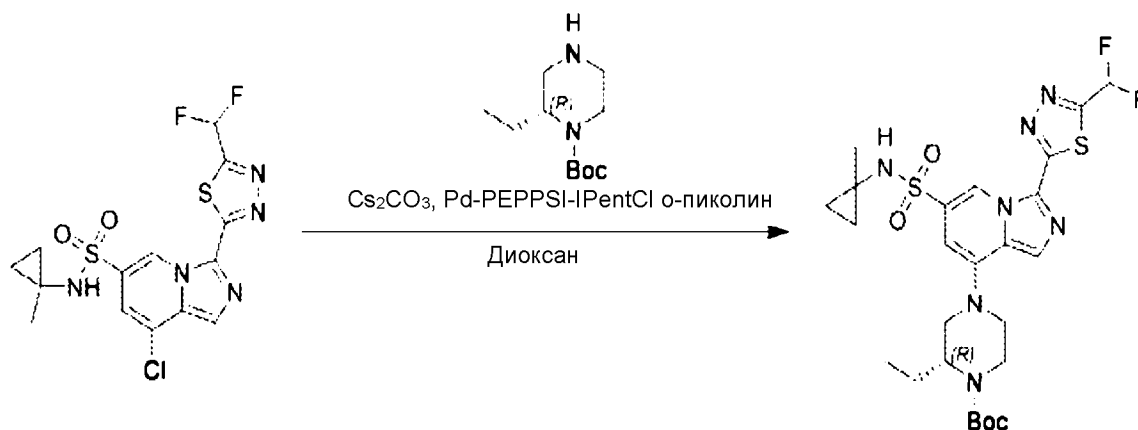


Раствор (S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (25 мг, 0,0402 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и ТФУ (0,1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 12%–42%, 15 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-этилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (9,4 мг, 0,0168 ммоль, выход 41,79%, чистота 97,8%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,366 мин (**способ 4**); **m/z** 498,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,58 (с, 1H), 8,43 (шир., 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,67 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,11- 3,04 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,54-2,56 (м, 1H), 1,46-1,42 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 0,96 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 0,77-0,67 (м, 2H), 0,47-0,42 (м, 2H).

Получение примера 181a

(R)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат

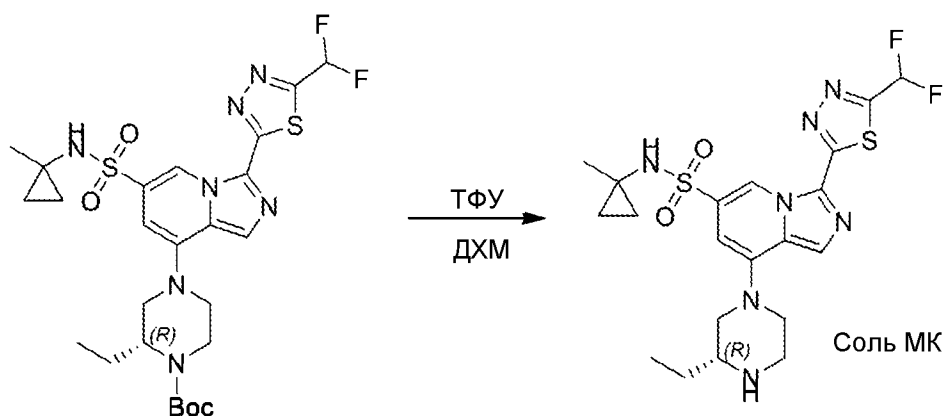


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли (R)-трет-бутил-2-этилпиперазин-1-карбоксилат (31 мг, 0,143 ммоль), CS_2CO_3 (70 мг, 0,214 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (7,0 мг, 0,00715 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 (3х), затем перемешивали при 98 °С в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 1:1) с получением продукта (R)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,0333 ммоль, выход 46,56%, чистота 99,4%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,591 мин (способ 4), m/z 620,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 9,87 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,28-4,14 (м, 2H), 3,70-3,49 (м, 2H), 3,38-3,19 (м, 1H), 3,11-2,88 (м, 2H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 1,00 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 0,96-0,90 (м, 2H), 0,64-0,58 (м, 2H).

Получение примера 181

(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-этилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



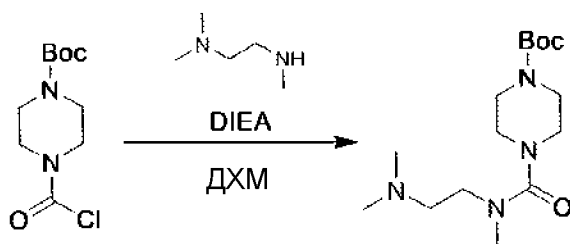
Смесь (R)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,0335 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) и ТФУ (0,04 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А:0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 13%–43%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-этилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-

а)пиридин-6-сульфонамида формиата (7,6 мг, 0,0133 ммоль, выход 39,57%, чистота 95,6%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,363 мин (**способ 4**); **m/z** 498,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,57 (с, 1H), 8,43 (шир., 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,67 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,67 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,56 (шир. д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,51-1,42 (м, 3142H), 1,14 (с, 3H), 0,96 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 0,75-0,69 (м, 2H), 0,47-0,42 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 182.1

трет-бутил-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат

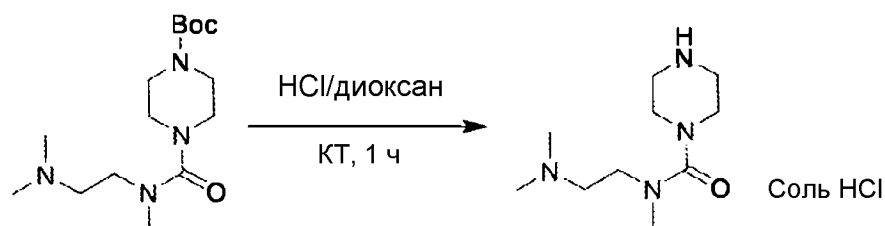


К раствору N¹,N¹,N²-триметилэтан-1,2-диамина (80 мг, 0,783 ммоль) и DIEA (0,27 мл, 1,57 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор трет-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилата (234 мг, 0,94 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 мин, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл, 2х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,496 ммоль, выход 63,37%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 3,40-3,45 (м, 4H), 3,30-3,37 (м, 2H), 3,13-3,21 (м, 4H), 2,89 (с, 3H), 2,49-2,57 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 1,46 (с, 9H).

Получение промежуточного продукта 182.2

N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид гидрохлорид

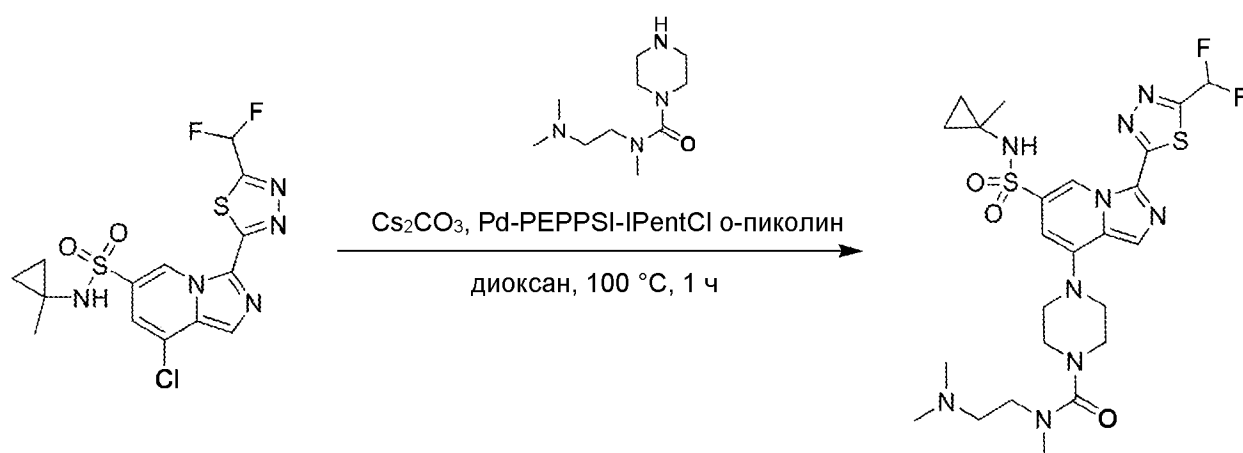


Смесь трет-бутил-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,254 ммоль) в HCl/диоксане (1,5 мл, 0,254 ммоль) перемешивали при

25 °С в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с МТВЕ при 20 °С в течение 1 мин. Полученную суспензию некоторое время выдерживали, а затем надосадочную жидкость сливали (3х). Твердое вещество собирали и сушили при пониженном давлении с получением N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид гидрохлорида (46 мг, 0,165 ммоль, выход 64,89%, соль HCl) в виде бесцветного масла.

Получение примера 182

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид



К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид (36 мг, 0,143 ммоль, соль HCl), Cs₂CO₃ (47 мг, 0,143 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (7,0 мг, 0,00715 ммоль). Смесь дегазировали, продували N₂ (3х) и перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 15%–45%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид (5,8 мг, 0,00956 ммоль, выход 13,38%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,361 мин (способ 4); m/z 598,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 9,88 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 3,51-3,55 (м, 4H), 3,44 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,33-3,37 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,68 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,41 (с, 6H), 1,38 (с, 3H), 0,91-0,95 (м, 2H), 0,57-0,62 (м, 2H)

Получение примера 183а

трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат

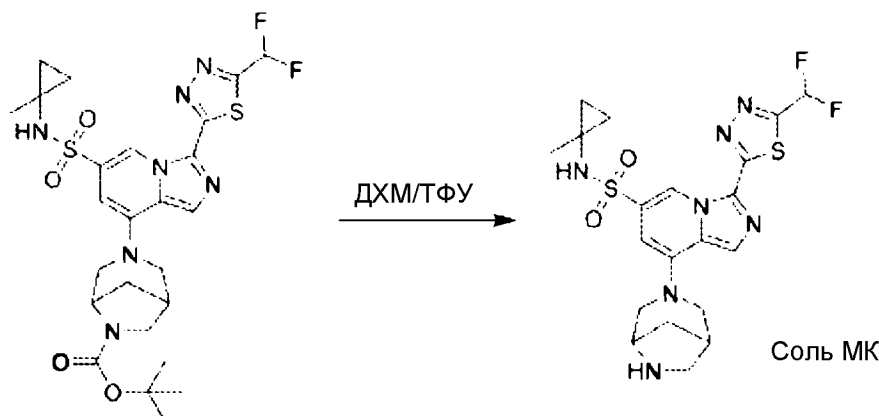


Смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,119 ммоль), трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата (51 мг, 0,238 ммоль), Pd-PEPSSI-PentCl о-пиколина (12 мг, 0,0119 ммоль) и CS₂CO₃ (116 мг, 0,357 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазировали, продували N₂ (3х) и перемешивали при 95 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc = 1/1) с получением продукта трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата (13 мг, 0,0199 ммоль, выход 16,68%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,516 мин (**Способ 3**); **m/z** 596,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺);

Получение примера 183

8-(3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



При комнатной температуре к раствору трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-

3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата (10 мг, 0,0168 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (0,1 мл, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В%: 11%–41%, 5 мин) с получением продукта 8-(3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (2,3 мг, 0,00408 ммоль, выход 24,29%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

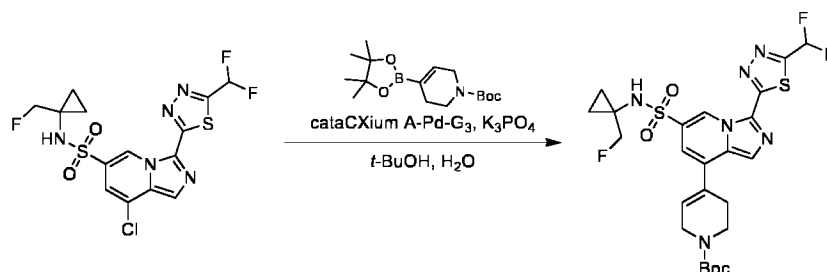
RT 0,338 мин (**Способ 3**); **m/z** 496,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺);

¹H ЯМР (D₂O, 400 МГц): 9,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,28 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,92 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,71 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,46-3,31 (м, 1H), 3,24 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,11 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,12 (с, 2H), 1,13 (с, 3H), 0,72 (м, 2H), 0,46 (м, 2H).

Отмечается, что соединение может представлять собой композицию изомеров.

Получение примера 184а

трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



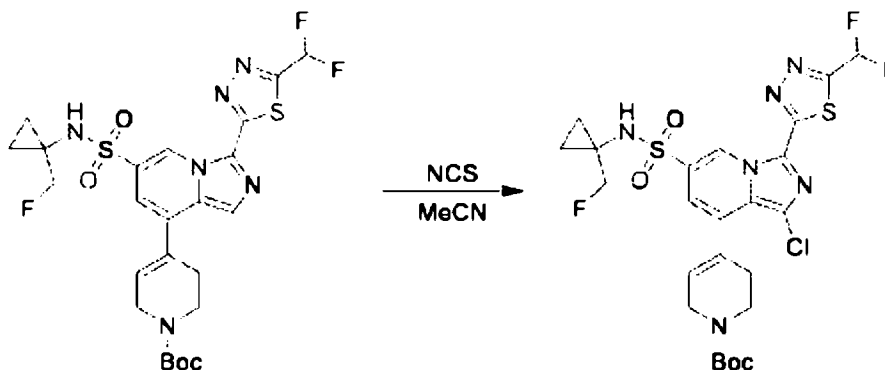
К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид (100 мг, 0,228 ммоль) в воде (0,2 мл) и t-BuOH (2,0 мл) добавляли K₃PO₄ (48 мг, 0,228 ммоль), cataCXium A-Pd-G₃ (17 мг, 0,0228 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (212 мг, 0,685 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (25 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc = 2/1) с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-

(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (160 мг, 0,271 ммоль, выход 118,63%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,517 мин (**Способ 3**); **m/z** 585,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение примера 184b

трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

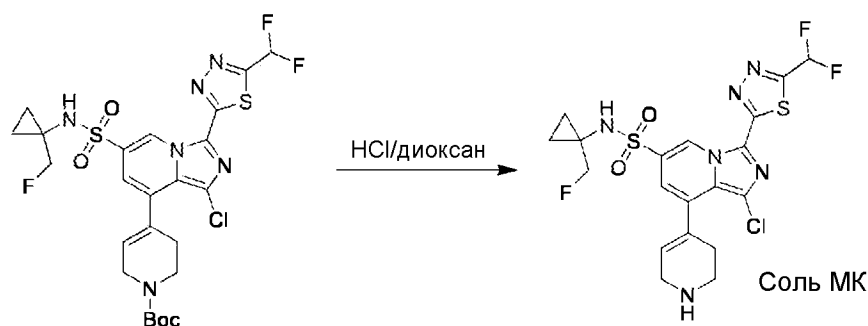


К раствору трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (160 мг, 0,271 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли NCS (181 мг, 1,35 ммоль) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, затем разбавляли NaHCO₃ (водн., насыщ., 20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл, 3х). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл, 2х), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc = 2/ 1) с получением продукта трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (100 мг, 0,145 ммоль, выход 53,66%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,540 мин (**Способ 3**); **m/z** 619,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 10,13 (д, *J* = 0,88 Гц, 1H), 7,22-6,95 (м, 2H), 5,88 (шир. с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,28 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 4,12 (м, 2H), 3,74 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,50 (шир. с, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,12-1,20 (м, 2H), 0,86-0,93 (м, 2H).

Получение примера 184

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

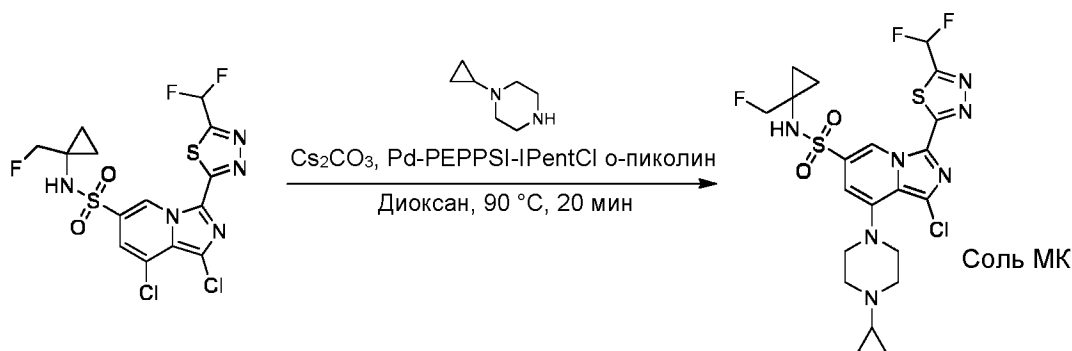


Раствор трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (100 мг, 0,162 ммоль) в HCl/ диоксане (2,0 мл, 0,162 ммоль) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 15%–45%, 10 мин) с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (27 мг, 0,0467 ммоль, 28,92 выход %, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,540 мин (Способ 3); m/z 519,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,82 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,70 (т, J= 53,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,92 (шир. с, 1H), 4,24 (д, J = 48,6 Гц, 2H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,13 (шир. с, 2H), 2,40 (шир. с, 2H), 0,82-0,92 (м, 2H), 0,70-0,81 (м, 2H).

Получение примера 185

1-хлор-8-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



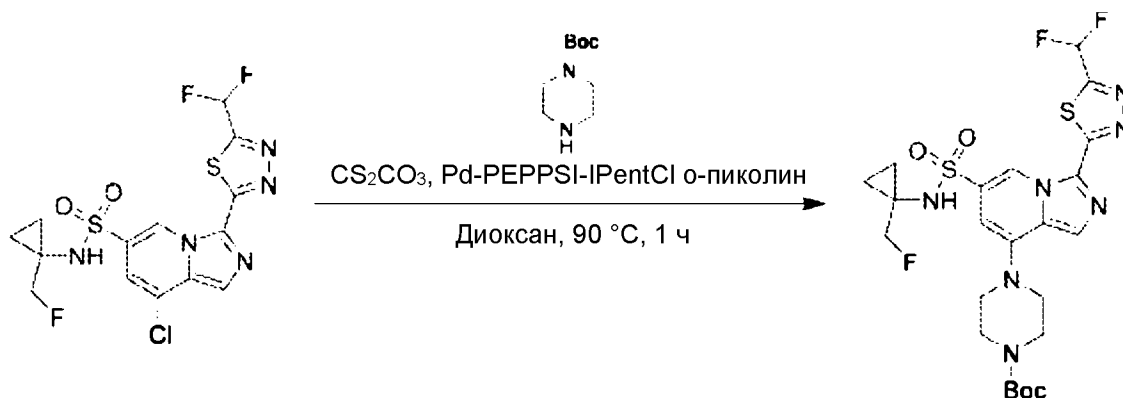
К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 63,52 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли 1-циклопропилпиперазин (16,03 мг, 127,04 мкмоль), Cs₂CO₃ (41,39 мг, 127,04 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (6,18 мг, 6,35 мкмоль). Смесь

дегазировали N₂ (3х), перемешивали при 90 °С в течение 20 мин в атмосфере азота, охлаждали до 25 °С, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc: петролейный эфир = 1:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 20%–50%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1-хлор-8-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (5,55 мг, 9,01 мкмоль, выход 14,18%, чистота 98,67%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,354 мин (Способ 3), m/z 562,2(M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,58 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,89 (шир. с, 1H), 8,25 (с, 1H) 7,68 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 3,13-2,94 (м, 4H), 2,90-2,71 (м, 4H), 1,82-1,69 (м, 1H), 0,92-0,82 (м, 2H), 0,81-0,72 (м, 2H), 0,53-0,42 (м, 2H), 0,42-0,31 (м, 2H).

Получение примера 186а

трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат



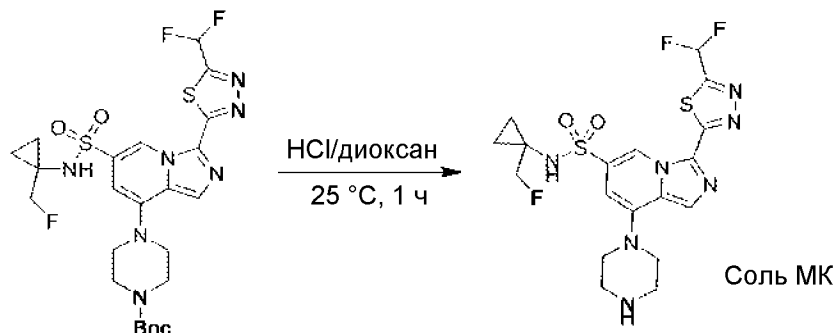
К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 114,20 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (42,54 мг, 228,39 мкмоль), CS₂CO₃ (74,41 мг, 228,39 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (11,11 мг, 11,42 мкмоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали N₂ (3х), перемешивали при 90 °С в течение 1 ч в атмосфере азота, охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (EtOAc: петролейный эфир = 2:1) с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-

карбоксилата ((50 мг, 75,73 мкмоль, выход 33,16%, чистота 89%) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,531 мин (Способ 3), **m/z** 588,2(M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,08 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,27 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,76-3,64 (м, 4H), 3,39-3,23 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 1,20-1,13 (м, 2H), 0,93-0,84 (м, 2H).

Получение примера 187

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

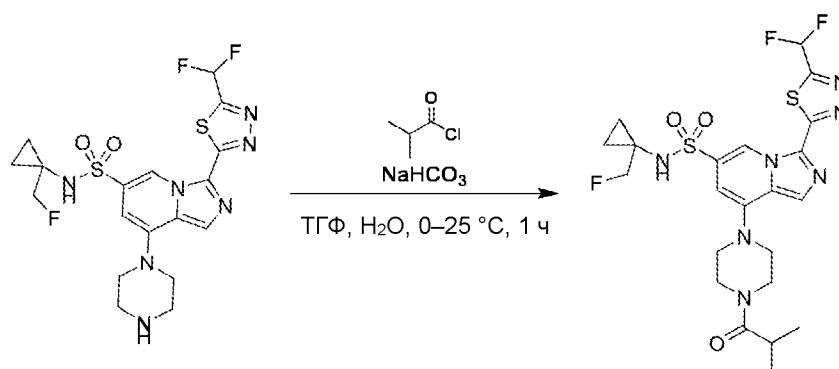


Раствор трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 76,58 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 12%–42%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (22,23 мг, 40,19 мкмоль, выход 52,48%, чистота 96,45%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

РТ 0,324 мин (Способ 3); **m/z** 488,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMSO-*d*₆, 400 МГц): 9,56 (с, 1H), 8,92-8,71 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,67 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,22 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,25-3,20 (м, 4H), 3,05-2,92 (м, 4H), 0,88-0,81 (м, 2H), 0,80-0,74 (м, 2H).

Получение примера 188

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

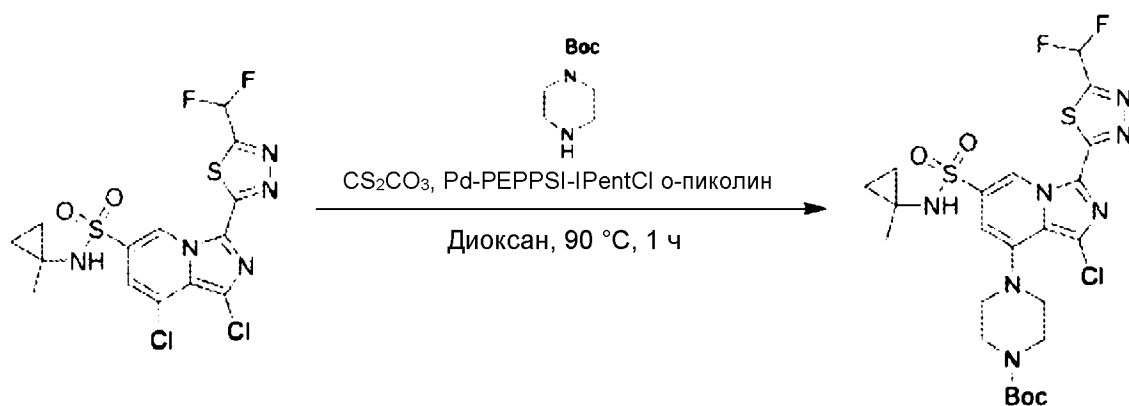


К раствору 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 30,77 мкмоль, соль МК) в ТГФ (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (25,85 мг, 307,68 мкмоль), с последующим добавлением изобутирилхлорида (4,92 мг, 46,15 мкмоль, 4,82 мкл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл; 2х). Органический слой собирали, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 1:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали растиранием с MeOH (2 мл) при 25 °С в течение 20 мин. После фильтрации фильтр-прессную лепешку собирали и сушили под вакуумом с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (6,43 мг, 11,35 мкмоль, выход 36,90%, чистота 98,46%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,485 мин (Способ 3); **m/z** 558,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,91-9,90 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,08 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,65 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,27 (д, *J* = 48,8 Гц, 2H), 3,98-3,75 (м, 4H), 3,45-3,25 (м, 4H), 2,90-2,78 (м, 1H), 1,20 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,18-1,14 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 2H).

Получение примера 189а

трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат

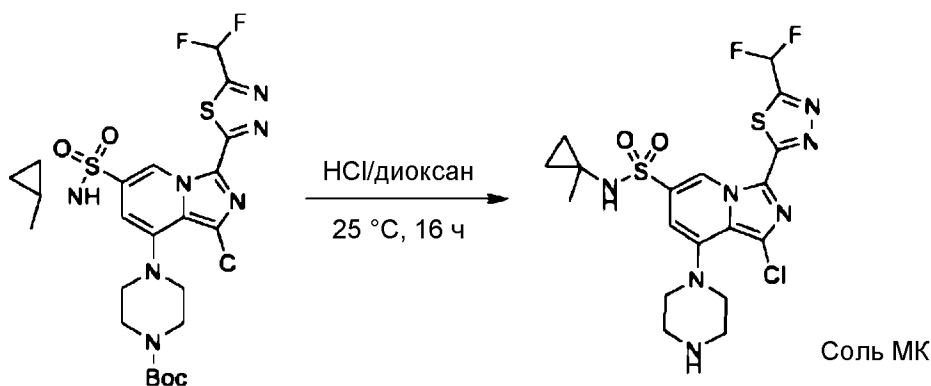


К раствору 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,110 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (41 мг, 0,220 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (11 мг, 0,0110 ммоль) и CS_2CO_3 (90 мг, 0,275 ммоль). Смесь дегазировали N_2 (3х), перемешивали при 90 °С в течение 1 ч в атмосфере азота, охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (EtOAc : петролейный эфир = 2:1) с получением продукта трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (18 мг, 0,0275 ммоль, выход 24,99%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,535 мин (Способ 3), m/z 604,0(M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 9,90 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 54,0$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 3,84-3,58 (м, 4H), 3,24-3,02 (м, 4H), 1,51 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 0,94-0,90 (м, 2H), 0,63-0,61 (м, 2H).

Получение примера 189

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



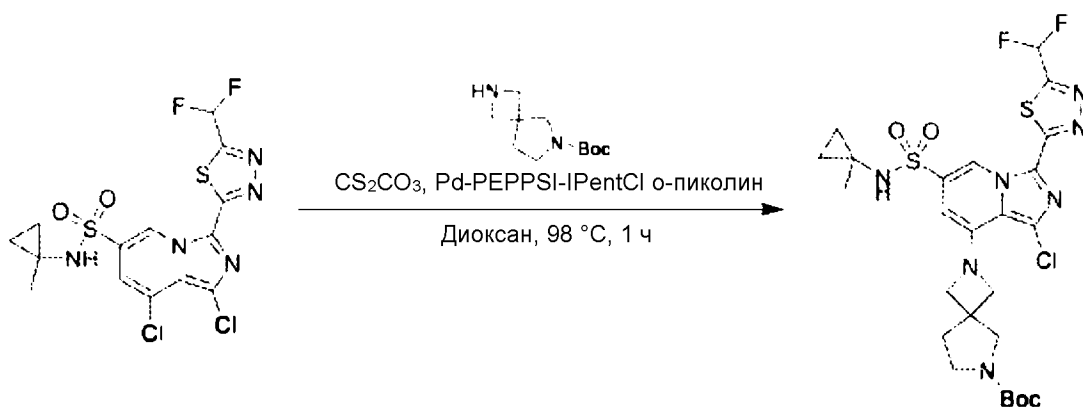
Раствор трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (12 мг, 0,0199 ммоль) в HCl/диоксане (4 М, 1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 ч.

Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 15%–45%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (7,26 мг, 0,0132 ммоль, выход 66,45%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,340 мин (**Способ 3**); **m/z** 504,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,61 (с, 1H), 8,61-8,44 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,08-3,02 (м, 4H), 3,02-2,97 (м, 4H), 1,18 (с, 3H), 0,82-0,66 (м, 2H), 0,56-0,36 (м, 2H).

Получение примера 190а

трет-бутил-2-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат



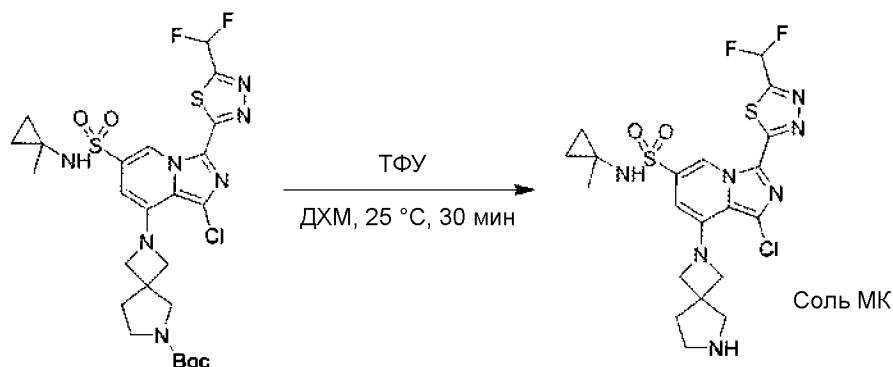
К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,110 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (47 мг, 0,220 ммоль), CS₂CO₃ (108 мг, 0,330 ммоль) и Pd-PEPSSI-IPentCl о-пиколин (11 мг, 0,0110 ммоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали N₂ (3х), перемешивали при 98 °С в течение 1 ч в атмосфере азота, охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (EtOAc: петролейный эфир = 1:1) с получением продукта трет-бутил-2-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (32 мг, 0,0486 ммоль, выход 44,14 %) в виде желтого твердого вещества

RT 0,531 мин (**Способ 3**), **m/z** 630,3(M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,82 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,04-3,98 (м, 2H), 3,98-3,91 (м, 2H),

3,61 (с, 2H), 3,51 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,29 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,39 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 2H), 0,65-0,55 (м, 2H).

Получение примера 190

1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

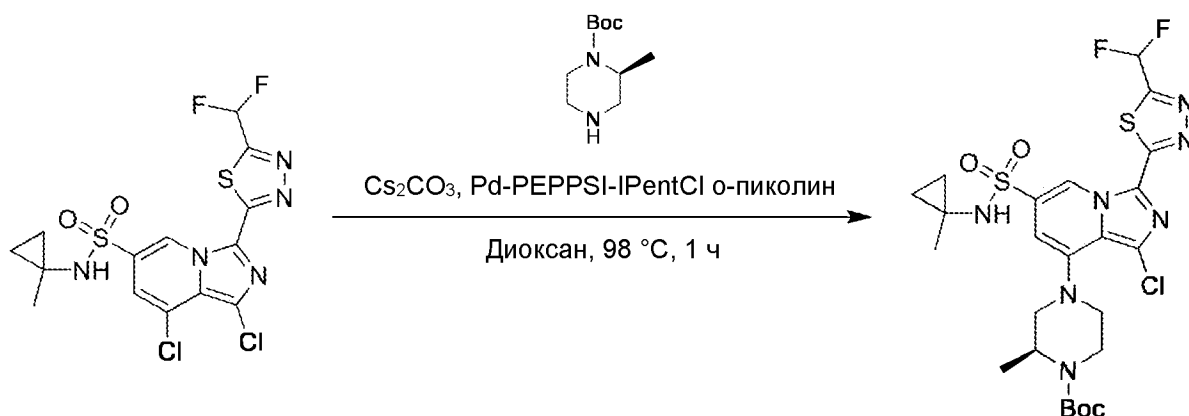


К раствору трет-бутил-2-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (32 мг, 0,0486 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (0,1 мл, 0,250 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток, очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 16%–46%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (9,97 мг, 0,0167 ммоль, выход 34,47%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,340 мин (**Способ 3**); **m/z** 530,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMSO-*d*₆, 400 МГц): 9,55 (с, 1H), 9,01-8,11 (м, 2H), 7,69 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,93-3,79 (м, 4H), 3,64-3,58 (м, 4H), 2,26 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,18 (с, 3H), 0,77-0,67 (м, 2H), 0,49-0,39 (м, 2H).

Получение примера 191a

(S)-трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

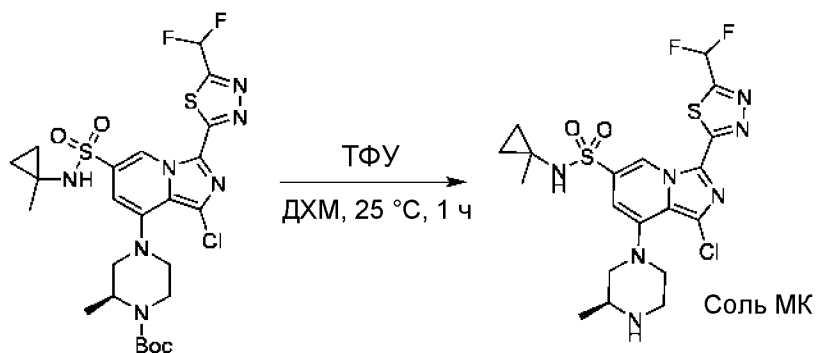


К раствору 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,110 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (88 мг, 0,440 ммоль), Cs_2CO_3 (108 мг, 0,330 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (11 мг, 0,0110 ммоль). Смесь дегазировали N_2 (3х), перемешивали при 98 °С в течение 1 ч в атмосфере азота, охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (этилацетат : петролейный эфир = 1:1) с получением продукта (S)-трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (10 мг, 0,0121 ммоль, выход 10,96%, чистота 74,56%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,552 мин (способ 4), m/z 618,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 191

(S)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



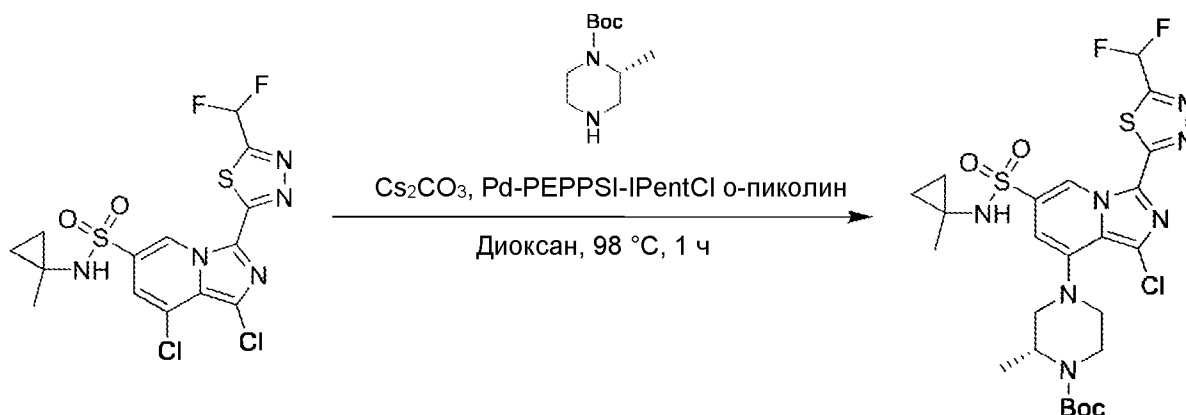
К раствору (S)-трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (8,0 мг, 0,00965 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 16%–46%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (S)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (1,38 мг, 0,00243 ммоль, выход 25,17%, чистота 99,28%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,377 мин (**способ 4**); **m/z** 518,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,56-3,26 (м, 5H), 3,18-3,03 (м, 1H), 2,88- 2,69 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,35 (д, J= 6,0 Гц, 3H), 0,96-0,90 (м, 2H), 0,65-0,58 (м, 2H).

Получение примера 192а

(R)-трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

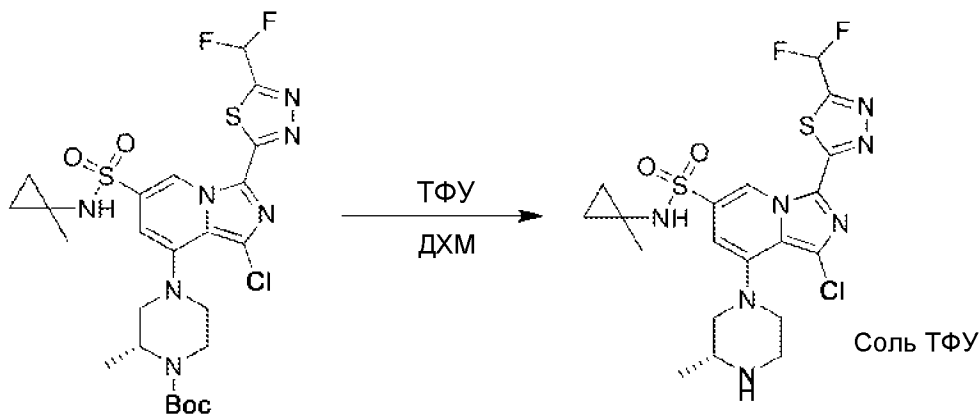


К раствору 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,110 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли (R)-трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (88 мг, 0,440 ммоль), CS₂CO₃ (108 мг, 0,330 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (11 мг, 0,0110 ммоль). Смесь дегазировали N₂ (3х), перемешивали при 98 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂, охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (этилацетат : петролейный эфир = 1:1) с получением продукта (R)-трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол- 2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (10 мг, 0,0148 ммоль, выход 13,45%, чистота 91,50%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,546 мин (**способ 4**), **m/z** 618,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 192

(R)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида 2,2,2-трифторацетат

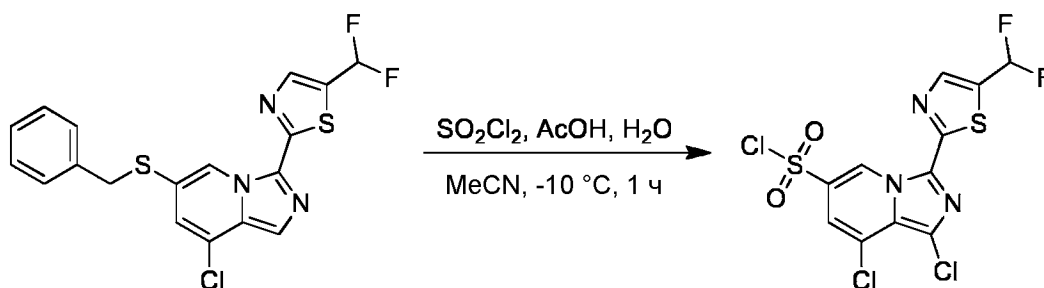


К раствору (R)-трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (8,0 мг, 0,0118 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФУ в воде, В: MeCN; В%: 25%– 55%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (R)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида 2,2,2-трифторацетата (7,33 мг, 0,00978 ммоль, 82,56%, 99,51% чистота, 2 соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,383 мин (**способ 4**); **m/z** 518,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 10,01 (шир., 1H), 9,94 (с, 1H), 9,37 (шир., 1H), 7,09 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 3,85-3,70 (м, 1H), 3,69- 3,51 (м, 3H), 3,50-3,24 (м, 2H), 3,19-3,03 (м, 1H), 1,51 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,01-0,82 (м, 2H), 0,66-0,49 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 193.1

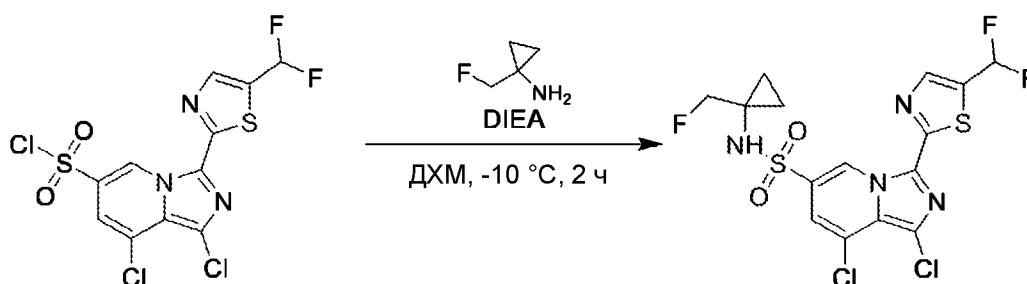
1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид



К смеси 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)тиазола (65 мг, 159,36 мкмоль) в MeCN (2 мл) добавляли AcOH (19,14 мг, 318,72 мкмоль, 18,23 мкл) и H₂O (5,74 мг, 318,72 мкмоль, 5,74 мкл) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до -10 °С и добавляли сульфурилдихлорид (75,28 мг, 557,75 мкмоль, 55,76 мкл). Реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 1 ч, а затем гасили ледяной воды (8 мл). Желтый осадок собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (65 мг, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение примера 193

1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



К смеси 1-(фторметил)циклопропанамина (22,50 мг, 138,83 мкмоль, соль HCl) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (46,31 мг, 358,29 мкмоль, 62,41 мкл) и 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорид (50 мг, 119,43 мкмоль) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 2 ч, затем гасили соевым раствором (5 мл) и NaHCO₃ (водн., насыщ., 5 мл) и экстрагировали EtOAc (12 мл; 2х). Органические слои отделяли, объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 3/1) с получением продукта 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (35 мг, 69,65 мкмоль, выход 58,32%, чистота 93,79%) в виде желтого твердого вещества.

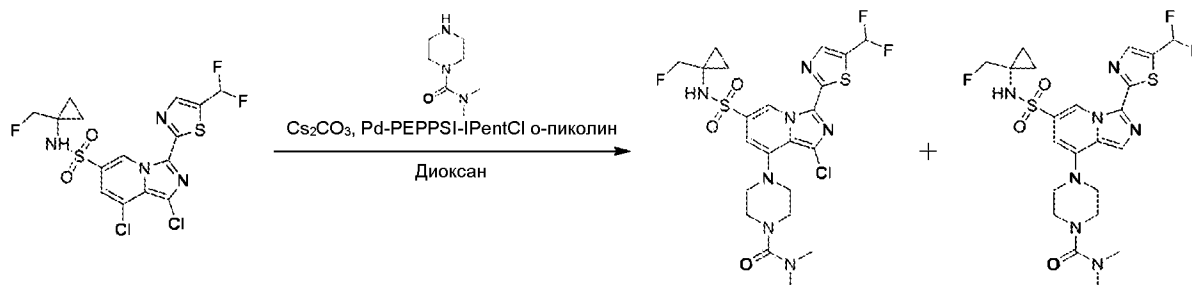
RT 0,531 мин (**Способ 3**); **m/z** 471,0 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение примера 194

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

и Примера 195

4-(3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид



Смесь 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 42,44 мкмоль), N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (13,34 мг, 84,87 мкмоль), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколина (3,65 мг, 4,24 мкмоль) и Cs₂CO₃ (41,48 мг, 127,31 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали N₂ (3х). Затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 0: 1) с получением продукта 4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (2,64 мг, 4,22 мкмоль, выход 9,94%, чистота 94,74%) в виде желтого твердого вещества,

и неочищенной фракции (10 мг, чистота 80%), которую дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; 38%– 68%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (0,87 мг, 0,00149 ммоль, выход 8,33%) в виде желтого твердого вещества

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

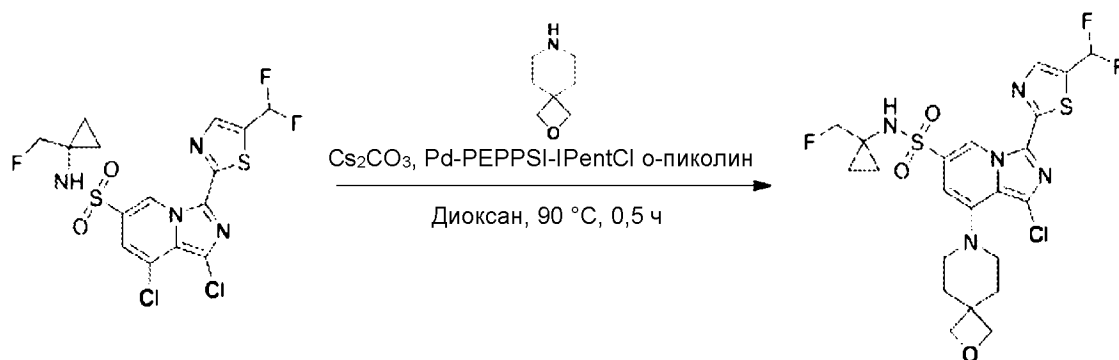
RT 0,492 мин (**Способ 3**); **m/z** 592,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,95 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,97 (т, J=55,2Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,26 (д, J=52,4Гц, 2H), 3,62-3,43(м, 4H), 3,27-3,06 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,13-1,12 (м, 2H), 0,87-0,84 (м, 2H).

4-(3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

RT 0,459 мин (**Способ 3**), **m/z** 558,3(M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц), 9,94 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,97 (т, *J*=53,2 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,26 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,61- 3,43 (м, 4H), 3,42-3,22 (м, 4H), 2,91 (с, 6H), 1,14-1,11 (м, 2H), 0,86-0,81 (м, 2H).

Получение примера 196

1-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

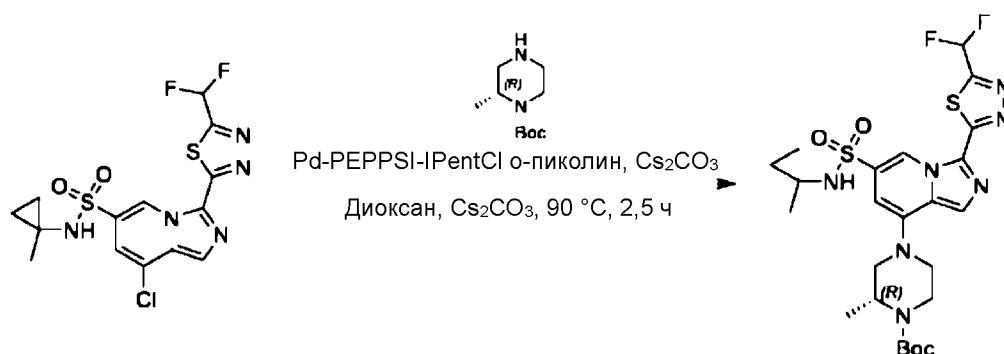


К смеси 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 31,83 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (8,10 мг, 63,65 мкмоль), CS₂CO₃ (31,11 мг, 95,48 мкмоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (2,74 мг, 3,18 мкмоль), а реакционную смесь дегазировали N₂ (3х). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc: петролейный эфир = 3:1) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: MeCN; В%: 50%–80%, 10 мин) и лиофилизацией с получением продукта 1-хлор-3-[5-(дифторметил)тиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (1,71 мг, 2,83 мкмоль, выход 8,89%, чистота 93,04%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,514 мин (**Способ 3**), **m/z** 562,3(M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц), 9,92 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,97 (т, *J*=55,2 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,53 (с, 4H), 4,25 (д, *J* = 48,4, 2H), 3,16-2,93 (м, 4H), 2,31-2,06 (м, 4H), 1,13-1,11 (м, 2H), 0,87-0,82 (м, 2H).

Получение примера 197а

(R)-трет-бутил 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

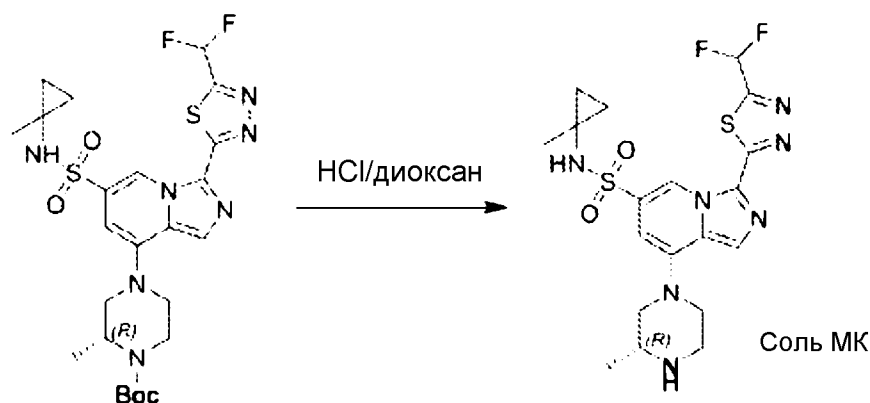


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (80 мг, 0,191 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли трет-бутил-трет-бутил-(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (153 мг, 0,762 ммоль), CS_2CO_3 (217 мг, 0,667 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (19 мг, 0,0191 ммоль). Смесь дегазировали и продували N_2 (3х), а затем перемешивали при 90 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 2:1) с получением продукта трет-бутил-(R)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (28 мг, 0,0437 ммоль, выход 31,85%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,539 мин (Способ 3); m/z 584,4 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 9,87 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,08 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,46 (шир. с, 1H), 4,08 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,07-2,95 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,47 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 2H), 0,65-0,57 (м, 2H).

Получение примера 197

(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



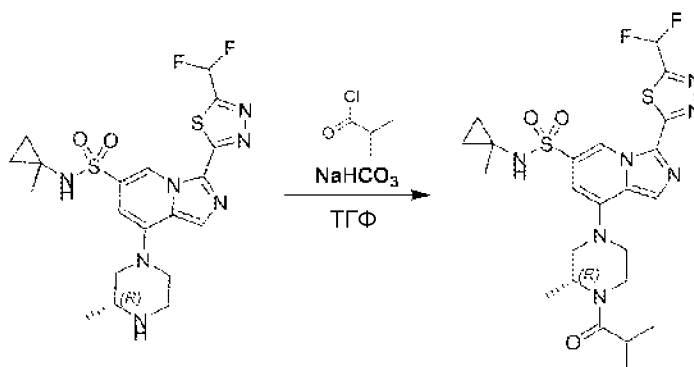
Смесь трет-бутил-(R)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-

карбоксилата (28 мг, 0,0480 ммоль) в HCl/диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль, 4N) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 12%–42%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (1,4 мг, 0,00258 ммоль, выход 5,38%, соль МК) в виде желтого твердого вещества

RT 0,369 мин (Способ 3); m/z 484,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,87 (с, 1H), 8,30 (шир., 1H), 7,70 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,32-3,27 (м, 2H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,29 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,95- 0,92 (м, 2H), 0,61- 0,58 (м, 2H).

Получение примера 198

(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

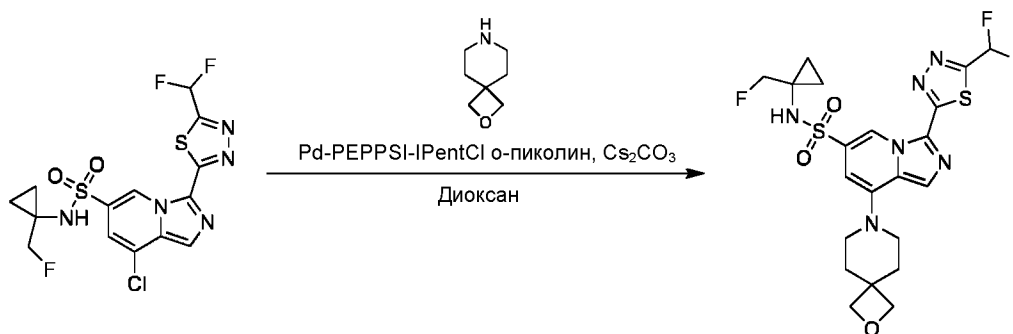


К смеси (R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (22 мг, 0,0414 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 2-метилпропаноилхлорид (8,8 мг, 0,0827 ммоль) и NaHCO₃ (3,5 мг, 0,0414 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, затем гасили водой (6 мл) и экстрагировали EtOAc (6 мл; 2х). Органические слои отделяли, объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 45%–75%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (3,3 мг, 0,00578 ммоль, выход 13,98%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,483 мин (**способ 1**), **m/z** 554,4(M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 9,88 (с, 1H), 7,74 (шир., 1H), 7,08 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 5,00-4,46 (м, 1H), 4,39-3,88 (м, 1H), 3,68- 3,61 (м, 2H), 3,02-2,97 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 1H), 1,49-1,48 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,27-1,05 (м, 9H),, 0,97-0,89 (м, 2H), 0,58-0,63 (м, 2H).

Получение примера 199

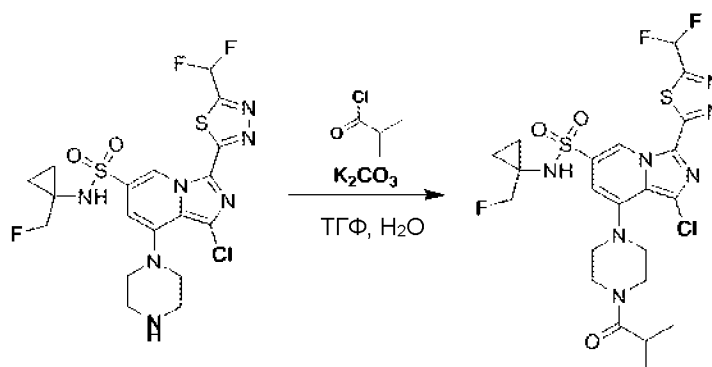
3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0685 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (17 мг, 0,137 ммоль), Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (5,9 мг, 0,00685 ммоль) и CS₂CO₃ (67 мг, 0,206 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ (3х), перемешивали при 90 °С в течение 30 мин, а затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (2,8 мг, 0,00518 ммоль, выход 7,55%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,458 мин (**способ 1**); **m/z** 529,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц) 9,85 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,08 (т, *J* = 54,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,47(с, 1H), 4,54(с, 4H), 4,26 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,27- 3,24 (м, 4H), 2,16-2,14 (м, 4H), 1,18-1,14 (м, 2H), 0,88-0,85(м, 2H).

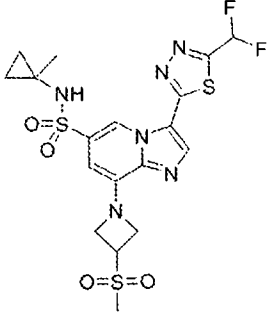
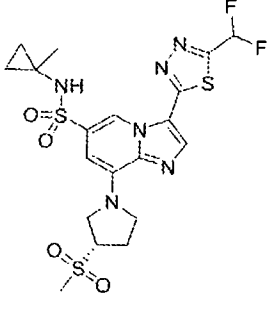
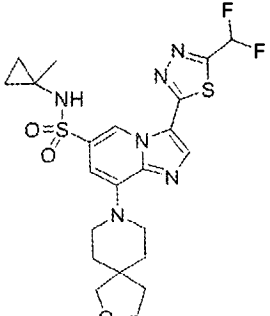
Получение примера 200 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

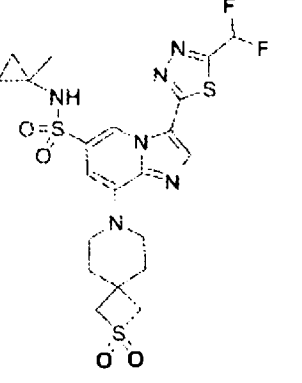
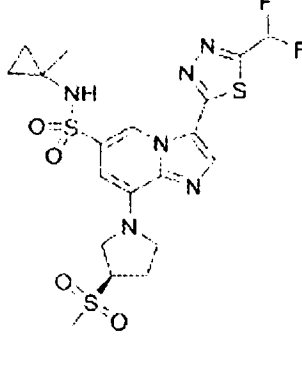


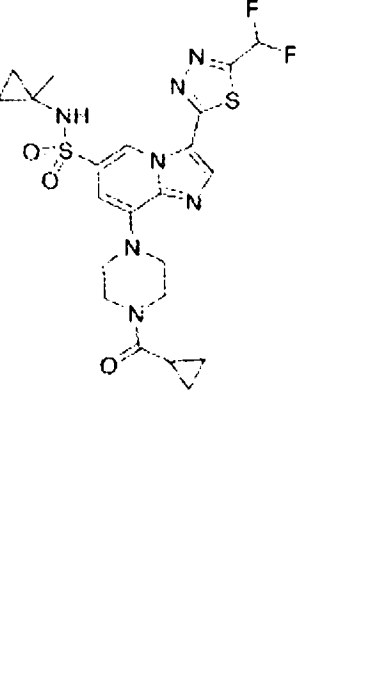
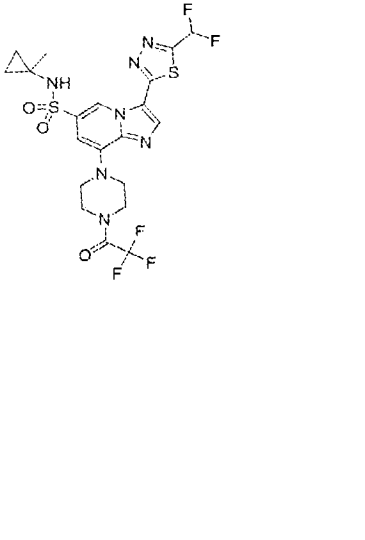
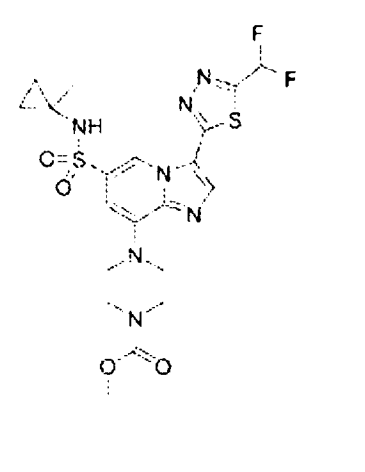
При 0 °С к раствору 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (15 мг, 28,74 мкмоль, соль МК) в ТГФ (0,5 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли K₂CO₃ (11,92 мг, 86,21 мкмоль), затем изобутирилхлорид (6,12 мг, 57,47 мкмоль, 6,00 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, затем разбавляли солевым раствором (15 мл) и экстрагировали EtOAc (7 мл, 3х). Органические слои отделяли, объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 40%–70%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (5,26 мг, 8,53 мкмоль, выход 29,68%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества.

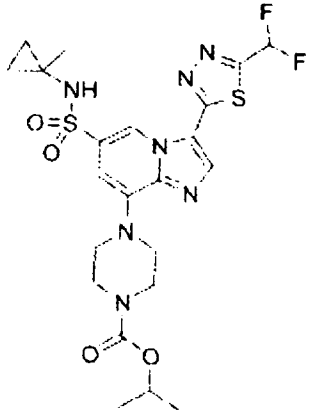
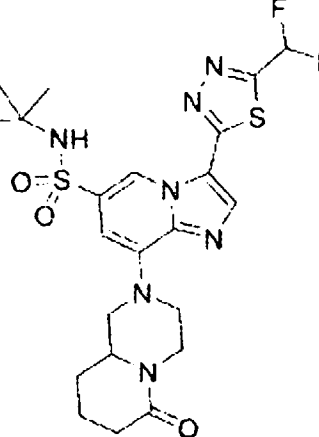
RT 0,499 мин (**Способ 3**); **m/z** 592,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺): **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,92 (с, 1H), 7,09 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,27 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,65-3,41 (м, 4H), 3,27-3,17 (м, 4H), 2,88-2,81 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,18-1,14 (м, 2H), 0,91-0,82 (м, 2H).

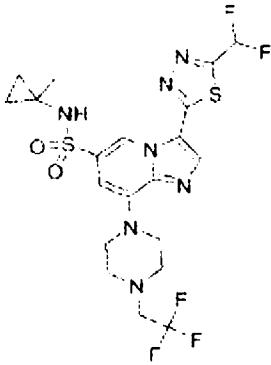
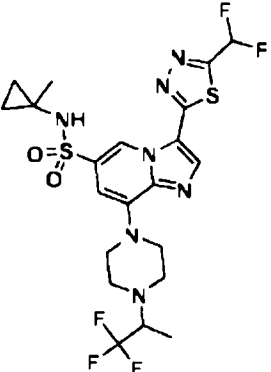
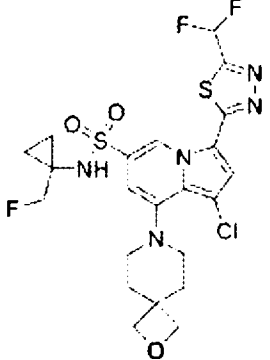
Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали в соответствии с соответствующими общими методиками или, если они указаны аналогично родственному соединению, и исходя из соответствующих промежуточных соединений.

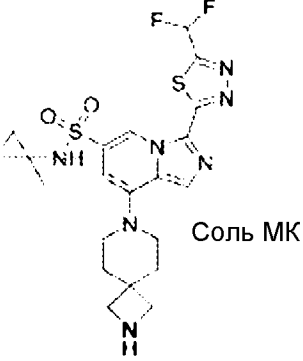
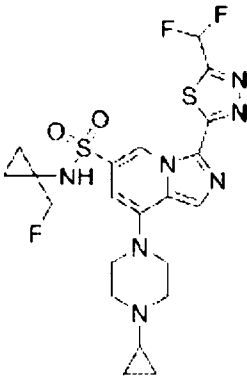
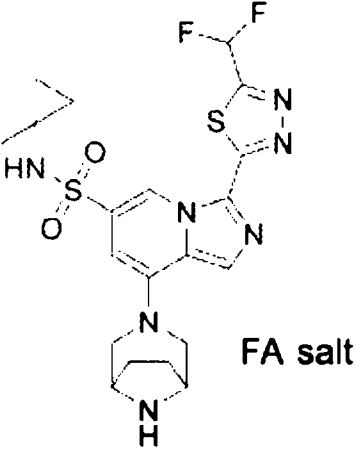
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
201		7,30	Методика 1	RT 0,848 мин (способ 1); m/z 519,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,71 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 8,11 (с, 1 H), 7,10 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1 H), 6,50 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 5,05 (с, 1 H), 4,68- 4,79 (м, 4H), 4,18-4,29 (м, 1 H), 3,00 (с, 3 H), 1,37 (с, 3H), 0,89-0,95 (м, 2 H), 0,56-0,62 (м, 2 H)
202		13,14	Методика 1	RT 0,890 мин (способ 1); m/z 532,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,48 (с, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 7,69 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1 H), 6,63 (с, 1 H), 4,28- 4,31 (м, 1 H), 4,15-4,18 (м, 2 H), 3,93-3,96 (м, 1 H), 3,79-3,82 (м, 1 H), 3,09 (с, 3 H), 2,54 (с, 2 H), 1,15 (с, 3 H), 0,68- 0,74 (м, 2H), 0,41-0,46 (м, 2 H)
203		8,90	Методика 1	RT 0,926 мин (способ 1); m/z 524,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,63 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 7,50- 7,89 (м, 1 H), 7,00 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1 H), 3,80 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 3,66- 3,75 (м, 2 H), 3,52-3,62

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					(м, 4 H), 1,81 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,74 (м, 4H), 1,14 (с, 3 H), 0,66-0,75 (м, 2 H), 0,41-0,48 (м, 2H)
204		12,79	Методика 1	RT 0,867 мин (способ 1); m/z 559,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (д, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 6,95-7,24 (м, 2H), 5,10 (с, 1 H), 4,00 (с, 4 H), 3,57-3,68 (м, 4H), 2,15- 2,28 (м, 4H), 1,37 (с, 3 H), 0,88-0,95 (м, 2 H), 0,57-0,63 (м, 2 H)
205		2,68	Методика 1	RT 0,858 мин (способ 1); m/z 533,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,72 (д, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 8,11 (с, 1 H), 6,94-7,24 (м, 1 H), 6,63 (д, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 5,13 (с, 1 H), 4,55 (м, 1 H), 4,38 (м, 1 H), 4,01-4,11 (м, 1 H), 3,79-3,93 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 2,48- 2,70 (м, 2H), 1,37 (с, 3 H), 0,90-0,95 (м, 2 H), 0,54-0,62 (м, 2 H)

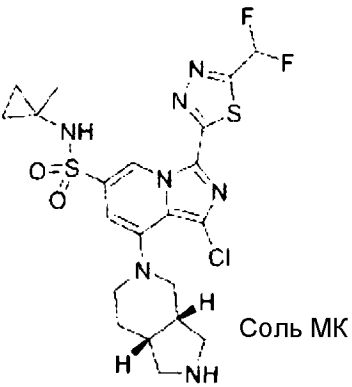
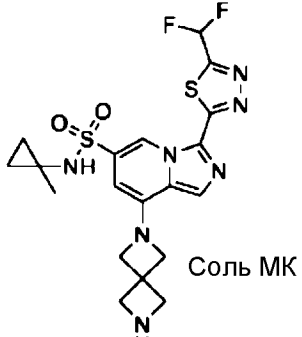
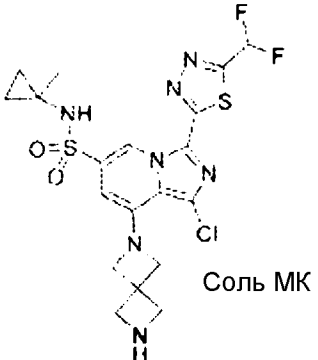
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
206		12,2	Методика 1	RT 0,592 мин (Способ 5); m/z 538,4 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,93 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 6,96-7,24 (м, 2 H), 5,08 (с, 1 H), 3,90-4,05 (м, 4 H), 3,55-3,80 (м, 4 H), 1,77-1,84 (м, 1 H), 1,37 (с, 3 H), 1,03-1,10 (м, 2 H), 0,88-0,93 (м, 2 H), 0,82-0,87 (м, 2H), 0,58- 0,63 (м, 2 H)
207		11,3	Методика 1	RT 0,637 мин (Способ 5); m/z 566,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,95 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 6,94-7,25 (м, 2H), 5,10 (с, 1 H), 3,97-4,02 (м, 2 H), 3,89-3,95 (м, 2 H), 3,68-3,78 (м, 4H), 1,38 (с, 3 H), 0,88-0,93 (м, 2 H), 0,56-0,62 (м, 2 H)
208		7,9	Методика 1	RT 0,612 мин (Способ 5); m/z 528,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,92 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 6,93-7,24 (м, 2 H), 5,06 (с, 1 H), 3,77 (с, 7 H), 3,56-3,69 (м, 4H), 1,37 (с, 3 H), 0,88-0,94 (м, 2 H), 0,55-0,63 (м, 2 H)

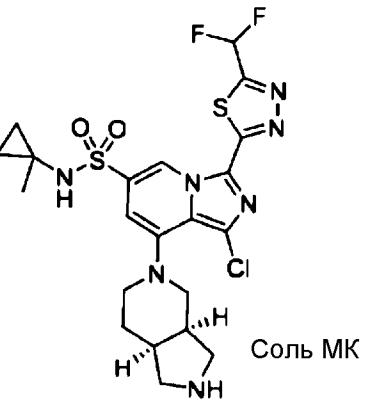
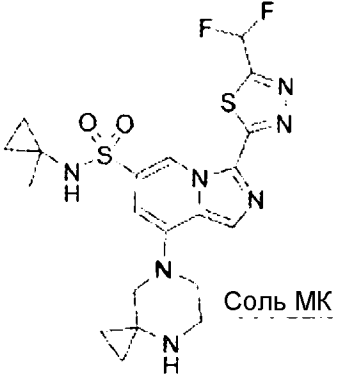
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
209		18,1	Методика 1	РТ 0,647 мин (Способ 5); m/z 556,4 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 6,94-7,24 (м, 2 H), 5,07 (с, 1 H), 4,99 (м, 1 H), 3,71-3,81 (м, 4H), 3,62 (м, 4 H), 1,36 (с, 3 H), 1,30 (д, J = 6,4 Гц, 6 H), 0,90-0,93 (м, 2 H), 0,55- 0,62 (м, 2 H)
210		17,9	Методика 1	РТ 0,586 мин (Способ 5); m/z 538,3 (M+H) ⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,92 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 6,95-7,25 (м, 2H), 5,18 (с, 1 H), 4,83-4,90 (м, 1 H), 4,40-4,47 (м, 1 H), 4,24-4,31 (м, 1 H), 3,69- 3,84 (м, 1 H), 3,05 (м, 1 H), 2,87-2,98 (м, 1 H), 2,68 (т, J = 11,2 Гц, 1 H), 2,50-2,59 (м, 1 H), 2,37-2,48 (м, 1 H), 2,09- 2,17 (м, 1 H), 1,89-2,01 (м, 1 H), 1,76-1,86 (м, 1 H), 1,62-1,68 (м, 1 H), 1,37 (с, 3 H), 0,87-0,94 (м, 2 H), 0,58-0,62 (м, 2 H)

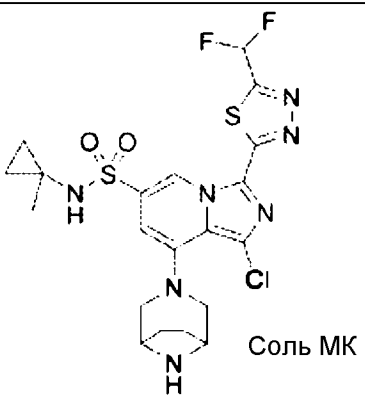
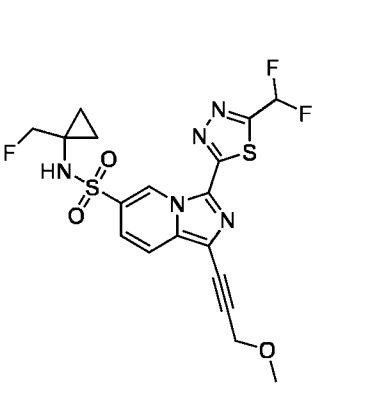
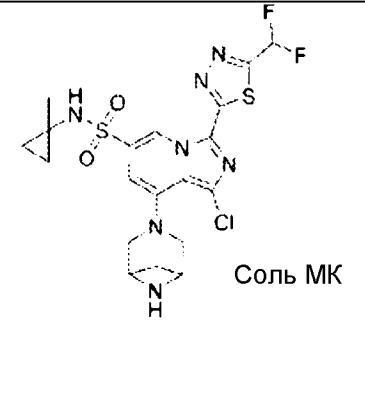
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
211		17,7	Методика 1	РТ 0,559 мин (Способ 5); m/z 552,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,90 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 6,94-7,24 (м, 2 H), 5,09 (с, 1 H), 3,64-3,73 (м, 4 H), 3,05-3,16 (м, 2 H), 2,92-3,02 (м, 4H), 1,36 (с, 3 H), 0,86-0,96 (м, 2 H), 0,55-0,63 (м, 2 H)
212		8,1	Методика 1	РТ 0,984 мин (способ 1); m/z 566,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,89 (д, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 6,92-7,25 (м, 2 H), 5,07 (с, 1 H), 3,64 (м, 4 H), 3,18-3,32 (м, 1H), 2,91- 3,15 (м, 4 H), 1,35 (с, 3 H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 3 H), 0,87- 0,95 (м, 2 H), 0,53-0,61 (м, 2 H)
213		2,1	Методика 1	РТ 0,543 мин (Способ 4); m/z 562,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 10,08 (с, 1 H), 7,32 (с, 1 H), 7,06 (т, J = 53,6 Гц, 1 H), 6,78 (с, 1 H), 5,50 (с, 1 H), 4,53 (с, 4 H), 4,26 (т, J = 48,8 Гц, 2 H), 2,51- 3,58 (м, 4 H), 2,00-2,29 (м, 4 H), 1,12-1,19 (м, 2 H), 0,83- 0,87 (м, 2 H)

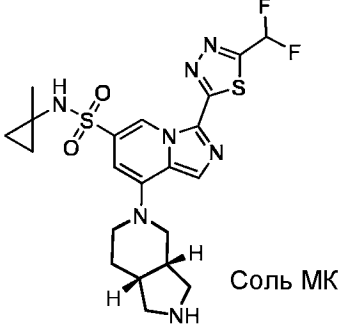
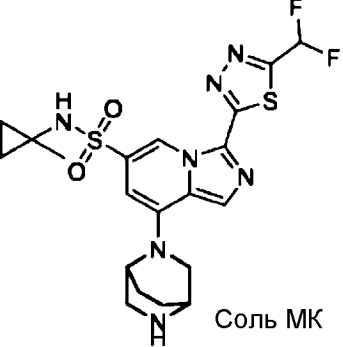
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
214	 <p>Соль МК</p>	24,3	Методика 1	РТ 0,307 мин (Способ 4); m/z 510,1 (M+H) ⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,57 (с, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 7,37 (т, J = 53,6 Гц, 1 H), 6,68 (с, 1 H), 3,62 (с, 4 H), 3,23-3,26 (м, 4 H), 1,92-2,03 (м, 4H), 1,15 (с, 3 H), 0,66-0,76 (м, 2 H), 0,40-0,48 (м, 2 H)
215		13,24	Методика 1	РТ 0,351 мин (Способ 4); m/z 528,4 (M+H) ⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,86 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,27 (д, J = 48,4 Гц, 2H), 3,36 (с, 4H), 2,93 (с, 4H), 1,83-1,78 (м, 1H), 1,18-1,12 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 2H), 0,55-0,57 (м, 4H).
216	 <p>FA salt</p>	14,52 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	РТ 0,333 мин (Способ 4); m/z 496,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,67 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,5 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 3,07 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,16 (с, 3H),

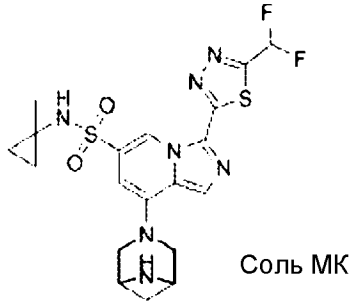
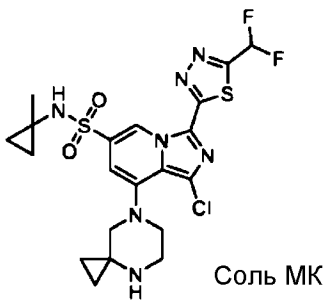
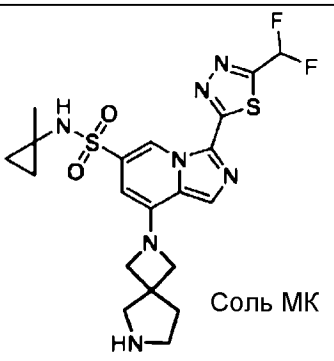
Соль МК

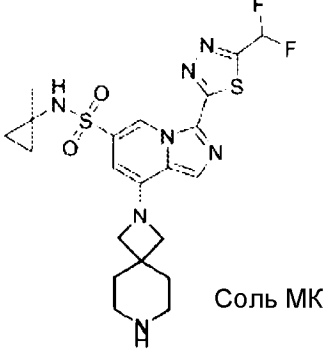
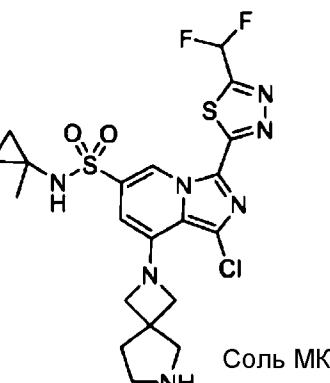
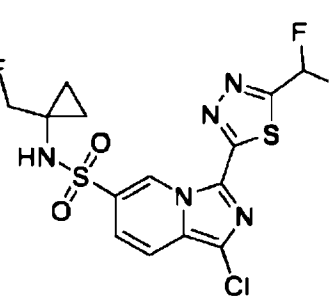
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					0,75-0,69 (м, 2H), 0,48-0,41 (м, 2H).
217	 <p>Соль МК цис</p> <p>(следует понимать, что присутствуют соединение, представленное в формуле, и его энантиомер)</p>	6,82 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	РТ 362 мин (Способ 4); m/z 544,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,61 (с, 1H), 9,00-8,51 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,69 (т, <i>J</i> = 52,8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,25-3,20 (м, 4H), 3,13- 3,07 (м, 2H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,04- 1,76 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,81-0,69 (м, 2H), 0,53-0,40 (м, 2H).
218	 <p>Соль МК</p>	37,92 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	РТ 330 мин (Способ 4); m/z 482,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,37 (с, 1H), 8,68-8,13 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (т, <i>J</i> = 52,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,40 (с, 4H), 4,01 (с, 4H), 1,17 (с, 3H), 0,78-0,64 (м, 2H), 0,49-0,37 (м, 2H).
219	 <p>Соль МК</p>	10,31 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	РТ 0,362 мин (Способ 4); m/z 516,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,49 (с, 1H), 9,01-8,31 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,35 (с, 4H), 4,04 (с, 4H), 1,18 (с,

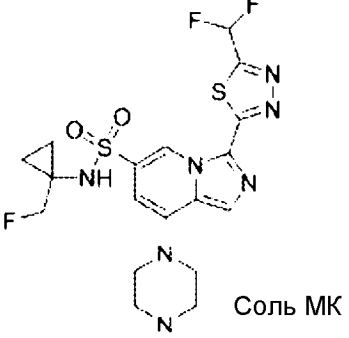
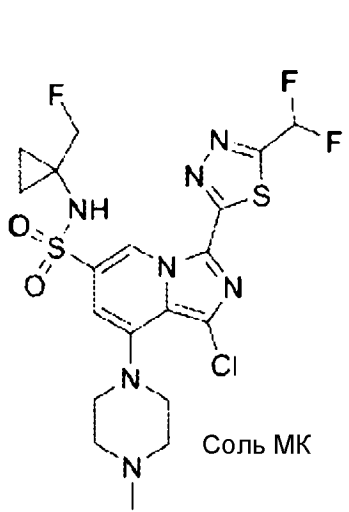
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					3H), 0,80- 0,66 (м, 2H), 0,52-0,39 (м,2H).
220	 <p data-bbox="319 896 678 1097">(следует понимать, что присутствуют соединение, представленное в формуле, и его энантиомер)</p>	10,29 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,355 мин (Способ 4); m/z 544,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,61 (с, 1H), 9,00-8,33 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,69 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,25-3,21 (м,4H), 3,12- 3,06 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 1,99- 1,83 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,79-0,69 (м, 2H), 0,53-0,40 (м, 2H).
221		16,17 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,324 мин (Способ 4); m/z 496,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,67 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,28-3,26 (м, 2H), 3,17-3,14 (м, 2H), 3,05-3,00 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 0,77-0,69 (м, 2H), 0,66-0,58 (м, 2H), 0,57- 0,52 (м, 2H), 0,48-0,42 (м, 2H).

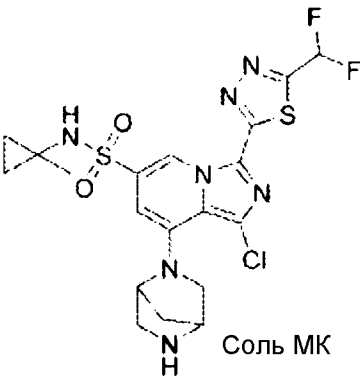
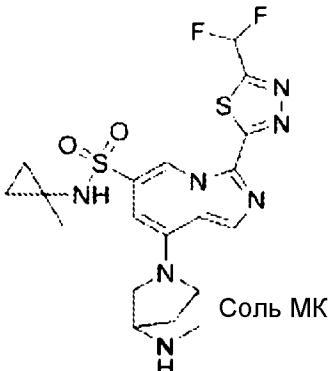
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
222	 <p>Соль МК</p>	8,19 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,359 мин (Способ 4); m/z 530,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,64 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,22 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,68-3,63 (м, 2H), 3,30- 3,29 (м, 2H), 2,99-2,94 (м, 2H), 2,21-2,15 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,76-0,70 (м, 2H), 0,49-0,43 (м, 2H).
223		10,17	Методика 10	RT 0,470 мин (Способ 4); m/z 472,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) 10,20 (с, 1H), 7,88 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 1,6, 9,6 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,28 (д, J = 48,4 Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 1,18-1,09 (м, 2H), 0,92- 0,84 (м, 2H)
224	 <p>Соль МК</p>	10,82 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,378 мин (Способ 4); m/z 515,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц) 9,62 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,94-3,88 (м, 2H), 3,71 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 3,59 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,64-

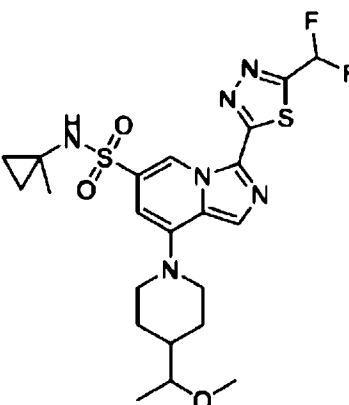
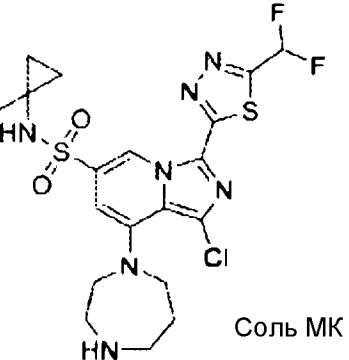
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					2,61 (м, 1H), 2,20 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 1,20 (с, 3H), 0,77-0,71 (м, 2H), 0,49-0,46 (м, 2H)
225	 <p>Соль МК цис</p> <p>(следует понимать, что присутствуют соединения, представленное в формуле, и его энантиомер)</p>	35,49 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,364 мин (Способ 4); m/z 510,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 9,56 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39 (с, 1H) 7,91 (с, 1H), 7,68 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,45-3,39 (м, 2H), 3,38- 3,28 (м, 2H), 3,25-3,16 (м, 2H), 3,12-3,02 (м, 2H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,46-2,42 (м, 1H), 1,98- 1,88 (м, 1H), 1,87-1,74 (м, 1H), 1,16 (с, 3H), 0,78-0,66 (м, 2H), 0,50- 0,41 (м, 2H)
226	 <p>Соль МК</p>	6,09 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,358 мин (Способ 4); m/z 496,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 9,43 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,67 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,98-3,80 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,40-3,29 (м, 2H), 3,23-3,10 (м, 1H), 2,22-2,07 (м, 1H), 2,03-1,87 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,17

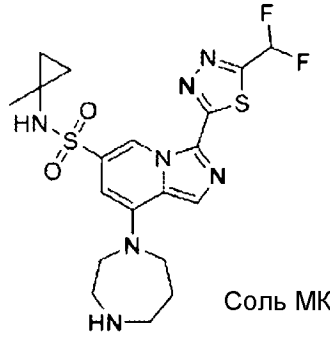
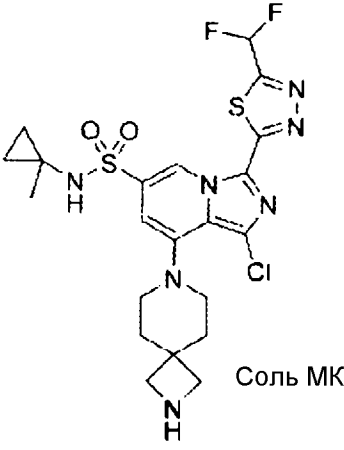
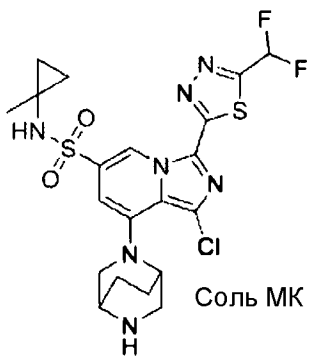
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					(с, 3H), 0,79-0,69 (м, 2H), 0,51-0,38 (м, 2H)
227	 <p>Соль МК</p>	13,19 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,352 мин (Способ 4); m/z 482,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 9,47 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,67 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,96-3,90 (м, 4H), 3,85 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,65-2,55 (м, 1H), 1,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,20 (с, 3H), 0,78-0,68 (м, 2H), 0,51-0,40 (м, 2H)
228	 <p>Соль МК</p>	8,66 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,369 мин (Способ 4); m/z 529,9 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 9,59 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,97-2,90 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,80-0,70 (м, 2H), 0,56-0,50 (м, 4H), 0,48-0,43 (м, 2H)
229	 <p>Соль МК</p>	5,99 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,337 мин (Способ 4); m/z 496,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 9,38 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,68 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,26-4,21 (м, 4H), 3,23 (с, 2H),

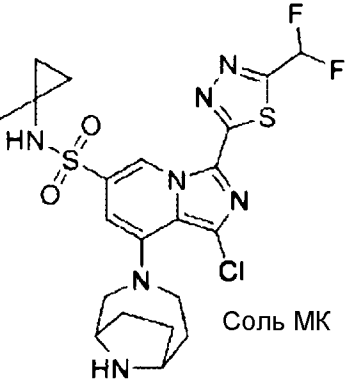
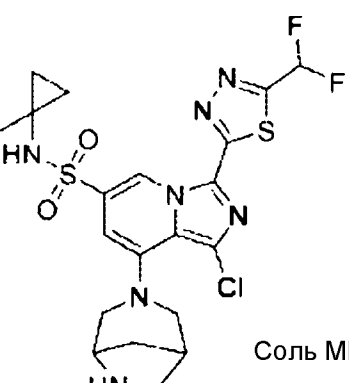
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					3,04 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,15 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,19 (с, 3H), 0,77-0,69 (м, 2H), 0,49-0,41 (м, 2H)
230	 <p>Соль МК</p>	3,63 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,353 мин (Способ 4); m/z 510,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 9,35 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,02 (с, 4H), 2,90- 2,80 (м, 4H), 1,86-1,78 (м, 4H), 1,18 (с, 3H), 0,74-0,69 (м, 2H), 0,47- 0,40 (м, 2H)
231	 <p>Соль МК</p>	3,05 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,394 мин (Способ 4); m/z 530,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (D ₂ O, 400 МГц) 9,31 (с, 1H), 8,42 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J = 54,0$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,31- 4,24 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,44 (т, $J = 12$ Гц, 2H), 2,43 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,15 (с, 3H), 0,78- 0,71 (м, 2H), 0,52- 0,45(м, 2H)
232		24,77	Методика 3	RT 0,467 мин (способ 1); m/z 438,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 10,16 (с, 1H), 7,76 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 5,58

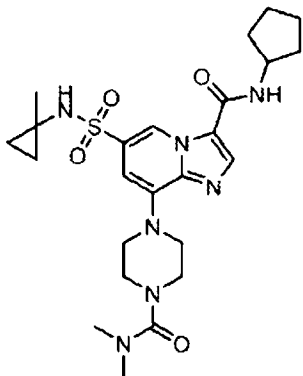
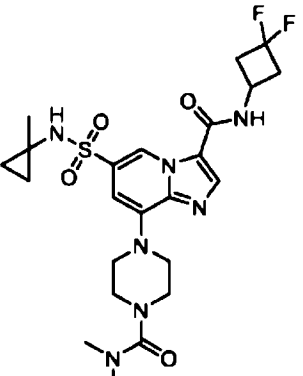
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					(с, 1H), 4,29 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 1,13 (д, $J = 4,6$ Гц, 2H), 0,89 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H).
233	 <p>Соль МК</p>	18,86	Методика 1	РТ 0,348 мин (способ 1); m/z 502,3 (M+H)⁺. (ИЭР⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,87 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,27 (д, $J = 48,8$ Гц, 2H), 3,44 (с, 4H), 2,83 (с, 4H), 2,50 (с, 3H), 1,12-1,18 (м, 2H), 0,86 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H).
234	 <p>Соль МК</p>	9,43	Методика 1	РТ 0,368 мин (способ 1); m/z 536,2 (M+H)⁺. (ИЭР⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,90 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,16-5,93 (м, 1H), 4,27 (д, $J = 48,8$ Гц, 2H), 3,32 (с, 4H), 2,96-2,92 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 1,19-1,09 (м, 2H), 0,87 (с, 2H).

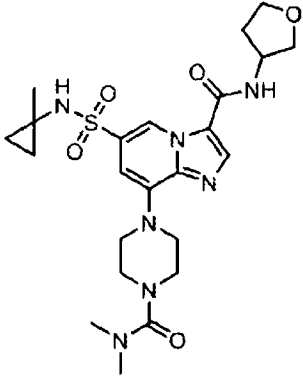
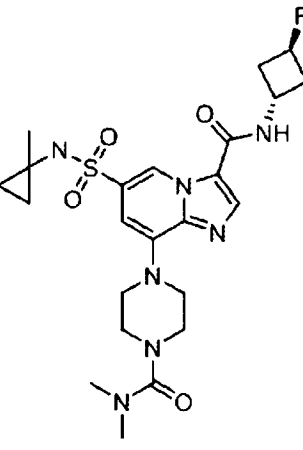
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
235	 <p>Соль МК</p>	2,57 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,376 мин (способ 1); m/z 516,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,53 (с, 1H), 8,59-8,39 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,69 (т, J= 53,6 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,04 (с, 1H), 1,93 (д, J= 9,2 Гц, 1H), 1,80 (д, J= 9,6 Гц, 1H), 1,18 (с, 3H), 0,77-0,70 (м, 2H), 0,48-0,42 (м, 2H).
236	 <p>Соль МК</p>	5,09 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,353 мин (способ 1); m/z 482,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,39 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,67 (т, J= 53,6 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,02 (д, J= 9,2 Гц, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,56-3,54 (м, 1H), 3,13-3,02 (м, 2H), 1,99 (д, J= 9,2 Гц, 1H), 1,83 (д, J= 9,6 Гц, 1H), 1,18 (с, 3H), 0,73 (с, 2H), 0,45 (с, 2H).

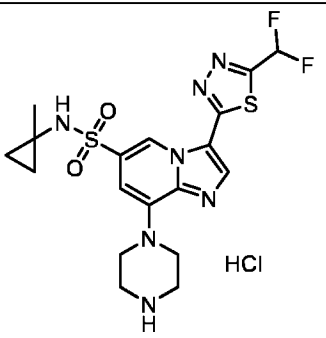
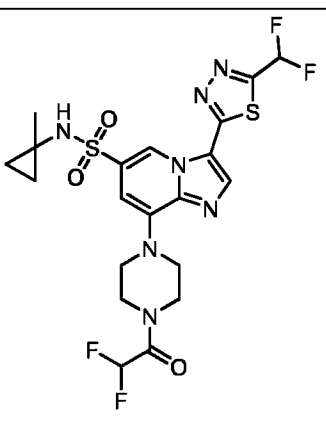
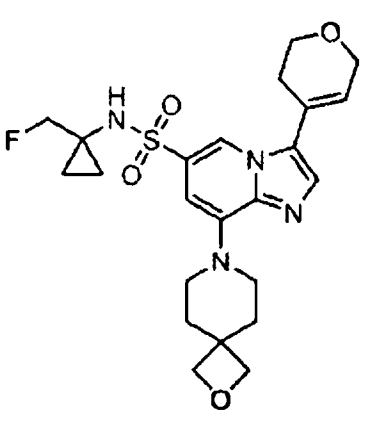
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
237		16,73	Методика 1	RT 0,504 мин; (Способ 4); m/z 527,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР(CDCl₃; 400 МГц) 9,82 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,07(т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 3,82 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,25- 3,15 (м,1H), 2,92-2,80 (м, 2H), 2,04 (д, J = 11,2 Гц,1H), 1,86-1,80 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,33-1,27 (м, 2H), 1,21- 1,25 (м,1H), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,98- 0,91 (м, 2H), 0,61- 0,56 (м, 2H)
238	 <p>Соль МК</p>	13,26 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,364 мин; (Способ 4); m/z 518,4 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 9,58 (с, 1H), 8,34 (с,1H), 7,67 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,43-3,42 (м,2H), 3,40-3,39 (м,2H), 3,18 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,16(с, 3H), 0,80-0,63 (м,2H), 0,51-0,35 (м, 2H)

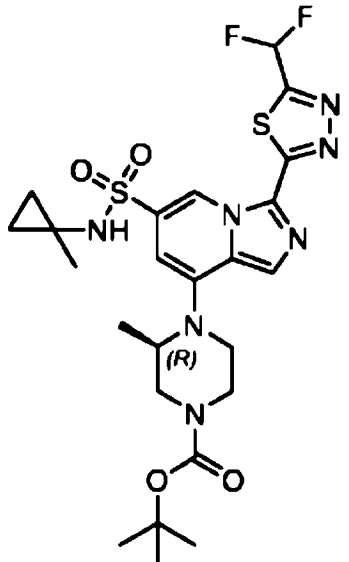
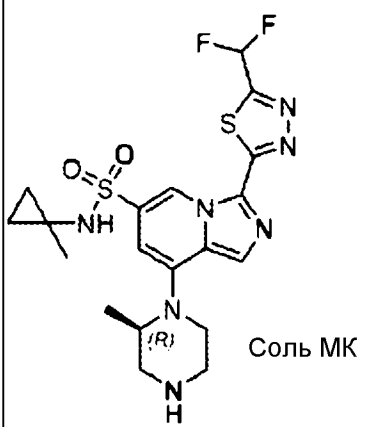
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
239	 <p>Соль МК</p>	20,29 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,337 мин; (Способ 4); m/z 484,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,46 (с, 1H), 8,50-8,34 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,67 ((т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 3,79-3,77 (м, 2H), 3,74-3,75 (м, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,96 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,02 (с, 2H), 1,16 (с, 3H), 0,80-0,63 (м, 2H), 0,51-0,35 (м, 2H)
240	 <p>Соль МК</p>	10,01 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,382 мин; (Способ 4); m/z 544,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,60 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,68 ((т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,65 (с, 4H), 3,02 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 4H), 2,02 (с, 4H), 1,16 (с, 3H), 0,80-0,64 (м, 2H), 0,53-0,40 (м, 2H)
241	 <p>Соль МК</p>	8,49 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,377 мин; (Способ 4); m/z 530,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,56 (с, 1H), 8,55-8,50 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,58-3,55 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,22-3,20 (м, 2H), 3,10-3,08 (м, 1H), 2,19-2,17 (м, 1H), 1,96-1,94

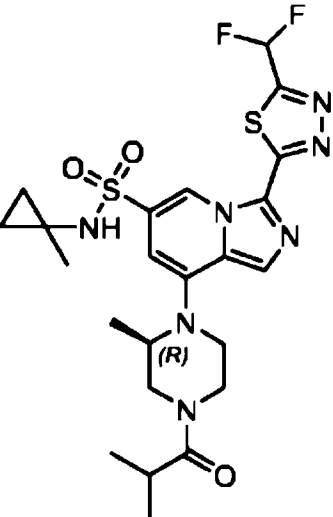
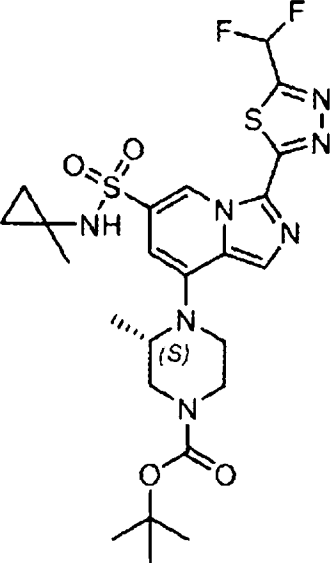
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					(м,1H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,78 (с, 3H), 0,75-0,74 (м, 2H), 0,48-0,45 (м, 2H)
242	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	9,33 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,385 мин; (Способ 4); m/z 544,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,60 (с,1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,68(т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,07 (с, 2H), 1,87 (с, 1H), 1,76 (дд, <i>J</i> = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 1,18 (с, 3H), 1,05 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 0,79-0,69 (м, 2H), 0,50-0,41 (м, 2H)
243	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	5,50 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,362 мин; (Способ 4); m/z 530,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,66 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,69 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,66 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 3H), 3,11 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2H), 2,89 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 2,62-2,62 (м, 1H), 1,89 (с,2H), 1,17 (с, 3H), 0,79-0,66 (м, 2H), 0,53-0,41 (м, 2H)

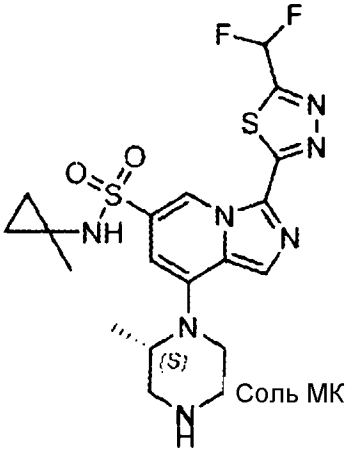
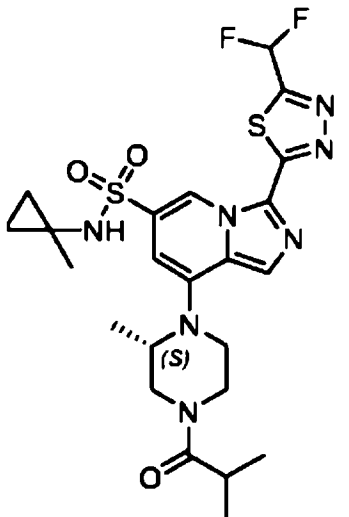
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
244		47,95	procedure 5	RT 0,598 мин (Способ 3); m/z 518,4 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺).	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,69-9,55 (м, 1H), 8,47 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (шир. с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 3,57-3,54 (м, 4H), 3,30 (с, 4H), 2,80 (с, 6H), 1,97-1,92 (м, 2H), 1,73-1,71 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 0,69-0,66 (м, 2H), 0,44-0,41 (м, 2H).
245		46,67	методика 5	RT 0,574 мин (Способ 3); m/z 540,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺).	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,58 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 4H), 3,35-3,34 (м, 4H), 3,09-2,94 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,56-2,53 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,71-0,61 (м, 2H), 0,47-0,35 (м, 2H).

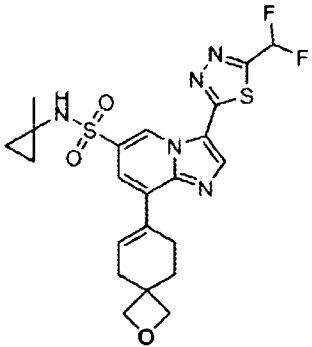
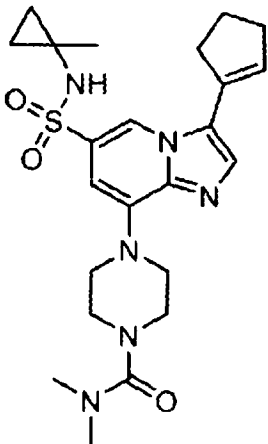
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
246		32,51	методика 5	RT 0,528 мин (Способ 3); m/z 520,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,61 (д, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 8,72 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,62-4,39 (м, 1H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,65-3,62 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 4H), 3,36-3,33 (м, 4H), 2,80 (с, 6H), 2,26-2,09 (м, 1H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 0,73-0,62 (м, 2H), 0,50-0,35 (м, 2H).
247	 <p style="text-align: center;">транс</p>	50,44	методика 5	RT 0,510 мин (Способ 3); m/z 522,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,58 (д, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 8,85 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,88 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 5,41-5,19 (м, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 3,56-3,45 (м, 4H), 3,43-3,35 (м, 4H), 2,79 (с, 6H), 2,63-2,52 (м, 4H), 1,10 (с, 3H), 0,70-0,63 (м, 2H), 0,45-0,38 (м, 2H).

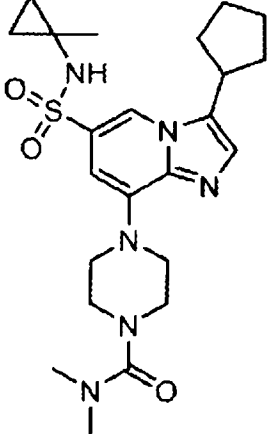
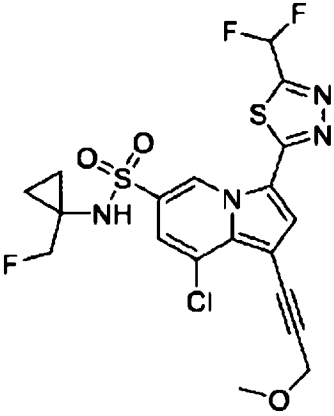
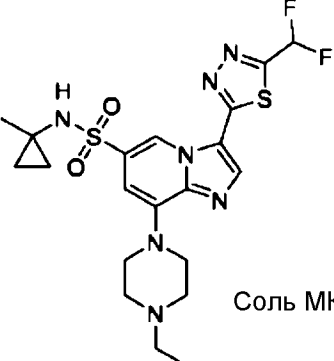
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
248		97,06	методика 2	RT 0,789 мин (способ 1); m/z 470,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺).	¹H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,69 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 9,30 (шир. с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (т, <i>J</i> = 54,8 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,86 (шир. с, 4H), 3,36 (шир. с, 4H), 1,14 (с, 3H), 0,75- 0,68 (м, 2H), 0,49- 0,40 (м, 2H).
249		24,58	методика 5	RT 0,906 мин (способ 1); m/z 548,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺).	¹H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,67 (д, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 8,64(с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,70 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,82 (м, <i>J</i> = 52,4 Гц, 1H), 3,78 (шир. с, 4H), 3,69-3,68 (м, 4H), 1,13 (с, 3H), 0,74- 0,68 (м, 2H), 0,47- 0,44 (м, 2H).
250		46,3	методика 6	RT 0,776 мин (способ 1); m/z 477,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺).	¹H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,55 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,64 (д, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 6,14 (шир. с, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,52 (с, 4H), 4,42 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 2H), 4,18 (<i>J</i> = 48,4 Гц, 2H), 4,00 (т, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 3,55-

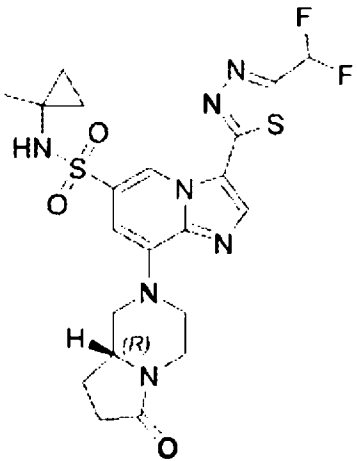
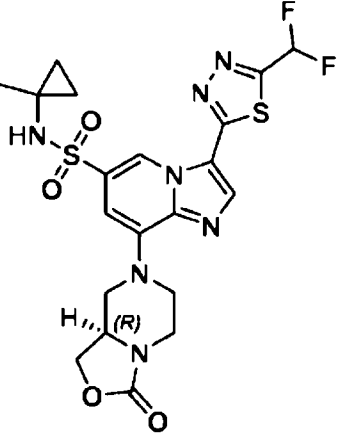
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					3,43 (м, 4H), 2,55-2,54 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 4H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,84-0,77 (м, 2H).
251		35,78	Методика 1	РТ 0,526 мин (способ 1), m/z 584,4 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,6, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,10-4,06 (м, 2H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 2H), 3,33-3,29 (м, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,37 (с, 3H), 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,93-0,91 (м, 2H), 0,60-0,58 (м, 2H)
252	 Соль МК	92,1	Методика 2	РТ 0,359 мин (способ 1), m/z 484,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,6, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,48 (шир. с, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,03-3,00 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,94-0,92 (м, 2H), 0,60-0,58 (м, 2H)

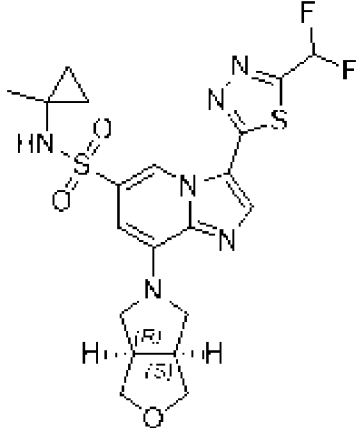
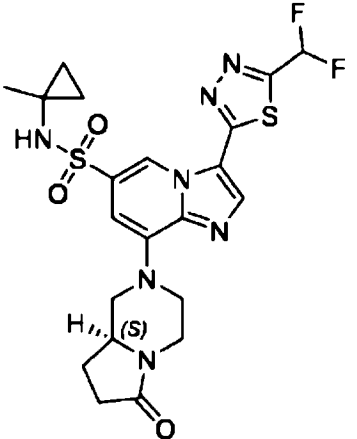
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
253		5,57	Методика 12	РТ 0,483 мин (способ 1), m/z 554,4 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,09 (т, J = 54,0, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,52-4,22 (м, 1H), 4,13-4,11 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, (15К), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,65-3,42 (м, 2H), 3,38-3,27 (м, OSH), 3,26-3,09 (м, 1H), 3,00-2,72 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,26-1,19 (м, 6H), 1,15-1,05 (м, 3H), 0,96-0,90 (м, 2H), 0,61-0,59 (м, 2H)
255		35,14	Методика 1	РТ 0,532 мин (способ 1), m/z 584,4 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,09 (т, J = 54,0, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,83-3,87 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 2H), 3,37-3,29 (м, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,37 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,94-0,91 (м, 2H), 0,61-0,59 (м, 2H)

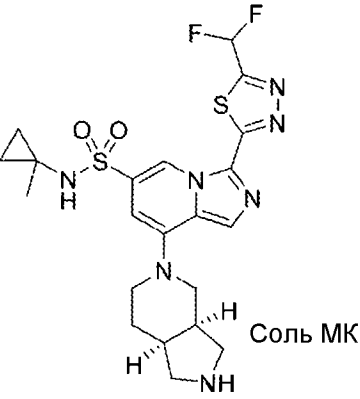
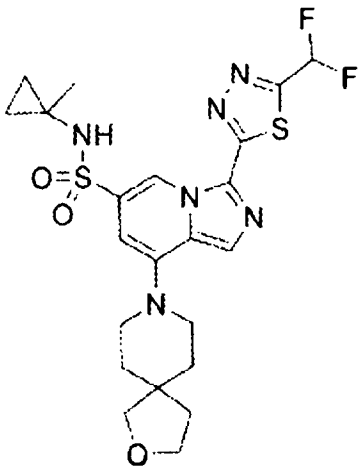
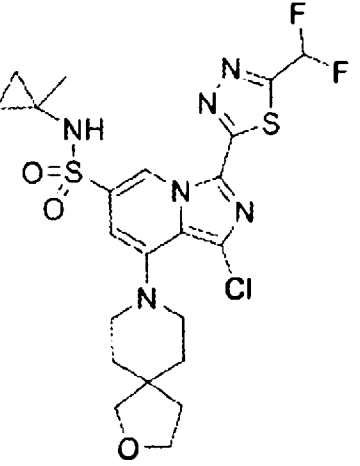
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
256		95,21	Методика 2	РТ 0,365 мин (способ 1), m/z 484,2 (M+H) ⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,09 (т, J = 54,0, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,19-3,16 (м, 2H), 3,06-3,00 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,17 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 0,94-0,91 (м, 2H), 0,61-0,58 (м, 2H)
257		16,51	Методика 12	РТ 0,478 мин (способ 1), m/z 554,4 (M+H) ⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,6, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,48-4,24 (м, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 0,5H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,63-3,55 (м, 2H), 3,32-3,31 (м, 0,5H), 3,15-3,17 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,25-1,19 (м, 6H), 1,12-1,04 (м, 3H), 0,93-0,91 (м, 2H), 0,61-0,58 (м, 2H)

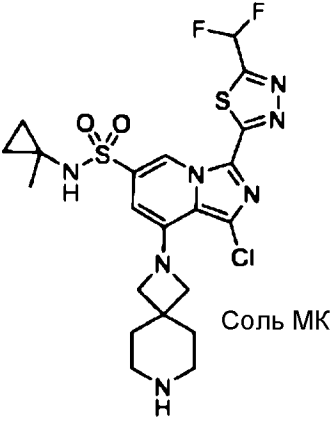
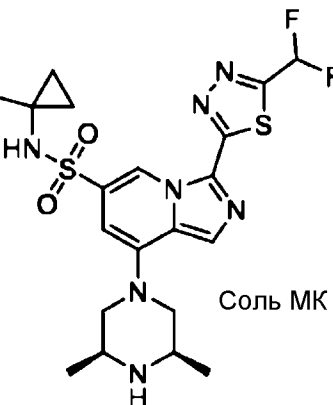
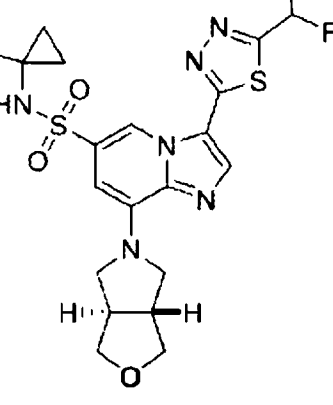
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
261		21,34	Методика 6	РТ 0,866 мин (способ 1); m/z 508,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 10,20 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,65 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,10 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,58 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 4,53 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,72 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 4H), 2,17, (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 1,37 (с, 3H), 0,91 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 0,61 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H).
262		49,59 (выход за 2 стадиями)	Методика 6, затем методика 2	РТ 0,866 мин (способ 1); m/z 473,4 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,70 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 3,58 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 4H), 3,53 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,87-2,83 (м, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,31, (с, 3H), 0,84 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 0,55-0,52 (м, 2H).

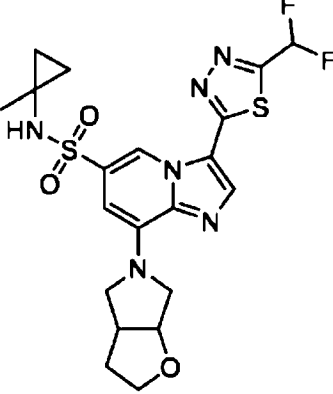
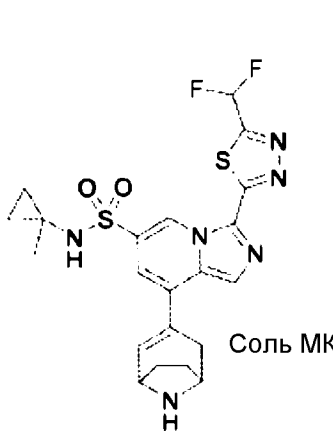
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
263		82,9	Методика 7	RT 0,776 мин (способ 1); m/z 475,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 8,29 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,60 (д, J = 4,4 Гц, 4H), 3,52 (д, J = 4,4 Гц, 4H), 3,33-3,25 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,24-2,22 (м, 2H), 1,84- 1,71 (м, 6H), 1,71, (с, 3H), 0,83 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,52 (т, J = 6,0 Гц, 2H).
264		21,87	Методика 10	RT 0,532 мин (Способ 4); m/z 526,8 (M+Na) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 10,35 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,22-6,95 (м, 1H), 5,79-5,21 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,34 (д, J = 48,4 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,12-1,16 (м, J = 2,8 Гц, 2H), 0,92-0,88 (м, 2H).
265	 Соль МК	32,80	Методика 1	RT 0,512 мин (Способ 3); m/z 498,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,97-7,26 (м, 2H), 5,48 (шир., 1H), 3,79 (с, 4H), 2,98-2,96 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,27 Гц, 3H), 0,88-0,95 (м, 2H), 0,55-

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					0,61 (м, 2H).
266		4,36	Методика 1	RT 0,590 мин (Способ 3); m/z 524,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 7,70 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,53-4,49 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 1,75-1,56 (м, 1H), 1,13 (с, 3H), 0,77-0,63 (м, 2H), 0,49-0,39 (м, 2H)
267		10,84	Методика 1	RT 0,600 мин (Способ 3); m/z 526,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,67 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 7,70 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,54-4,42 (м, 2H), 4,38-4,34 (м, 1H), 4,18-3,99 (м, 2H), 3,84-3,67 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,98-2,84 (м, 2H), 1,13 (с, 3H), 0,74-0,67 (м, 2H), 0,48-0,40 (м, 2H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
268		18,1	Методика 1	RT 0,647 мин (Способ 3); m/z 497,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,50 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39-8,31 (с, 1H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,90-3,84 (м, 4H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,10-3,04 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 0,74-0,65 (м, 2H), 0,48-0,38 (м, 2H)
269		7,56	Методика 1	RT 0,592 мин (Способ 3); m/z 524,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСO-d ₆ , 400 МГц): 9,67 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,49-8,37 (м, 1H), 7,70 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,45-4,39 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,33-2,29 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 1,69-1,64 (м, 1H), 1,13 (с, 3H), 0,74-0,67 (м, 2H), 0,49-0,41 (м, 2H)

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
270	 <p>Соль МК</p>	40,41	Методика 2	RT 0,326 мин (способ 5); m/z 510,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (D ₂ O, 400 МГц): 9,18 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,29 (т, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,52- 3,31 (м, 7H), 3,20 3,05 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,73-2,61 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,85- 1,70 (м, 1H), 1,16 (с, 3H), 0,78-0,66 (м, 2H), 0,50-0,37 (м, 2H).
271		10,56	Методика 1	RT 0,464 мин (способ 5); m/z 525,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,84 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 3,94 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,33(т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 4H), 1,91- 1,83 (м, 6H), 1,39 (с, 3H), 0,99 0,91 (м, 2H), 0,65 0,57 (м, 2H).
272		2,83	Методика 1	RT 0,510 мин (способ 5); m/z 559,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,79 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,14- 3,02 (м, 4H), 1,85-1,73 (м, 6H), 1,17 (с, 3H), 0,76-0,69 (м,

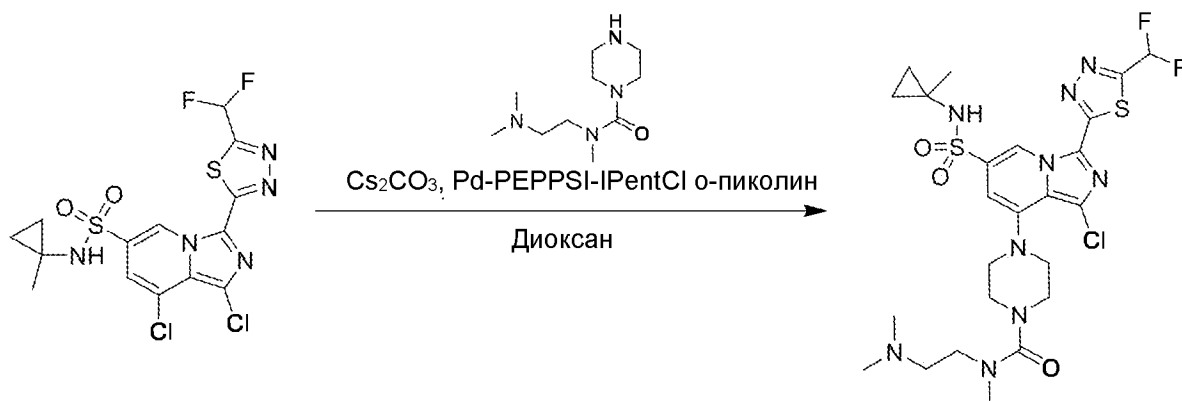
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
					2H), 0,50- 0,40 (м, 2H).
273	 <p>Соль МК</p>	4,44 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,394 мин (способ 5); m/z 544,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР ((ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,48 (с, 1H), 8,37-8,54 (м, 1H), 8,31-8,37 (м, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,98 (с, 4H), 2,76- 2,89 (м, 4H), 1,74- 1,82 (м, 4H), 1,18 (с, 3H), 0,72-0,76 (м, 2H), 0,44- 0,48 (м, 2H)
274	 <p>Соль МК</p>	4,08 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,361 мин (способ 5); m/z 498 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) 9,57 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,58-3,61 (м, 2H), 3,04-3,08 (м, 2H), 2,39- 2,42 (м, 2H), 1,14 (с, 3H), 1,07 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 6H), 0,70- 0,74 (м, 2H), 0,42-0,47 (м, 2H)
275	 <p>Транс</p>	25,90	Методика 1	RT 0,623 мин (способ 3); m/z 497,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,61 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,09 (т, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1H), 6,51 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,17- 4,07 (м, 4H), 3,69-3,59 (м, 4H), 2,68 2,61 (м,

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	1H ЯМР
	(следует понимать, что присутствуют соединения, представленное в формуле, и его энантиомер)				2H), 1,37 (с, 3H), 0,95-0,92 (м, 2H), 0,60-0,56 (м, 2H)
276		35,50	Методика 1	RT 0,638 мин (способ 3); m/z 497,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,69 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,70 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,23 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,90-3,88 (м, 2H), 3,81 (дд, J = 12,0, 5,6 Гц, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 0,94-0,92 (м, 2H), 0,58-0,56 (м, 2H)
277	 <p>Соль МК</p> <p>Присутствуют оба энантиомера</p>	7,53 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,352 мин; (способ 5); m/z 493,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	1H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) 9,84 (с, 1H), 8,51 (шир., 1H), 8,31 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,69 (т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,80 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,85-3,94 (м, 2H), 2,92-2,97 (дд, J = 16,8 Гц, 5,6 Гц, 1H), 2,27 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 2,00-2,12 (м, 2H), 1,86-1,90

№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					(м,1H), 1,64- 1,79 (м, 1H), 1,16 (с, 3H), 0,65-0,80 (м, 2H), 0,41-0,53 (м,2H).

Получение примера 278

4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид



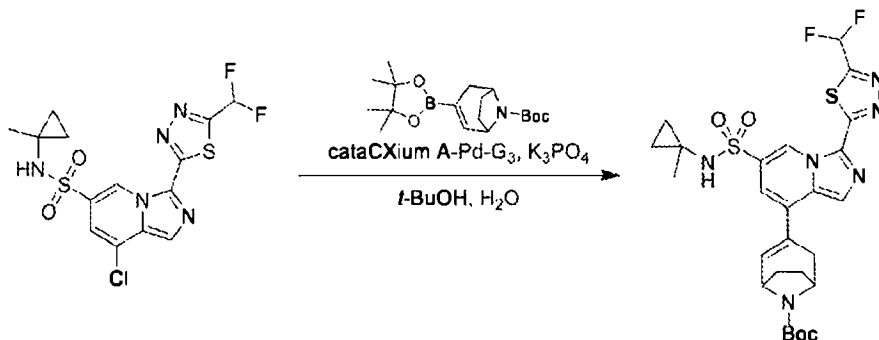
К раствору 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0660 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид гидрохлорид (33 мг, 0,132 ммоль, соль HCl), Cs₂CO₃ (54 мг, 0,165 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (6,4 мг, 0,0066 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3х) перед тем, как перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 20%–50%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид (5,4 мг, 0,00821 ммоль, выход 12,4%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,415 мин (способ 4); m/z 632,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,34 (шир., 1H), 3,61-3,51 (м,4H), 3,48 (т,

$J = 6,8$ Гц, 2H), 3,25-3,15 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,76 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,47 (с, 6H), 1,38 (с, 3H), 0,94-0,90 (м, 2H), 0,63-0,58 (м, 2H).

Получение примера 279a

трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат

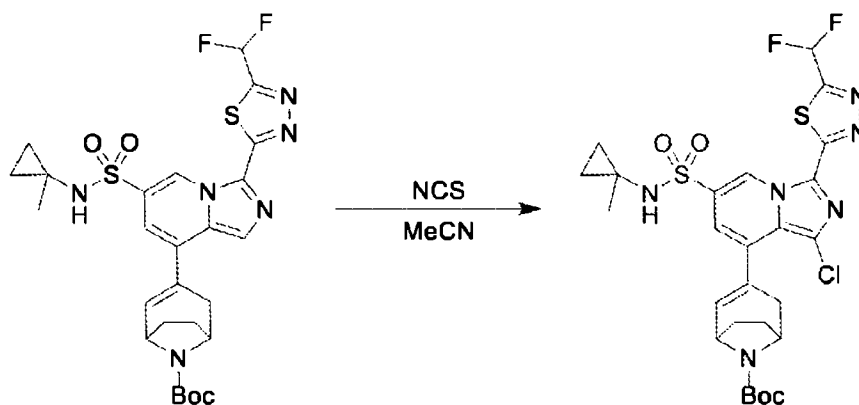


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (100 мг, 0,238 ммоль) в трет-бутаноле (2 мл) добавляли воду (0,2 мл), K_3PO_4 (51 мг, 0,238 ммоль), cataCXium A-Pd-G3 (17 мг, 0,0238 ммоль) и трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (240 мг, 0,715 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Полученную смесь концентрировали, а остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением продукта трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (35 мг, 0,0555 ммоль, выход 23,3%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,550 мин (**способ 4**); **m/z** 593,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** ($DMCO-d_6$, 400 МГц): 9,84 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,69 (т, $J = 53,2$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,86 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,46-4,52 (м, 1H), 4,35-4,43 (м, 1H), 3,03-3,18 (м, 1H), 2,28-2,35 (м, 1H), 2,01-2,12 (м, 2H), 1,75-1,88 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,15 (с, 3H), 0,67-0,74 (м, 2H), 0,48-0,44 (м, 2H).

Получение примера 279b

трет-бутил-3-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат

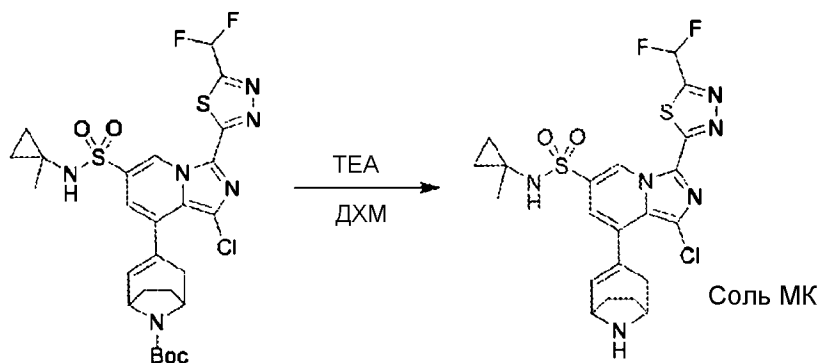


К раствору трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (35 мг, 0,0591 ммоль) в MeCN (1,2 мл) добавляли NCS (13 мг, 0,094 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч. NCS (6,5 мг, 0,0472 ммоль) добавляли к раствору, а смесь перемешивали в течение 16 ч. Полученный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл, 3х). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл, 2х), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением продукта трет-бутил-3-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (32 мг, 0,0459 ммоль, выход 77,77%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,577 мин (**способ 4**); **m/z** 571,0 (M-56+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,83 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,70 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,25 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,45 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,37-4,28 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 2H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (с, 3H), 0,72 (м, 2H), 0,47 (м, 2H).

Получение примера 279

8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат



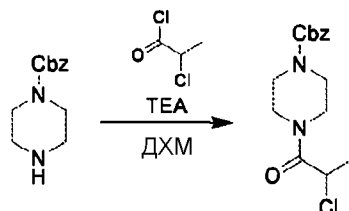
Раствор трет-бутил-3-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-

ен-8-карбоксилата (25 мг, 0,0399 ммоль) в ТФУ (1,0 мл) и ДХМ (0,5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали, а остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 14%–44%, 10 мин) с получением продукта 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (5,0 мг, 0,00867 ммоль, выход 21,76%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,393 мин (**способ 4**); **m/z** 527,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): 9,84 (с, 1H), 8,57 (шир., 1H), 8,31 (с, 1H), 7,70 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,17 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 3,89-3,82 (м, 2H), 2,89-2,78 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 0,74-0,72 (м, 2H), 0,52-0,50 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 280.1

бензил-4-(2-хлорпропаноил)пиперазин-1-карбоксилат

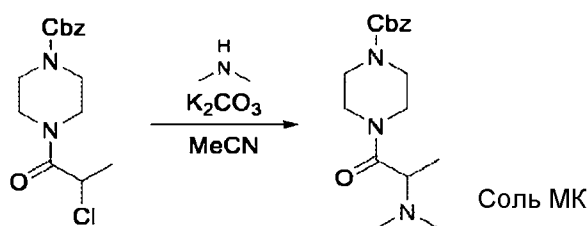


К раствору бензил пиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 9,08 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЕА (2,5 мл, 18,2 ммоль) и 2-хлорпропаноилхлорид (1,27 г, 9,99 ммоль) при 0 °С перед тем, как смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта бензил-4-(2-хлорпропаноил)пиперазин-1-карбоксилата (2,10 г, неочищенный, чистота 80,8% на основе ЖХМС) в виде белого твердого вещества.

RT 0,385 мин (**способ 4**); **m/z** 311,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 7,40-7,27 (м, 5H), 5,12 (с, 2H) 3,80-3,50 (м, 4H), 3,49-3,32 (м, 4H), 3,39 (к, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,65 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Получение промежуточного продукта 280.2

бензил-4-(диметилаланил)пиперазин-1-карбоксилат формиат

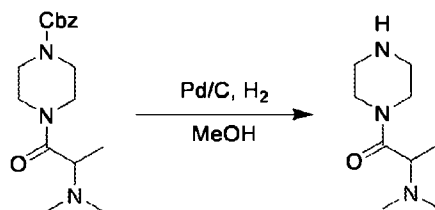


К раствору бензил-4-(2-хлорпропаноил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,30 ммоль, чистота 80,8%) в MeCN (5 мл) добавляли диметиламина гидрохлорид (159 мг, 1,95 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 0%–30%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта бензил-4-(диметилаланил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,184 ммоль, выход 14,1%, чистота 96,0%, соль МК) в виде бесцветного масла.

RT 0,253 мин (способ 4); m/z 320,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): 8,30 (шир., 1H), 7,57-7,16 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 3,72-3,51 (м, 9H), 2,14 (с, 6H), 1,00 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Получение промежуточного продукта 280.3

2-(диметиламино)-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-он

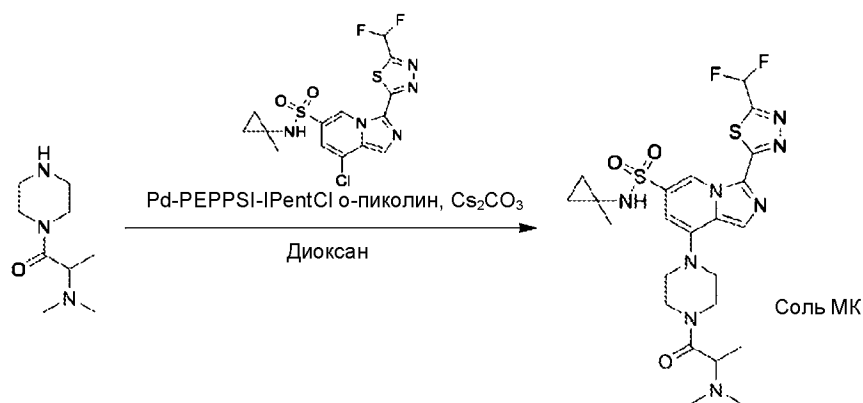


К суспензии Pd/C (20 мг, чистота 10%) в MeOH (2 мл) добавляли бензил-4-(диметилаланил)пиперазин-1-карбоксилатформиат (50 мг, 0,131 ммоль, чистота 96,0%, соль МК). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ (3х) перед тем, как смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч в атмосфере H₂. Суспензию фильтровали через слой целита, а фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (3 мл, 4х). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 2-(диметиламино)-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-она (34 мг, 0,110 ммоль, выход 83,80%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

RT 0,060 мин (способ 4); m/z 186,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺).

Получение примера 280

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(диметилаланил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

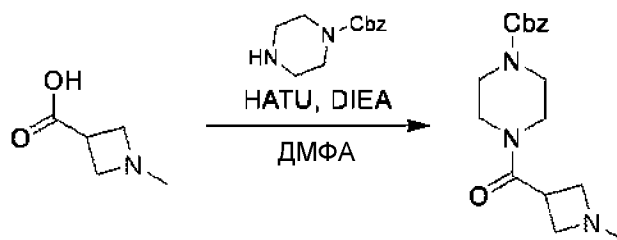


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 2-(диметиламино)-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-он (33 мг, 0,179 ммоль), Cs₂CO₃ (70 мг, 0,21 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl σ -пиколин (7,0 мг, 0,00715 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3х) перед тем, как перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 14%–44%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(диметилаланил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (3,76 мг, 0,00609 ммоль, выход 8,53%, чистота 99,63%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,337 мин (способ 4); m/z 569,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,88 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,56 (шир., 1H), 4,16-4,01 (м, 2H), 3,98 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 3,85-3,70 (м, 2H), 3,45-3,32 (м, 3H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,52 (с, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,63-0,55 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 281.1

бензил-4-(1-метилазетидин-3-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат формиат



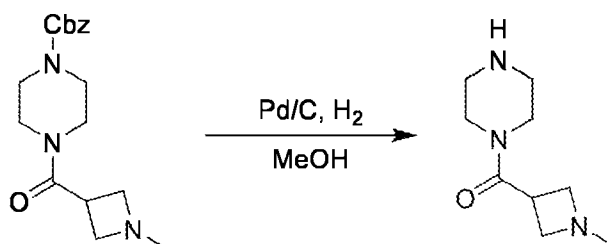
К раствору 1-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 2,61 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли HATU (604 мг, 1,59 ммоль) и DIEA (0,33 мл, 1,99 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин, затем добавляли бензилпиперазин-1-

карбоксилат (175 мг, 0,794 ммоль), а смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Полученную смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл; 2х) и промывали солевым раствором (30 мл; 3х). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 0%–28%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта бензил-4-(1-метилазетидин-3-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата формиата (50 мг, 0,120 ммоль, выход 15,07%, соль МК) в виде коричневого твердого вещества.

RT 0,249 мин (**способ 4**); **m/z** 318,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 7,46-7,34 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,43-4,01 (м, 2H), 3,98-3,82 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,44-3,38 (м, 4H), 3,14-3,07 (м, 2H), 2,81 (с, 3H).

Получение промежуточного продукта 281.2

(1-метилазетидин-3-ил)(пиперазин-1-ил)метанон

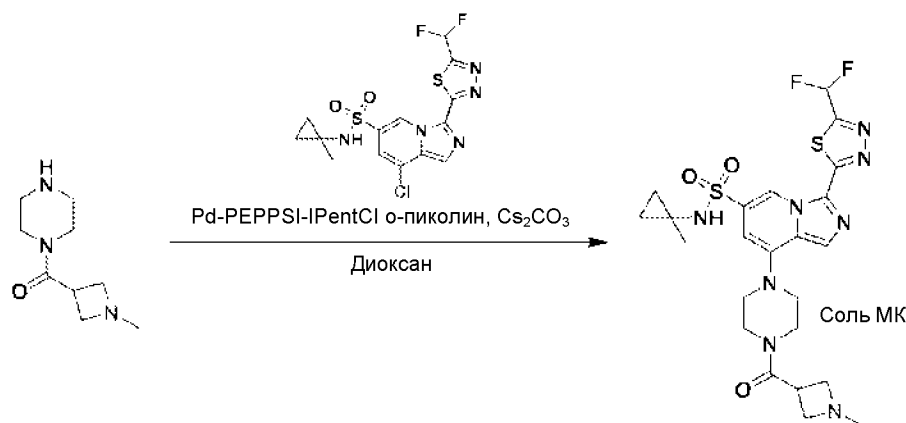


К суспензии Pd/C (17 мг, чистота 10%) в MeOH (2 мл) добавляли бензил-4-(1-метилазетидин-3-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат формиат (50 мг, 0,137 ммоль, соль МК). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ (3х) перед тем, как смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч в атмосфере H₂. Суспензию фильтровали через слой целита, а фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (3 мл, 4х). Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (1-метилазетидин-3-ил)(пиперазин-1-ил)метанона (38 мг, 0,124 ммоль, выход 90,78%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

RT 0,060 мин (**способ 4**); **m/z** 184,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺)

Получение примера 281

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-метилазетидин-3-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

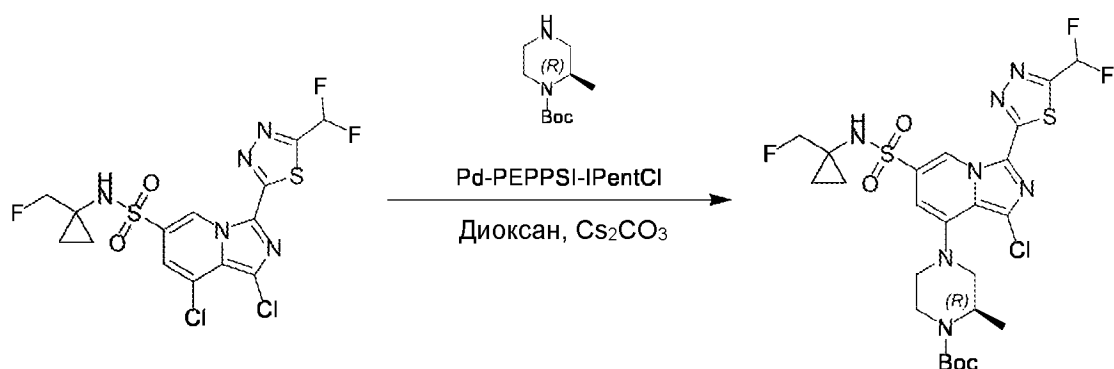


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30,0 мг, 0,0715 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли (1-метилазетидин-3-ил)(пиперазин-1-ил)метанон (33,0 мг, 0,179 ммоль), Cs₂CO₃ (70 мг, 0,21 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (7,0 мг, 0,00715 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3х) перед тем, как смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 13%–43%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-метилазетидин-3-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (12,94 мг, 0,022 ммоль, выход 28,61%, чистота 96,78%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,337 мин (**способ 4**); **m/z** 567,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺), **¹H ЯМР** (DMSO-*d*₆, 400 МГц): 9,60 (с, 1H), 8,44 (шир., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,67 (т, *J*= 53,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,75-3,71 (м, 2H), 3,55- 3,54 (м, 3H), 3,55-3,54 (м, 2H), 3,52-3,31 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,75- 0,68 (м, 2H), 0,47-0,41 (м, 2H).

Получение примера 282а

трет-бутил-(R)-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

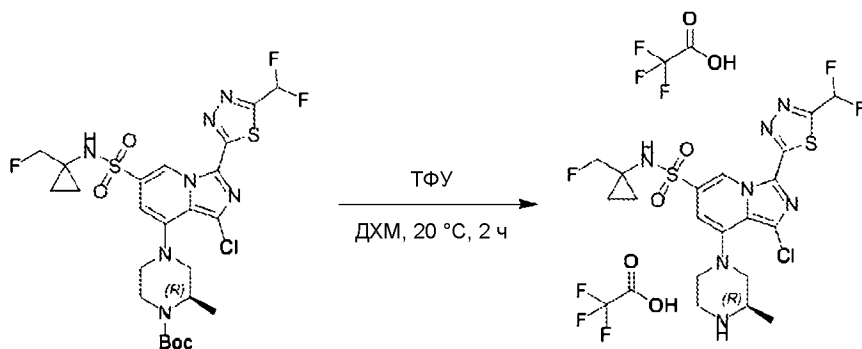


К раствору 1,8-дихлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50,0 мг, 0,106 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли трет-бутил-рац-(2R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (42,0 мг, 0,212 ммоль) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (103 мг, 0,318 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl (10,0 мг, 0,0106 ммоль). Смесь дегазировали и продували N_2 (3х) перед тем, как перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до 20 °С, разбавляли EtOAc (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ с получением продукта трет-бутил-(R)-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (10,0 мг, 0,0138 ммоль, выход 13,05%, чистота 87,91%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,855 мин (способ 2); m/z 636,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 9,90 (с, 1H), 7,08 (т, $J = 53,6$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,45-4,57 (м, 1H), 4,28 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,19-3,07 (м, 2H), 2,70-2,58 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,39 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,19-1,14 (м, 2H), 0,91-0,87 (м, 2H).

Получение примера 282

(R)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида бис(2,2,2-трифторацетат)



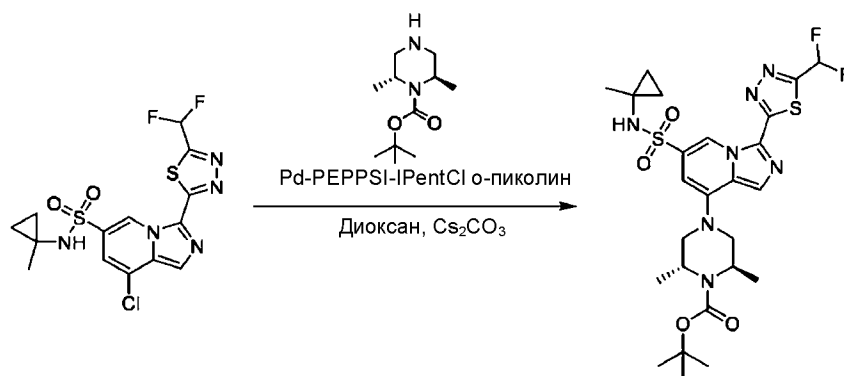
К раствору трет-бутил-(R)-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (10,0 мг, 0,0157 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ

(0,20 мл, 2,63 ммоль), а смесь перемешивали при 22 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме при 32 °С. Остаток растворяли в MeCN (2 мл), фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,075% ТФУ в воде, В: MeCN; В%: 20%–50%, 8 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (R)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида бис(2,2,2-трифторацетата) (4,3 мг, 0,0056 ммоль, выход 35,69%, чистота 99,46%, соль 2ТФУ) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,370 мин (способ 1); m/z 536,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,62 (с, 1H), 9,21-9,02 (м, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,79 - 8,65 (м, 1H), 7,69 (т, $J = 52,8$ Гц, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 4,23 (т, $J = 48,4$, 2H), 3,57-3,51 (м, 5H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,89 - 2,81 (м, 1H), 1,30 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,90- 0,85 (м, 2H), 0,82-0,76 (м, 2H).

Получение примера 283.1

трет-бутил-(2R,6R)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат

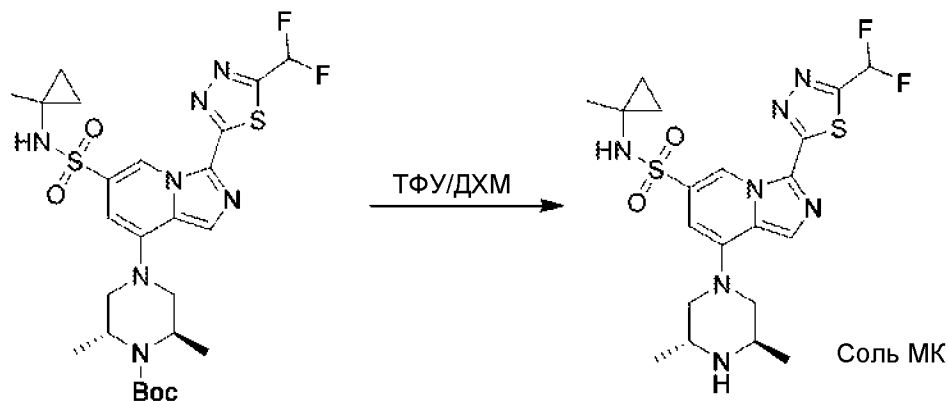


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50,0 мг, 0,119 ммоль) и трет-бутил-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (51,0 мг, 0,238 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (116 мг, 0,357 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (12,0 мг, 0,0119 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3х) перед тем, как перемешивали при 100 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением продукта трет-бутил-(2R,6R)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (15,0 мг, 0,0246 ммоль, выход 20,65 %) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,498 мин (способ 4); m/z 598,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺);

Получение примера 283

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-сульфонамида формиат

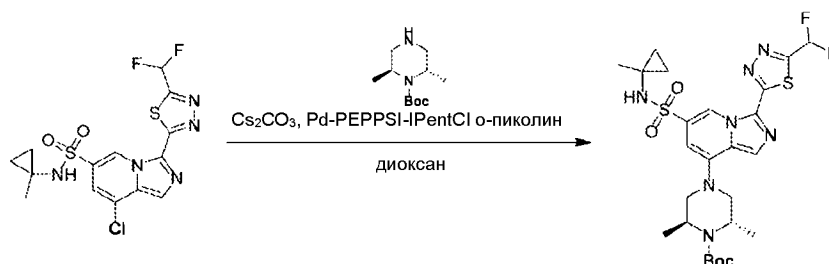


К раствору трет-бутил-(2R,6R)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-a]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (15,0 мг, 0,0246 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,2 мл) при 20 °С, а смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 13%–43%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-сульфонамида формиата (1,6 мг, 0,0028 ммоль, выход 11,52%, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,333 мин (способ 4); m/z 498,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,88 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,09 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,49 (шир. с, 1H), 3,60-3,72 (м, 2H), 3,36-3,45 (м, 2H), 3,20-3,28 (м, 2H), 1,49 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,38 (с, 3H), 0,96-0,90 (м, 2H), 0,63-0,56 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 284.1

трет-бутил-(2S,6S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-a]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат

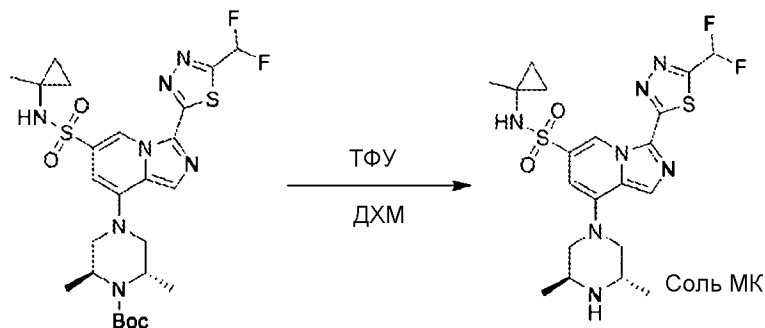


К смеси 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли трет-бутил-(2S,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (15 мг, 0,0715 ммоль), Cs₂CO₃ (70 мг, 0,214 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколин (7,0 мг, 0,00715 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ (3х), а затем перемешивали при 98 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 1:2) с получением продукта трет-бутил-(2S,6S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (16 мг, 0,0238 ммоль, выход 33,34%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,573 мин (способ 4); m/z 598,1 (M+H⁺) (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 9,74 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,20-4,37 (м, 2H), 4,14-4,11 (м, 2H), 3,67-3,48 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,40 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 0,98-0,96 (м, 2H), 0,63-0,58 (м, 2H)

Получение примера 284

3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиат

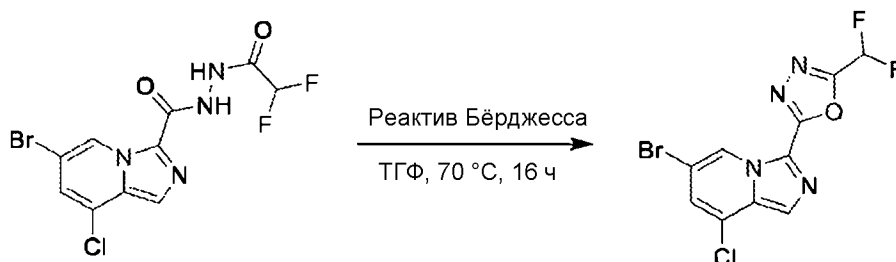


Раствор трет-бутил-(2S,6S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (16 мг, 0,0322 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и ТФУ (0,1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 14%–44%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида формиата (4,0 мг, 0,00725 ммоль, выход 22,56%, соль МК) в виде желтого твердого вещества

RT 0,362 мин (**способ 4**); **m/z** 498,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,67 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,26-3,22 (м, 2H), 3,06-3,01 (м, 2H), 1,23 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H), 1,15 (с, 3H), 0,77-0,67 (м, 2H), 0,45-0,47 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 285.1

2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол

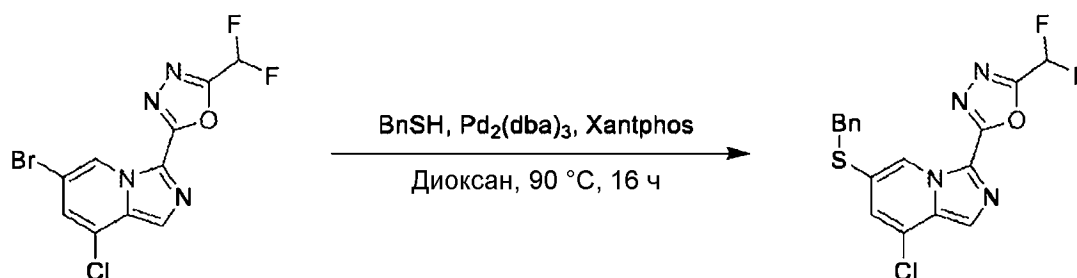


К раствору 6-бром-8-хлор-N'-(2,2-дифторацетил)имидазо[1,5-а]пиридин-3-карбогидразида (2000 мг, 5,44 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли реактив Бёрджесса (3890 мг, 16,3 ммоль), а реакцию смесь перемешивали при 65 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 20 °С и концентрировали с получением остатка, который растирали с MeOH (5 мл) в течение 30 мин. После фильтрации фильтр-прессную лепешку собирали и сушили с получением продукта 2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (750 мг, 2,10 ммоль, выход 38,53%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,449 мин (**способ 4**); **m/z** 350,9 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,52 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,10-6,85 (т, *J* = 51,6 Гц, 1H).

Получение промежуточного продукта 285.2

2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол



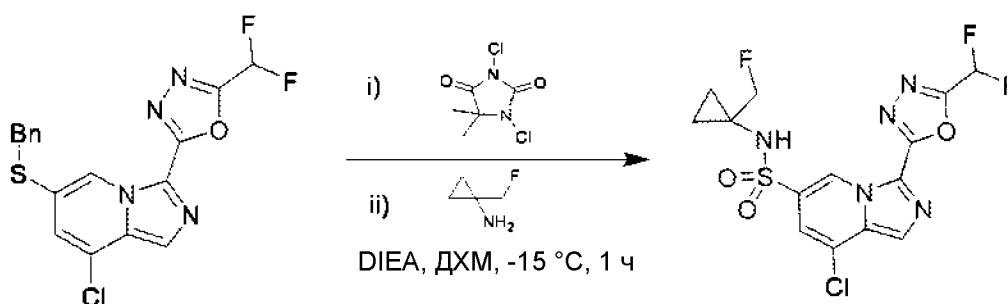
К раствору 2-(6-бром-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (1500 мг, 4,22 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли бензилметантиол (0,49 мл, 4,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (386 мг, 0,422 ммоль), Xantphos (244 мг, 0,422 ммоль) и DIEA (2,2 мл, 12,6 ммоль) при 25 °С перед тем, как реакцию смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. После охлаждения реакцию смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ

(Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: 0,225% муравьиной кислоты в воде; В: 61%–91%, 10 мин) с получением продукта 2-(6-(бензилтио)-8-хлоримидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (710 мг, 1,81 ммоль, выход 42,88%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,483 мин (способ 4); m/z 393,1 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,17 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,96 (т, J= 51,6 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H).

Получение промежуточного продукта 285.3

8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



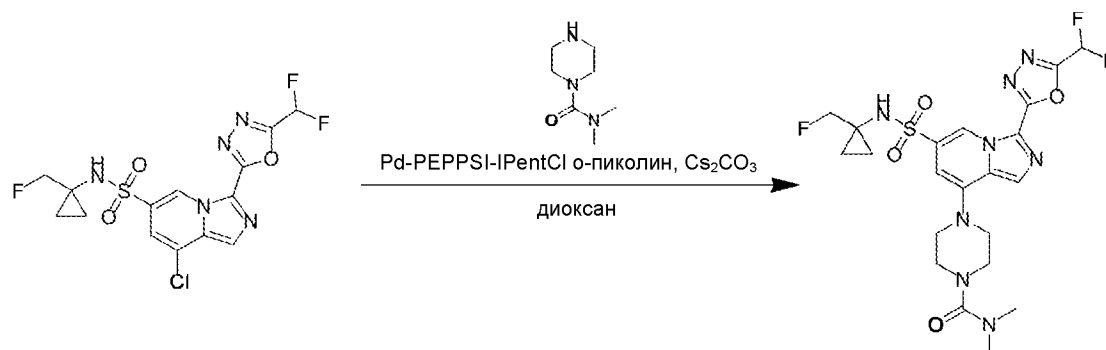
К раствору 2-(6-бензилсульфанил-8-хлор-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (200 мг, 0,509 ммоль) в AcOH (3,0 мл, 1,02 ммоль) и H₂O (1,5 мл, 0,509 ммоль) добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (2,5 экв., 251 мг, 1,27 ммоль) при 0 °C перед тем, как реакцию смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Смесь гасили H₂O (5 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 1-(фторметил)циклопропанамин гидрохлорида (102 мг, 0,81 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли DIEA (0,19 мл, 1,08 ммоль) при -15 °C. Затем раствор 8-хлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонилхлорида (200 мг, 0,542 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли при -15 °C, а реакцию смесь перемешивали при -15 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и экстрагировали H₂O (10 мл x 3). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением продукта 8-хлор-3-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[1-(фторметил)циклопропил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,106 ммоль, выход 19,48%) в виде белого твердого вещества.

RT 0,376 мин (**способ 1**); m/z 422,1 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,12 (т, $J = 51,2$ Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,31 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 1,08 - 1,04 (м, 2H), 0,85 - 0,82 (м, 2H).

Получение примера 285

4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

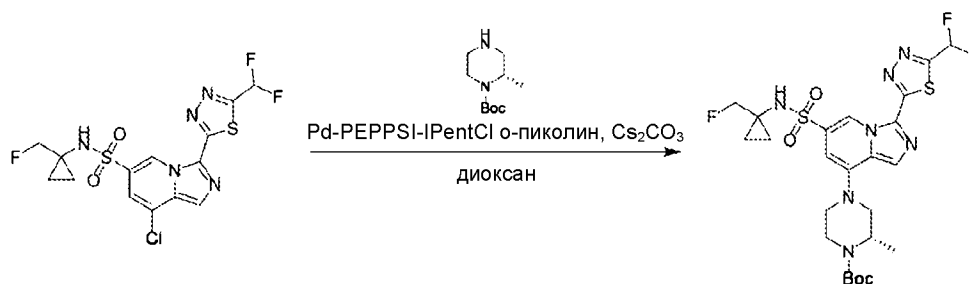


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (20 мг, 0,047 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (15 мг, 0,0948 ммоль) с последующим добавлением Cs₂CO₃ (46 мг, 0,142 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколина (4,6 мг, 0,0047 ммоль) при 25 °С в перчаточном боксе. Вне перчаточного бокса реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1,33 ч. Смесь охлаждали до 25 °С, разбавляли EtOAc (15 мл), фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (3 мл, 3х). Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = 0:1) с получением продукта 4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид (1,2 мг, 0,00208 ммоль, выход 4,38%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,597 мин (**способ 4**); m/z 543,0 ($M+H$)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,65 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,98 (т, $J = 51,6$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,27 (д, $J = 48,4$ Гц, 2H), 3,54-3,51 (м, 4H), 3,39-3,36 (м, 4H), 2,92 (с, 6H), 1,27-1,25 (м, 2H), 0,89-0,87 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 286.1

трет-бутил-(S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

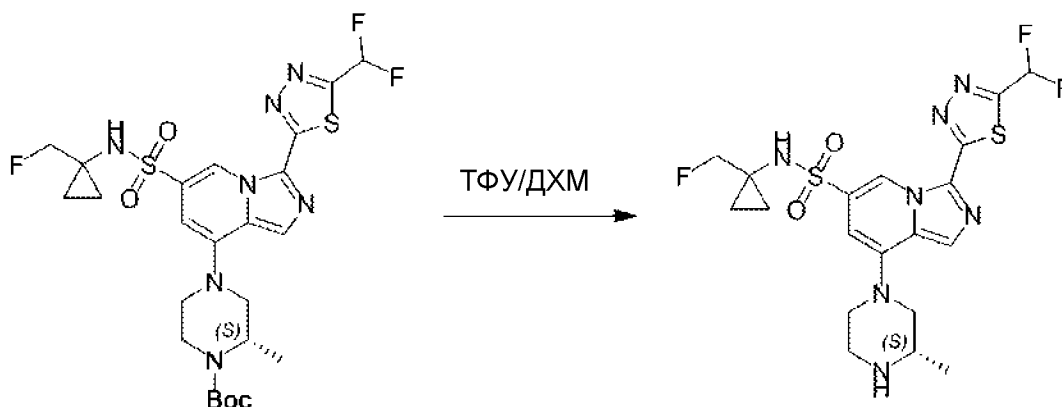


К раствору 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (50 мг, 0,114 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (46 мг, 0,228 ммоль) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (112 мг, 0,343 ммоль) и Pd-PEPSSI-IPentCl о-пиколин (11 мг, 0,011 ммоль) при 22 °С. Смесь дегазировали и продували N_2 (3х) перед тем, как нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до 22 °С, разбавляли EtOAc (10 мл), фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (3 мл, 3х). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением продукта трет-бутил-(S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (42 мг, 0,0619 ммоль, выход 54,18%, чистота 88,63%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,800 мин (способ 2); m/z 602,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ИЭР⁺);

Получение примера 286

(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид



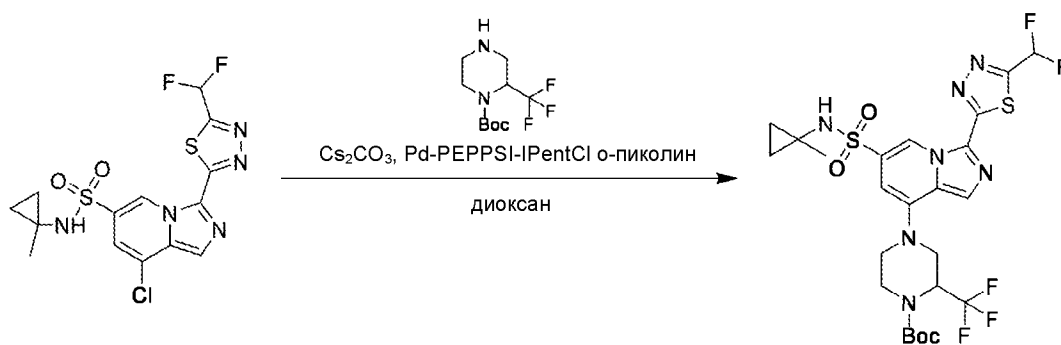
К раствору трет-бутил-(S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (42 мг, 0,070 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (0,4 мл) при 22 °С. Реакционную смесь перемешивали при 22 °С в течение 0,5 ч. Полученную смесь

концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150* 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: А: 10 ммоль NH₃·H₂O в воде, В: MeCN; В%: 25%–55%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта (S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (9,5 мг, 0,0188 ммоль, выход 26,97%, чистота 99,7%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,345 мин (**способ 4**); **m/z** 502,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,55 (с, 1H), 8,80 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,67 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,22 (д, *J* = 48,4 Гц, 2H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,03-2,92 (м, 3H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 1,06 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 0,88-0,81 (м, 2H), 0,80-0,74 (м, 2H).

Получение промежуточного продукта 287.1

трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат

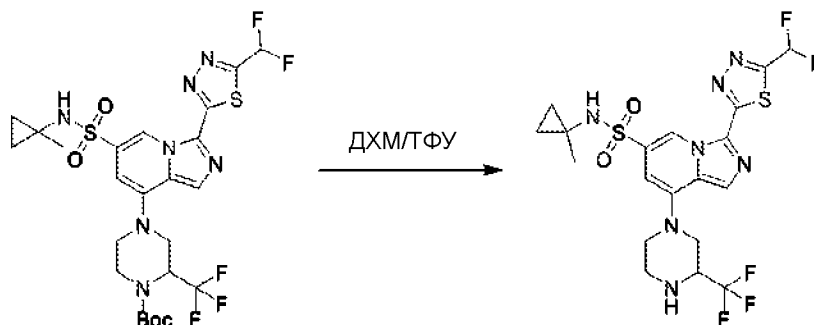


Смесь 8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (30 мг, 0,0715 ммоль), трет-бутил-2-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (36 мг, 0,143 ммоль), Cs₂CO₃ (70 мг, 0,214 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl о-пиколина (7,0 мг, 0,00715 ммоль) в диоксане (0,5 мл) дегазировали N₂(3х) и перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением продукта трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (10 мг, 0,0138 ммоль, выход 19,30%) в виде желтого твердого вещества.

RT 0,579 мин (**способ 4**); **m/z** 638,2 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (CDCl₃, 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,08 (т, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,10 (шир., 1H), 4,87-4,56 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,65-3,47 (м, 2H), 3,13-3,01 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,26 (с, 9H), 0,95-0,93- (м, 2H), 0,65-0,57 (м, 2H).

Получение примера 287

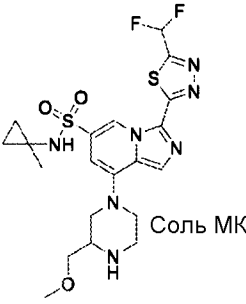
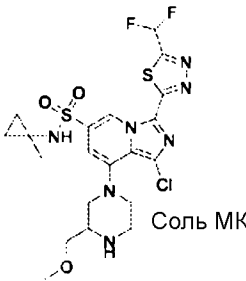
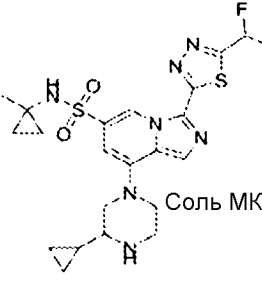
3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

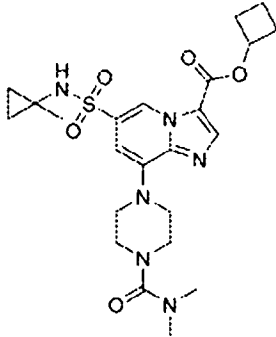
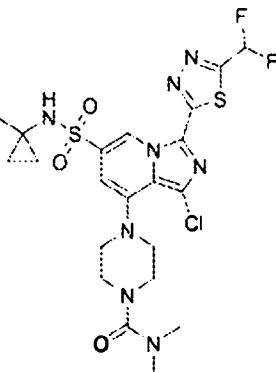


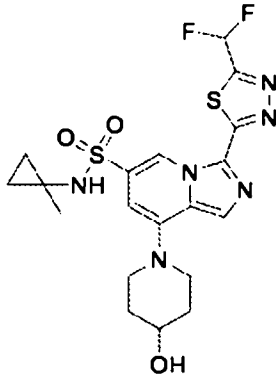
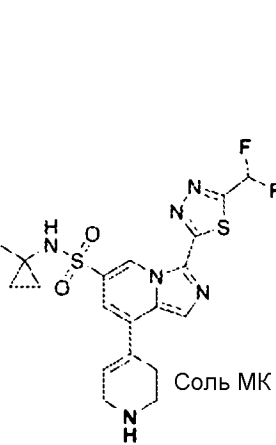
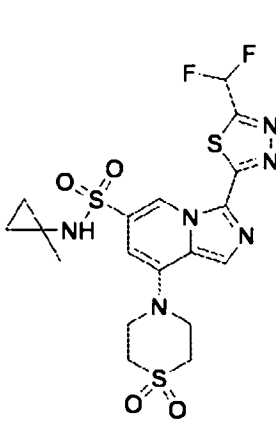
Раствор трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) и ТФУ (0,04 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150* 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиной кислоты в воде, В: MeCN; В%: 34%–64%, 10 мин) и лиофилизировали непосредственно с получением продукта 3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида (0,60 мг, 0,001 ммоль, выход 6,6%) в виде желтого твердого вещества

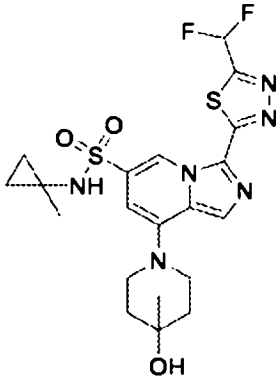
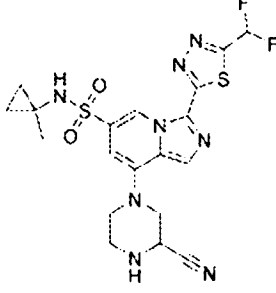
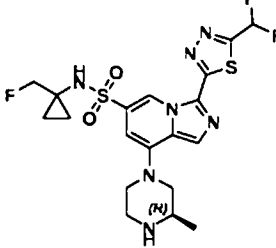
RT 0,411 мин (**способ 4**); **m/z** 538,3 (M+H)⁺ (ИЭР⁺); **¹H ЯМР** (DMCO-*d*₆, 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,09 (т, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,39-3,30 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 0,98-0,89 (м, 2H), 0,62-0,59 (м, 2H).

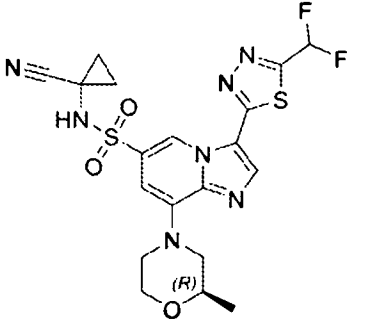
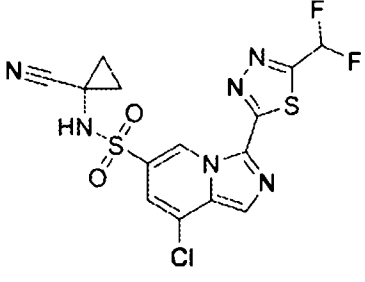
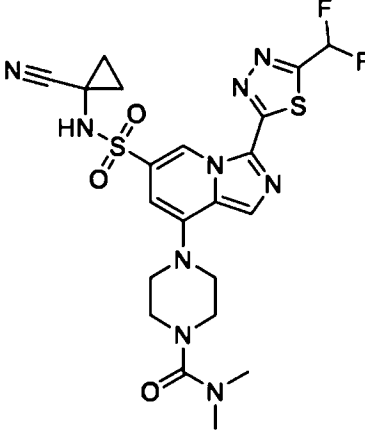
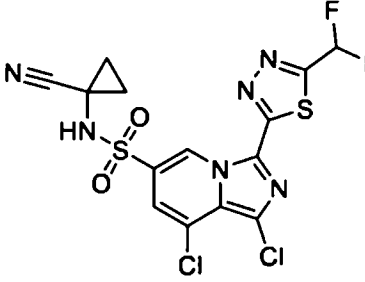
Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали в соответствии с соответствующими общими методиками или, если они указаны аналогично родственному соединению, и исходя из соответствующих промежуточных соединений.

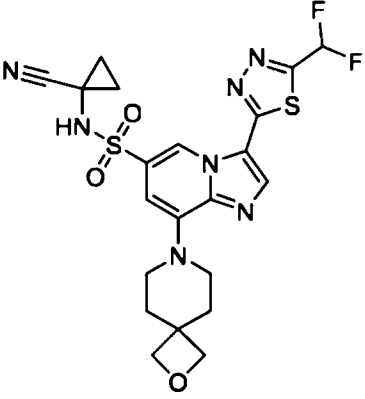
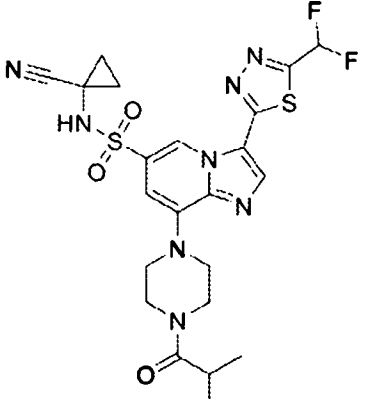
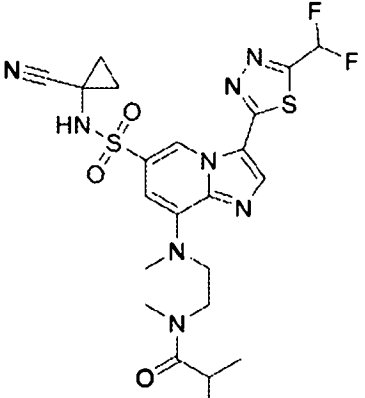
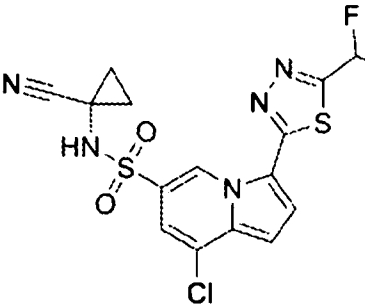
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ Н ЯМР
288	 <p>Соль МК</p>	23,93 % (Выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,359 мин (способ 4); m/z 514,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ Н ЯМР (D ₂ O, 400 МГц): 9,41 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,31 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,78 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,76- 3,75 (м, 2H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,45 (с,3H), 3,39-3,31 (м,1H), 3,31-3,14 (м,2H), 1,17 (с, 3H), 0,81-0,71 (м, 2H), 0,56-0,46 (м, 2H).
289	 <p>Соль МК</p>	11,32% (Выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,380 мин (способ 4); m/z 548,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ Н ЯМР (D ₂ O, 400 МГц): 9,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,33 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,68-3,78 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,62- 3,53 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,45 (с,3H), 3,26-2,97 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 0,73- 0,81 (м, 2H), 0,46-0,58 (м, 2H).
290	 <p>Соль МК</p>	6,83 % (Выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	RT 0,372 мин (способ 4); m/z 510,1 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,58 (с, 1H), 8,45 (шир., 1H), 8,30 (шир., 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,68 (с,1H), 3,55-3,65 (м,2H), 3,01-3,07 (м,1H),

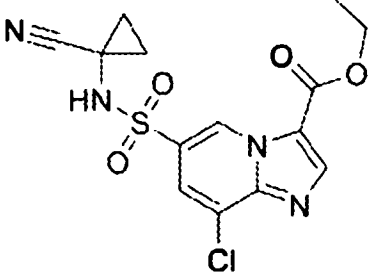
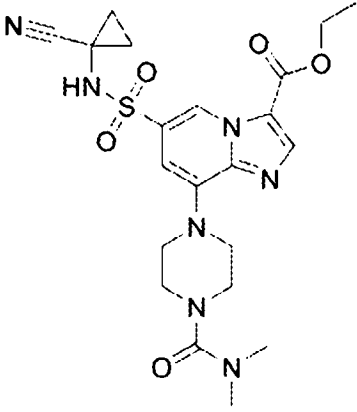
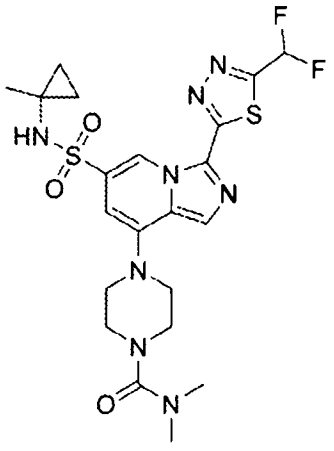
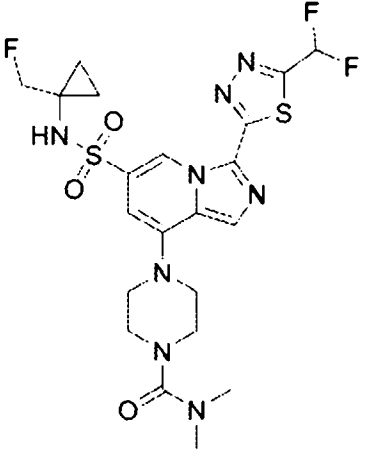
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ H ЯМР
					2,88-2,93 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,72-2,76 (м, 1H), 2,10-2,18 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 0,85-0,80 (м, 1H), 0,74-0,70 (м, 2H), 0,46-0,40 (м, 4H), 0,35-0,34 (м, 2H).
291		21,25%	Методика 14	РТ 0,545 мин (способ 3); m/z 505,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,54 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,22-5,36 (м, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,55-3,61 (м, 4H), 3,45-3,54 (м, 4H), 3,90 (с, 6H), 2,42-2,57 (м, 2H), 2,18-2,36 (м, 2H), 1,85-1,96 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 1H), 1,32 (с, 3H), 0,85-0,87 (м, 2H), 0,54-0,56 (м, 2H).
292		1,94	Методика 1	РТ 0,507 мин (способ 4); m/z 575,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,89 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,48-3,61 (м, 4H), 3,26-3,18 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 1,39 (с, 3H), 0,97-0,87 (м, 2H), 0,64-0,58 (м, 2H).

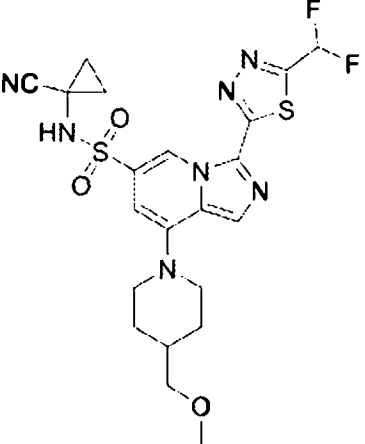
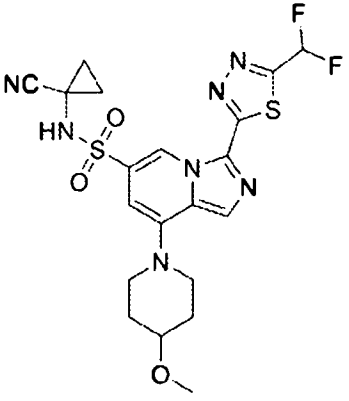
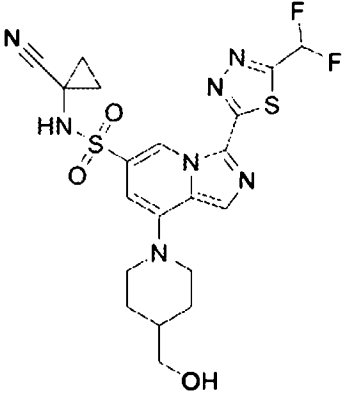
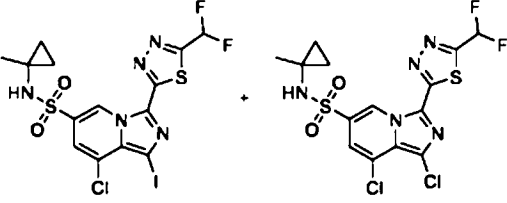
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ Н ЯМР
293		20,15	Методика 1	РТ 0,454 мин (способ 4); m/z 485,1	¹ Н ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,84 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,66 (с, (M+H) ⁺ (ИЭ 1H), 5,10 (шир., 1H), 4,09-3,95 (м, 1H), 3,72-3,54 (м, 2H), 3,23-3,07 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 0,98-0,90 (м, 2H), 0,63-0,56 (м, 2H).
39 соль МК		26,90	Методика 2	РТ 0,347 мин (способ 4); m/z 466,9(M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,85 (с, 1H), 8,50 (шир., 1H), 8,23 (с, 1H), 8,11 (шир., 1H), 7,69(т, J = 53,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,21-4,08 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 3H), 3,17- 3,07 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 0,78-0,69 (м, 2H), 0,51-0,44 (м, 2H).
295		18,32	Методика 1	РТ 0,438 мин (способ 4); m/z 519,0(M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ Н ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,94 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,9-3,86 (м,4H), 3,35-3,30 (м,4H), 1,41 (с, 3H), 0,96- 0,90 (м, 2H), 0,65-0,62 (м, 2H).

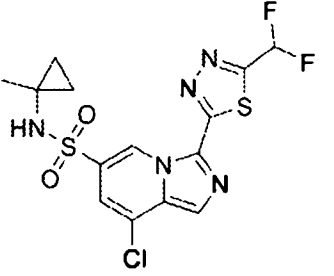
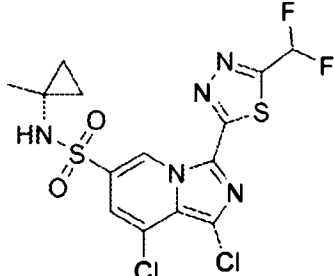
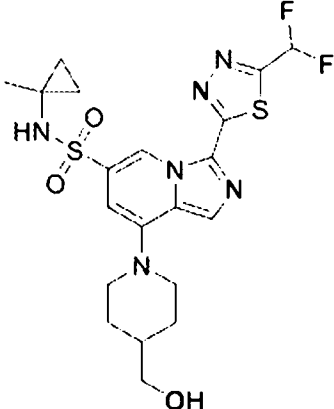
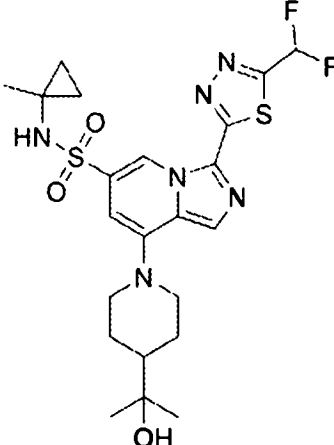
№ соединения	Структура	Выход (%)	Методика	ЖХ/МС	¹ Н ЯМР
296		27,72	Методика 1	РТ 0,472 мин (способ 4); m/z 499,0 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ Н ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,83 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (J = 53,6 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,10 (шир., 1H), 3,54- 3,47 (м, 2H), 3,40- 3,30 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 0,96-0,92 (м, 2H), 0,61-0,57 (м, 2H).
297		0,85 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	РТ 0,362 мин (способ 4); m/z 495,2 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺)	¹ Н ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): 9,91 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,08 (т, J = 53,6 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,83-3,93 (м, 1H), 3,60-3,39 (м, 2H), 3,30-3,11 (м, 3H), 1,40 (с, 3H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,66-0,59 (м, 2H).
298		25,41 (выход за 2 стадиями)	Методика 1, затем методика 2	РТ 0,348 мин (способ 4); m/z 502,3 (M+H) ⁺ (ИЭР ⁺);	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): 9,55 (с, 1H), 8,76 (шир., 1H), 7,98 (с, 1H), 7,67 (т, J = 52,8 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,22 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 3,63-3,52 (м, 2H), 3,02-2,92 (м, 3H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц,

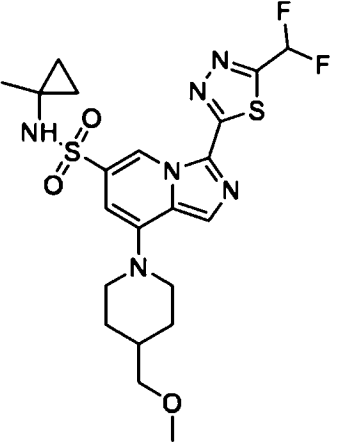
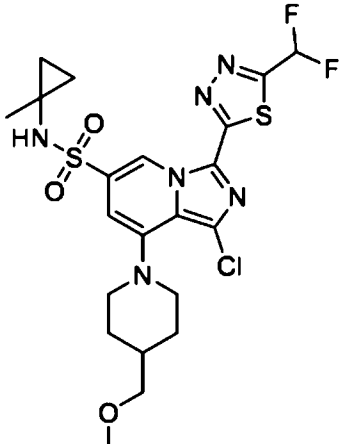
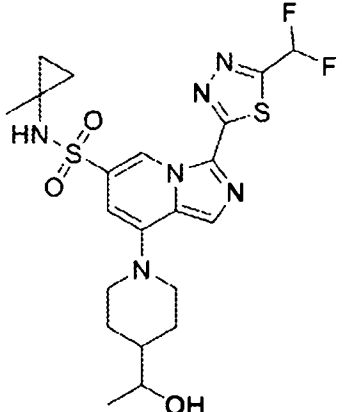
Пример №	Структура	Название соединения
3		(R)-N-(1-цианоэтил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2-метилморфолино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
4		8-хлор-N-(1-цианоэтил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
5		4-(6-(N-(1-цианоэтил)сульфамойл)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
6		1,8-дихлор-N-(1-цианоэтил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

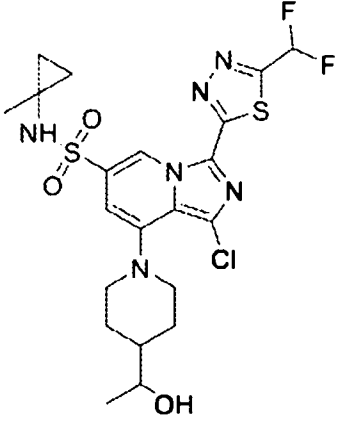
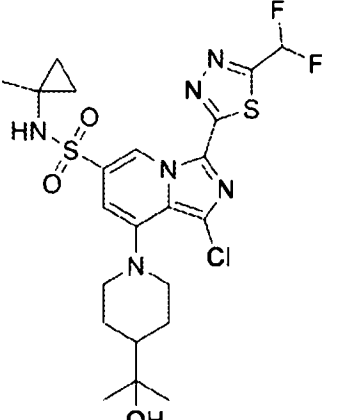
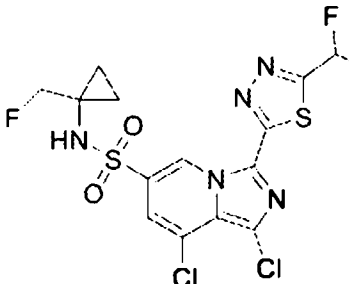
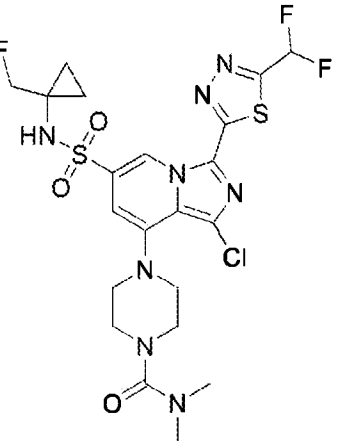
Пример №	Структура	Название соединения
7		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
8		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
9		N-(2-(((6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамойл)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)(метил)амино)этил)-N-метилизобутирамид
10		[8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-6-сульфонамид

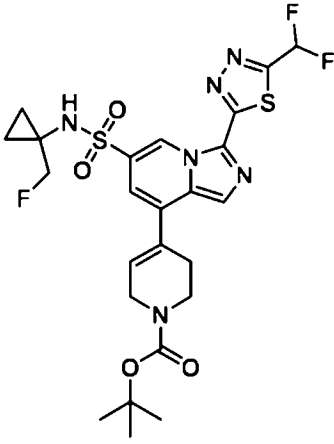
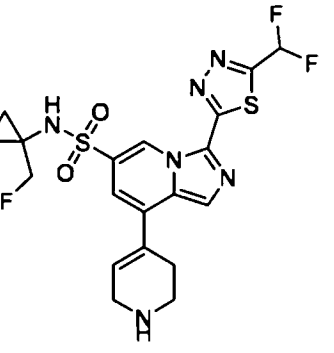
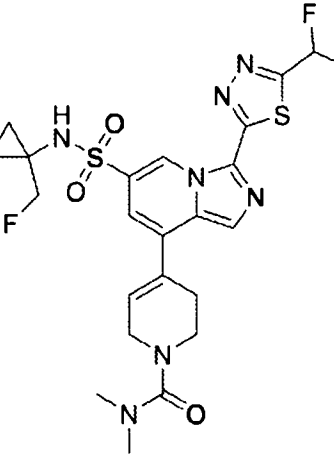
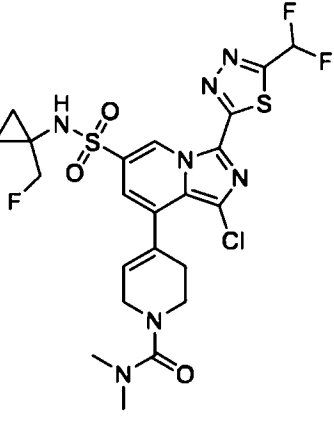
Пример №	Структура	Название соединения
11		этил-8-хлор-6-(N-(1-цианоэтил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
12		этил-6-(N-(1-цианоэтил)сульфамойл)-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
13		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
14		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

Пример №	Структура	Название соединения
15		N-(1-цианоэтилциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
16		N-(1-цианоэтилциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
17		N-(1-цианоэтилциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
18a и 18b		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид и 1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

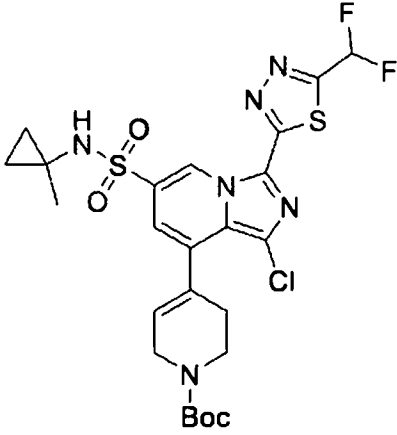
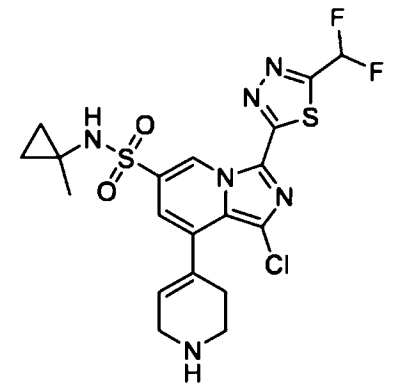
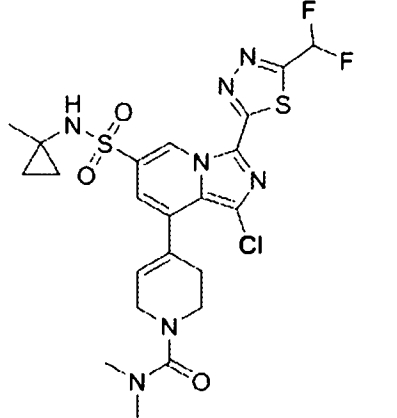
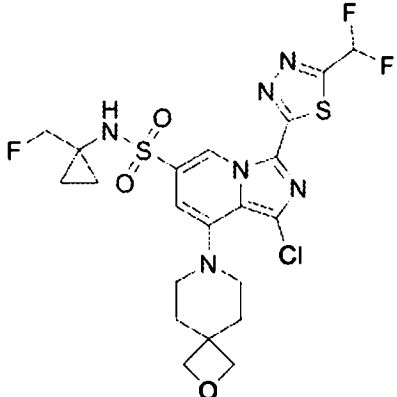
Пример №	Структура	Название соединения
18c		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
18d		1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
18		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
19		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

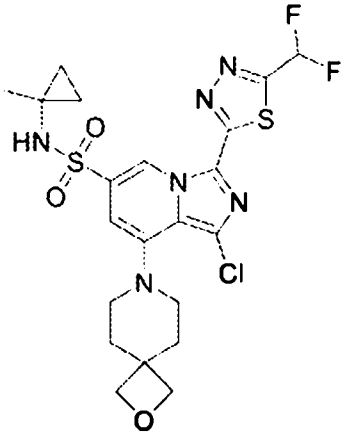
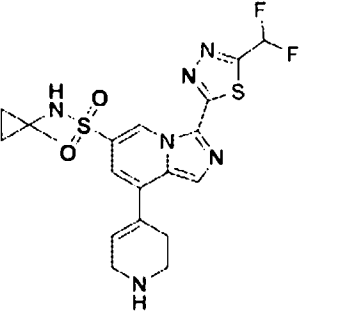
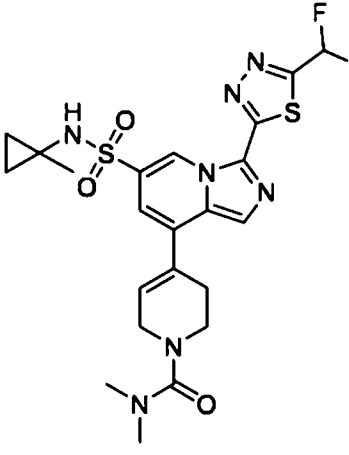
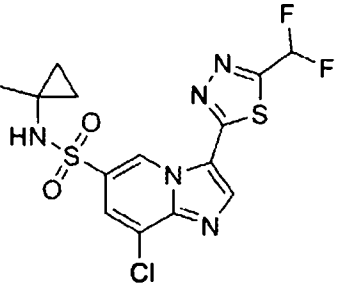
Пример №	Структура	Название соединения
20		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метокси метил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
21		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
22		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

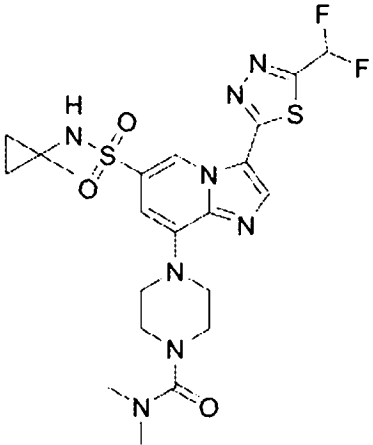
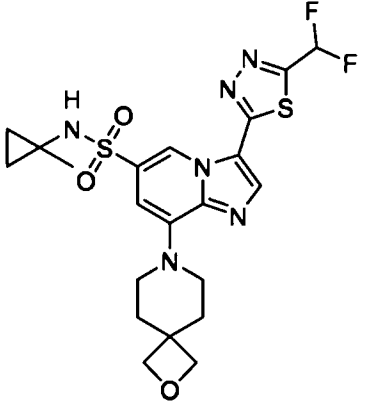
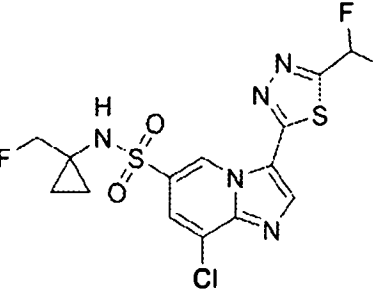
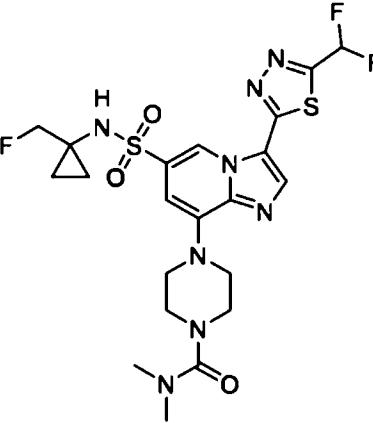
Пример №	Структура	Название соединения
23		Хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
24		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
25а		1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
25		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

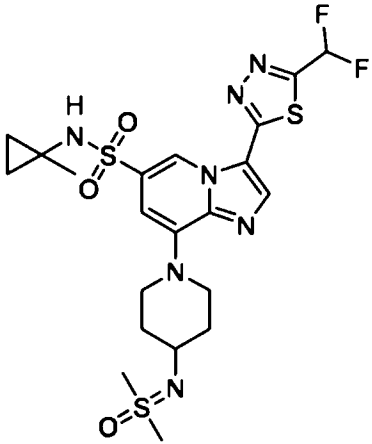
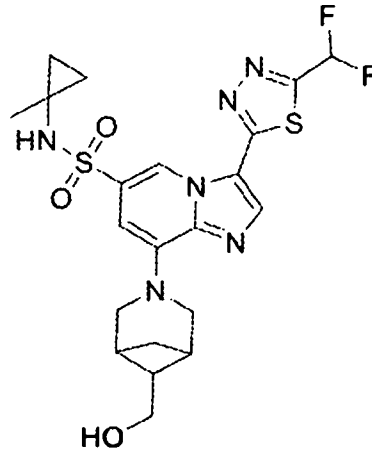
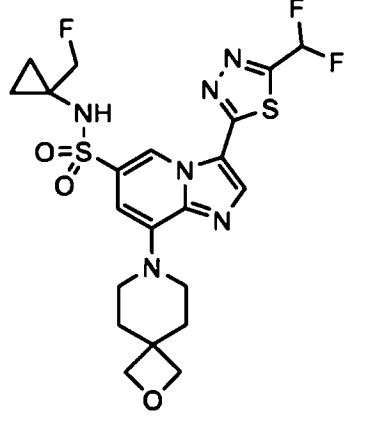
Пример №	Структура	Название соединения
26		трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
27		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
28		-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид
29		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид

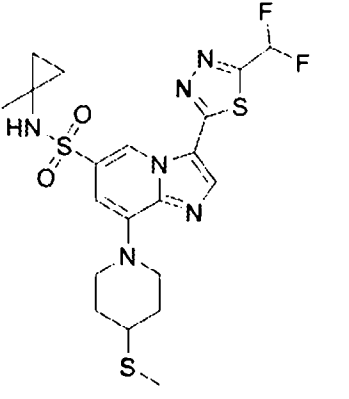
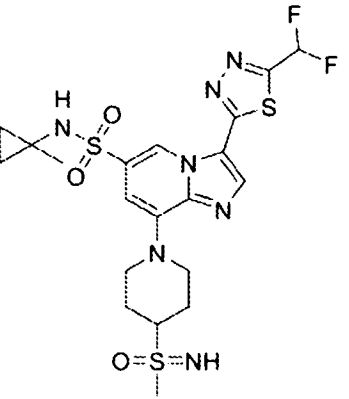
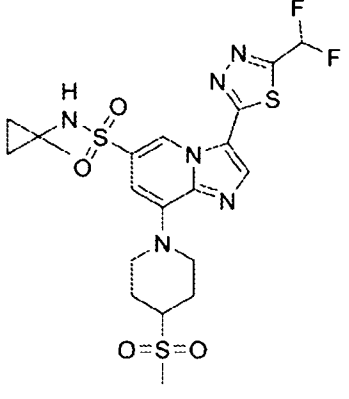
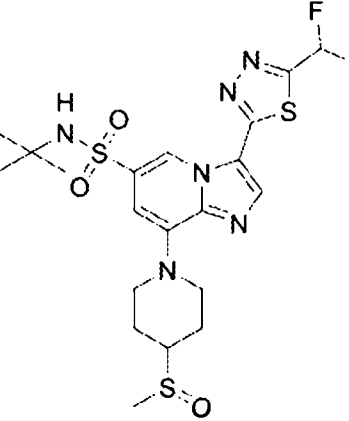
Пример №	Структура	Название соединения
30		трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат
31		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
32		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
33		трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

Пример №	Структура	Название соединения
34		трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
35		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
36		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид
37		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

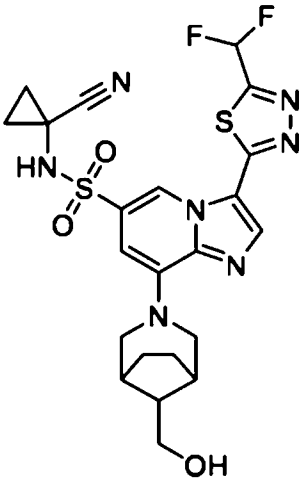
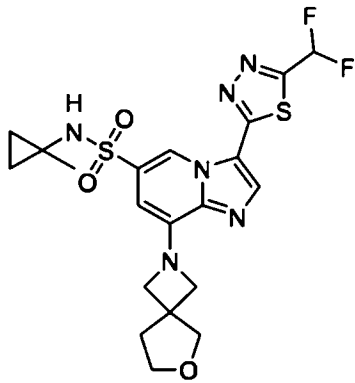
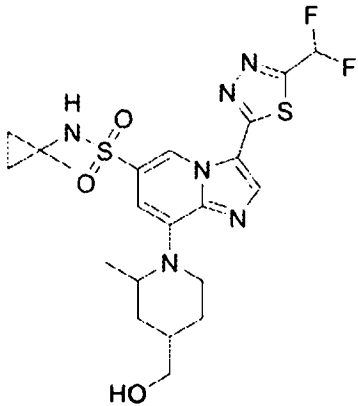
Пример №	Структура	Название соединения
38		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
39		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
40		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид
41a		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

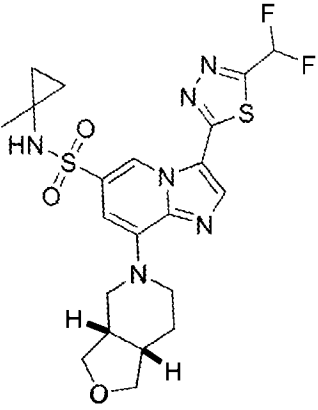
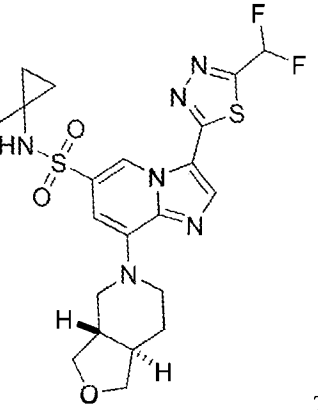
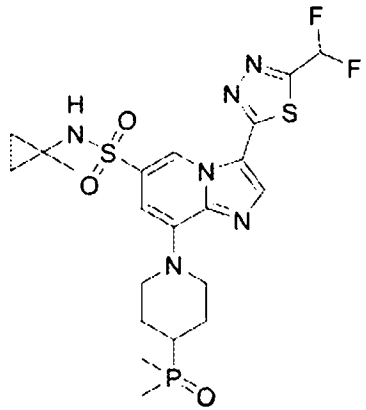
Пример №	Структура	Название соединения
41		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
42		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
43		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
44		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

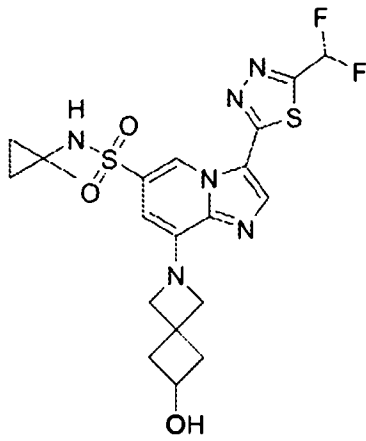
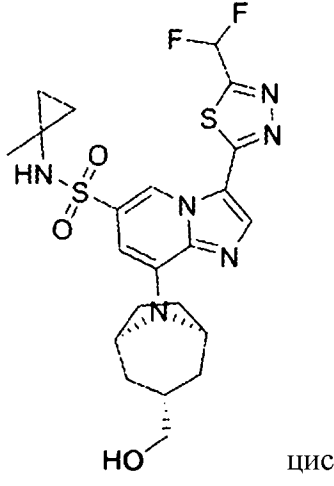
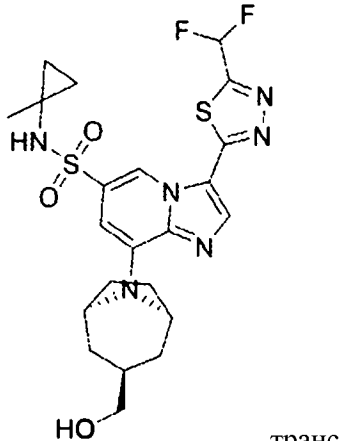
Пример №	Структура	Название соединения
45		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-((диметил(оксо)-16-сульфанилиден)амино)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
46		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
47		33-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

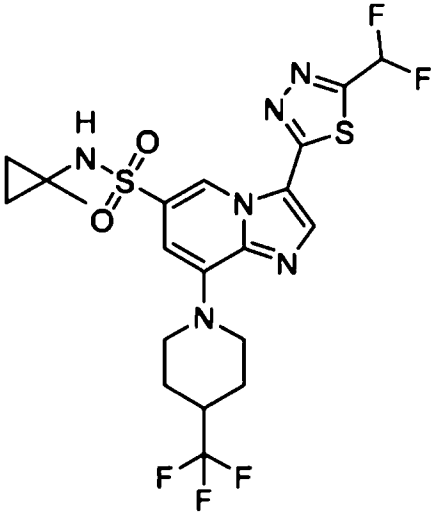
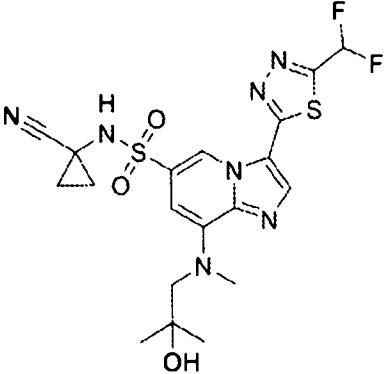
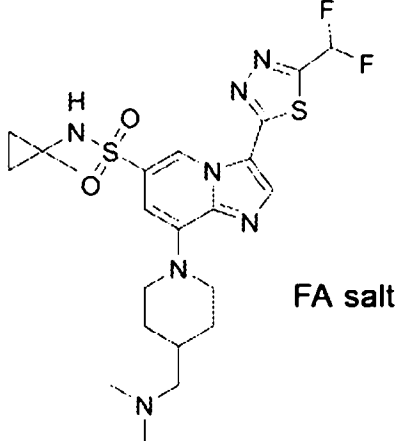
Пример №	Структура	Название соединения
48		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилтио)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
49		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(S-метилсульфинимидоил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
50		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
51		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(метилсульфинил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

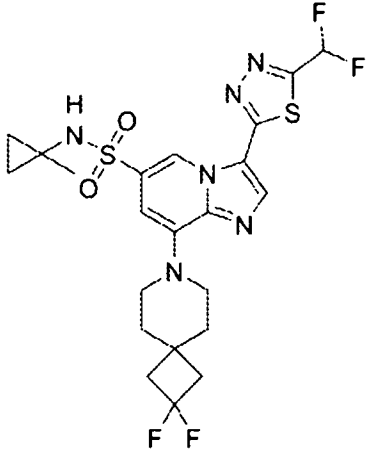
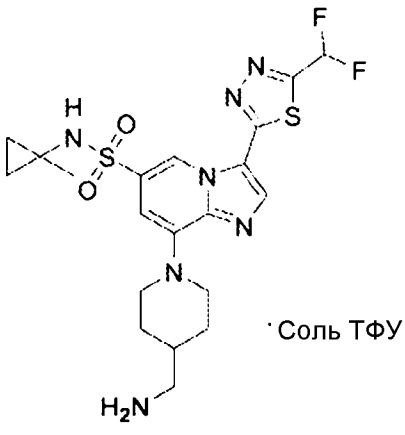
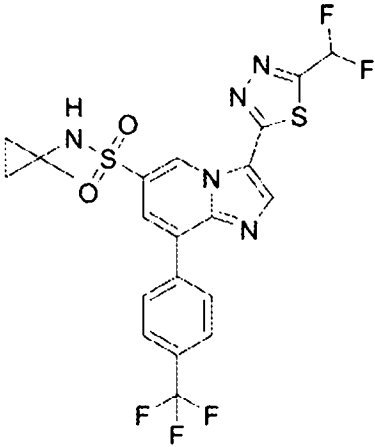
Пример №	Структура	Название соединения
52		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
53	<p style="text-align: center;">цис (оба энантиомеров присутствуют)</p>	N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((цис)-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3Н)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
54	<p style="text-align: center;">· транс (оба энантиомеров присутствуют)</p>	N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((транс)-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3Н)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

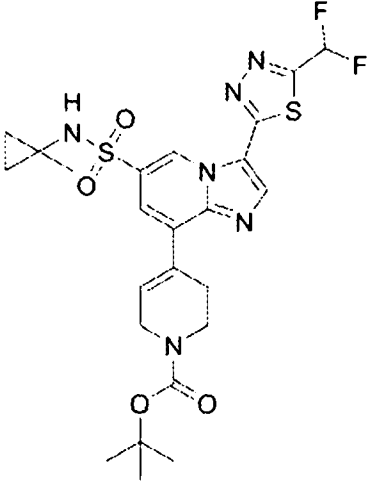
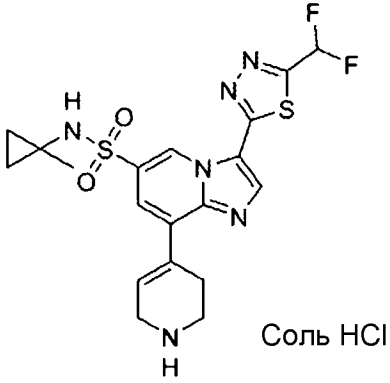
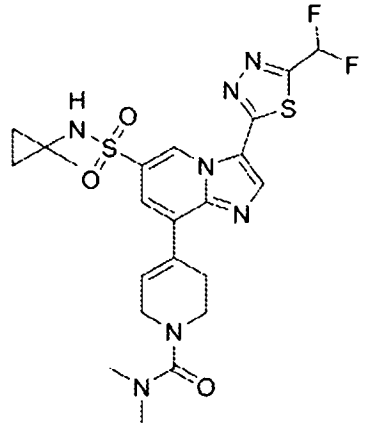
Пример №	Структура	Название соединения
55		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(8-(гидроксиметил)-3-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
56		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
57		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

Пример №	Структура	Название соединения
58	 <p style="text-align: center;">цис (оба энантиомеров присутствуют)</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((цис)-гексагидрофууро[3,4-с]пиридин-5(3H)-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
59	 <p style="text-align: center;">транс (оба энантиомеров присутствуют)</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((транс)-гексагидрофууро[3,4-с]пиридин-5(3H)-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
60		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(диметилфосфорил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

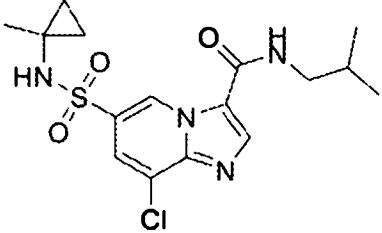
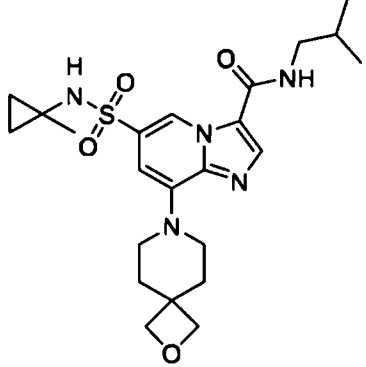
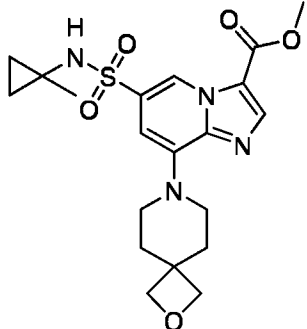
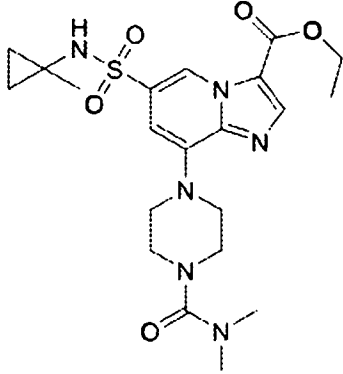
Пример №	Структура	Название соединения
61		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
62	 <p style="text-align: center;">HO цис</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((1R,3s,5S)-3-(гидроксиметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
63	 <p style="text-align: center;">HO транс</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((1R,3r,5S)-3-(гидроксиметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

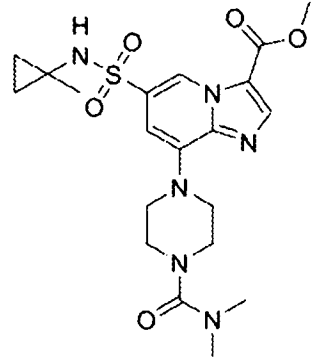
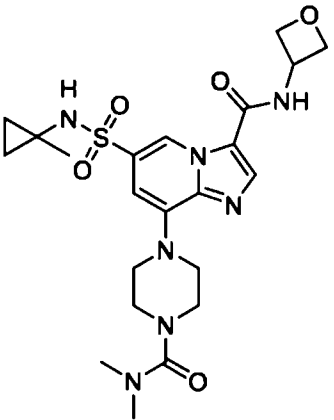
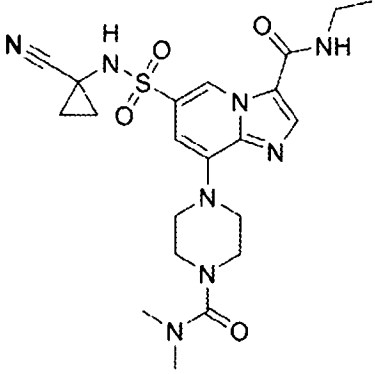
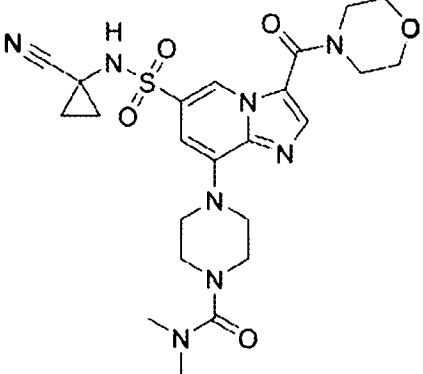
Пример №	Структура	Название соединения
64		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
65		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
66		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамидформат

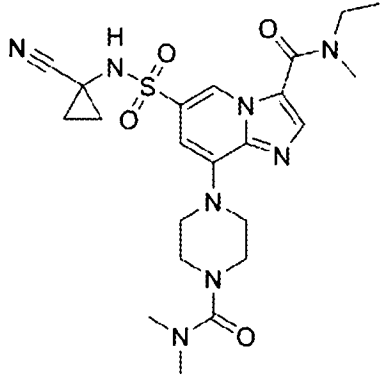
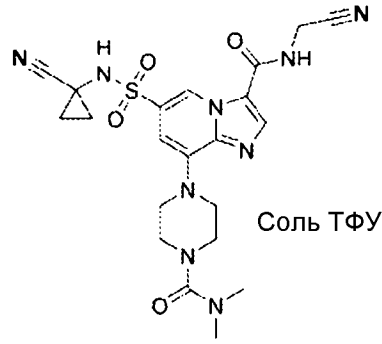
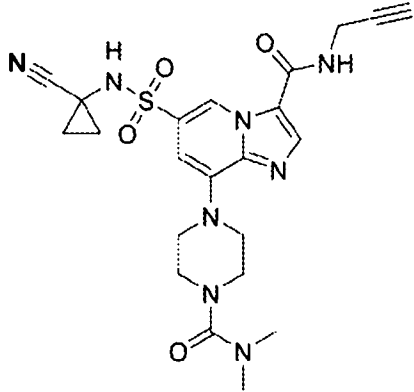
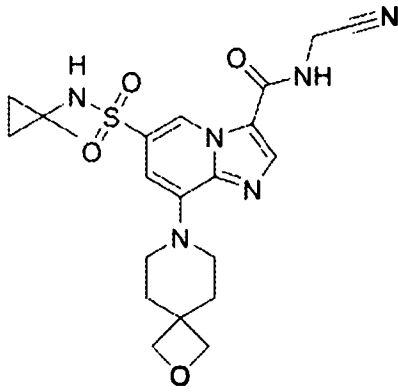
Пример №	Структура	Название соединения
67		8-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-(5-(диформетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
68	 <p style="text-align: center;">· Соль ТФУ</p>	8-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-3-(5-(диформетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид-2,2,2-трифторацетат
69		3-(5-(диформетил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(триформетил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

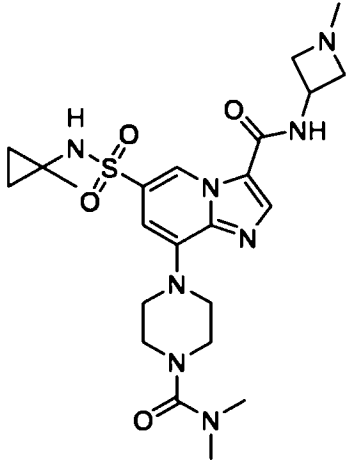
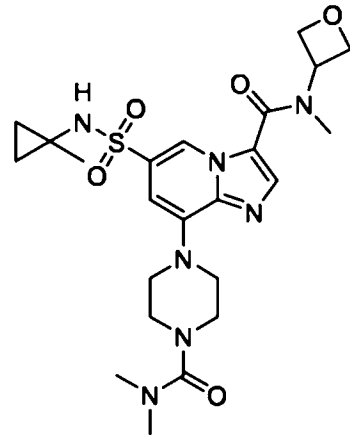
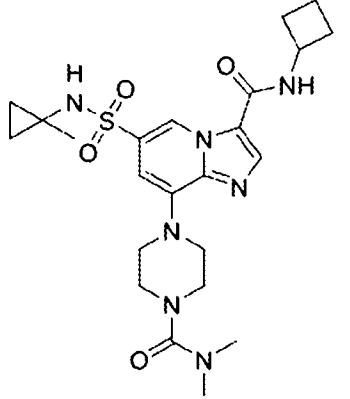
Пример №	Структура	Название соединения
70a		трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
70	 <p style="text-align: center;">Соль HCl</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамида гидрохлорид
71		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид

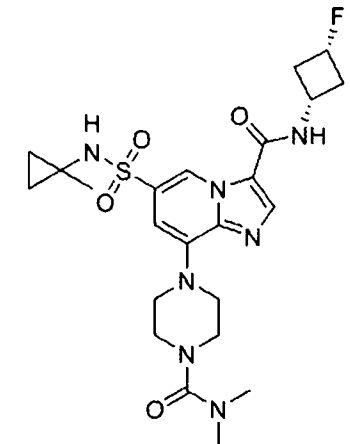
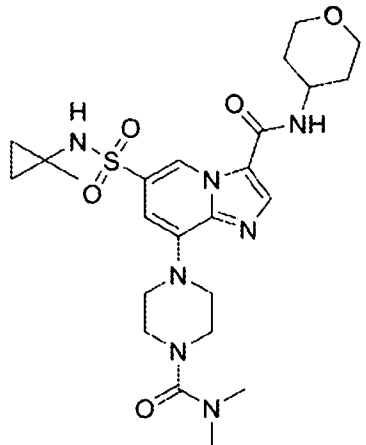
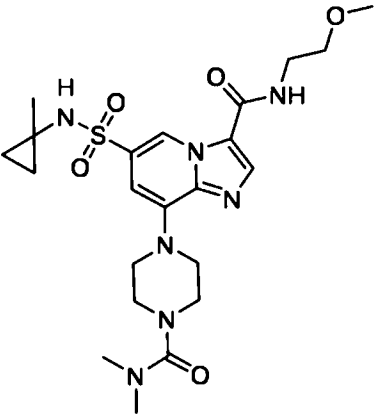
Пример №	Структура	Название соединения
72		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
73		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбутил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
74		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
75		Этил-8-хлор-6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
76		Этил-8-хлор-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат.

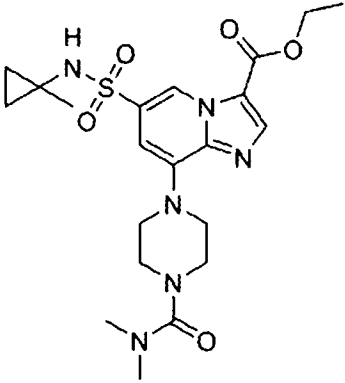
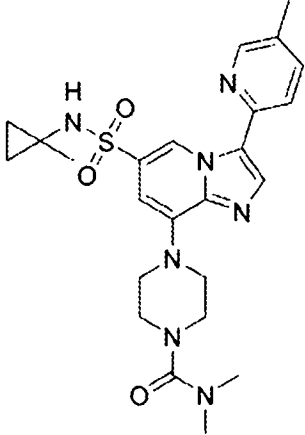
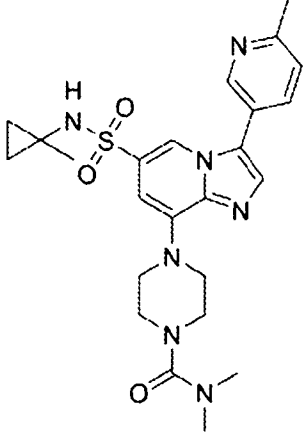
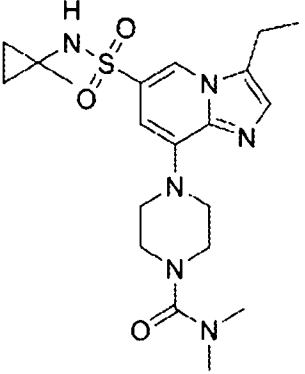
Пример №	Структура	Название соединения
77		8-хлор-N-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
78		N-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
79		метил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
80		Этил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

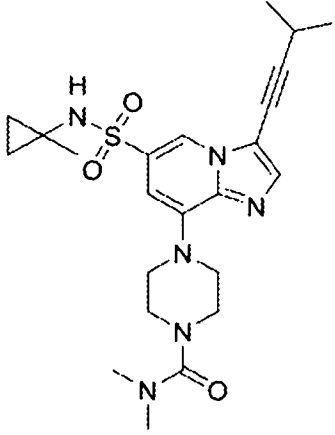
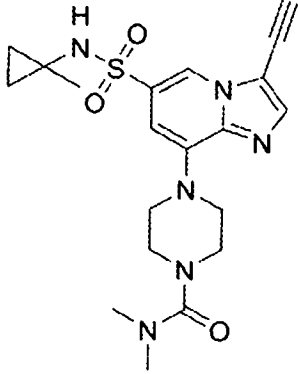
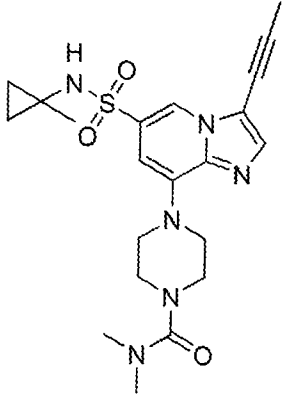
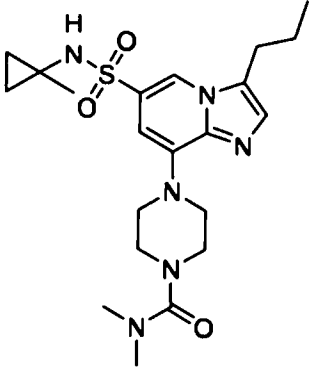
Пример №	Структура	Название соединения
81		Метил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
82		8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-N-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
83		6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
84		4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-3-(морфолин-4-карбонил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

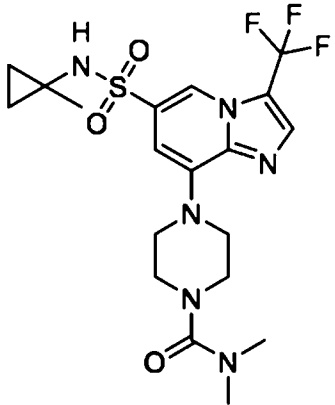
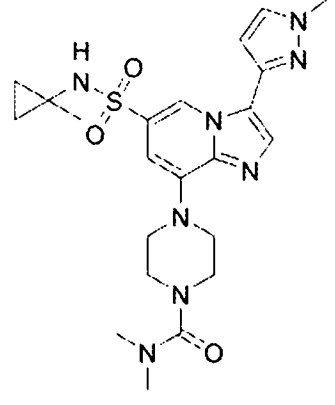
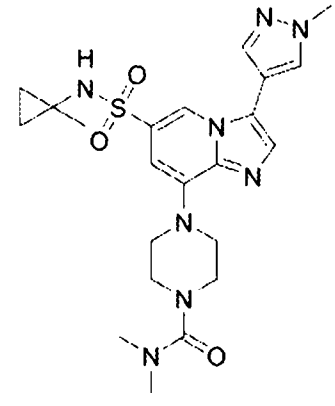
Пример №	Структура	Название соединения
85		6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-этил-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
86		6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-N-(цианометил)-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат
87		6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамоил)-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-(проп-2-ин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
88		N-(цианометил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

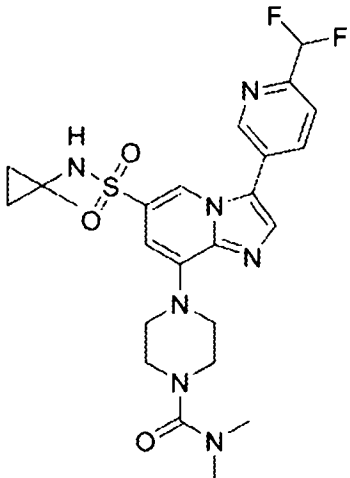
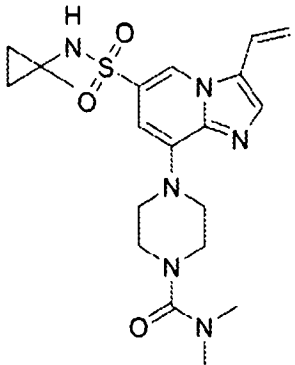
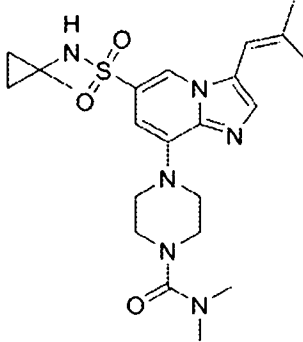
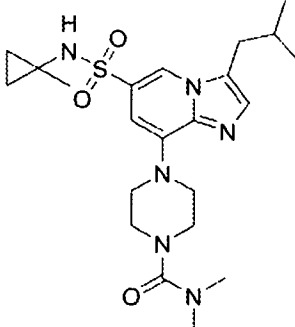
Пример №	Структура	Название соединения
89		8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
90		8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-N-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
91		N-циклобутил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

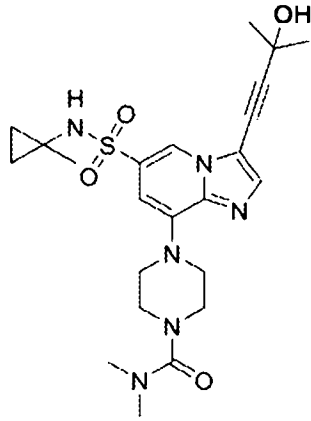
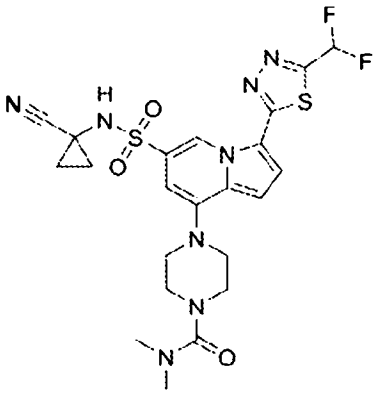
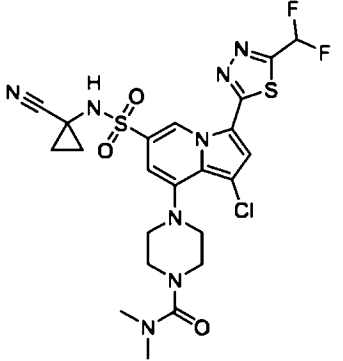
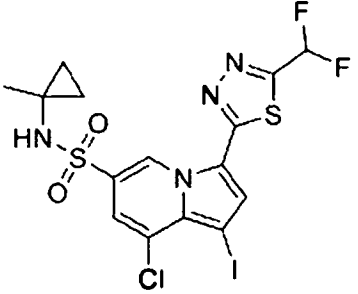
Пример №	Структура	Название соединения
92		8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
93		8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
94		8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

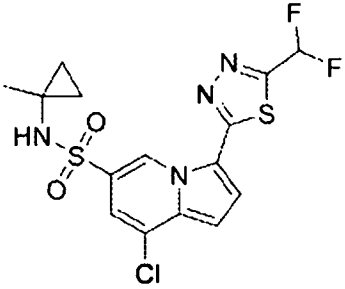
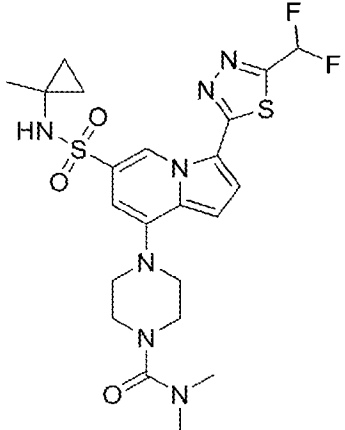
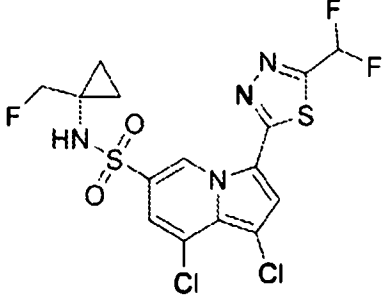
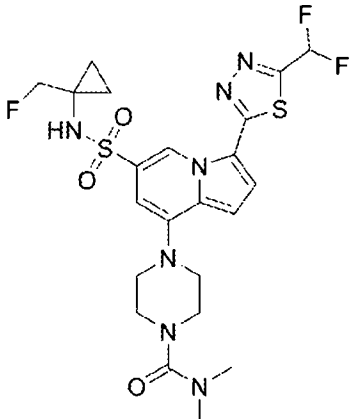
Пример №	Структура	Название соединения
95		этил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
96		N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(5-метилпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
97		N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
98		4-(3-этил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

Пример №	Структура	Название соединения
99		N,N-диметил-4-(3-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
100		4-(3-этинил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
101		N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(проп-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
102		N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-пропилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид

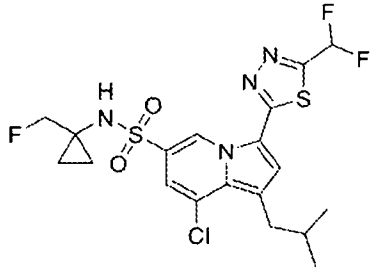
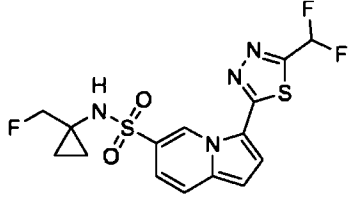
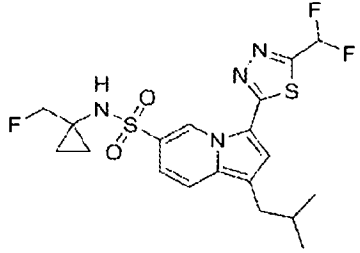
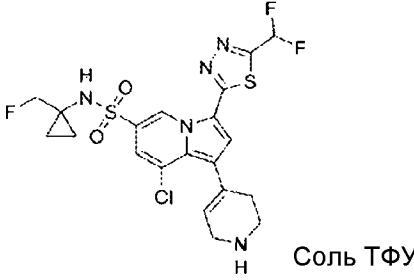
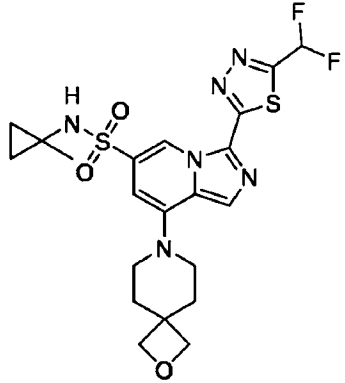
Пример №	Структура	Название соединения
103		N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
105		N,N-диметил-4-(3-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
106		N,N-диметил-4-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид

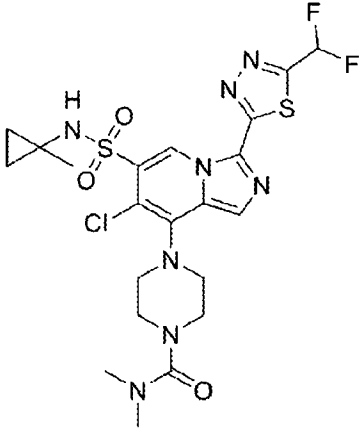
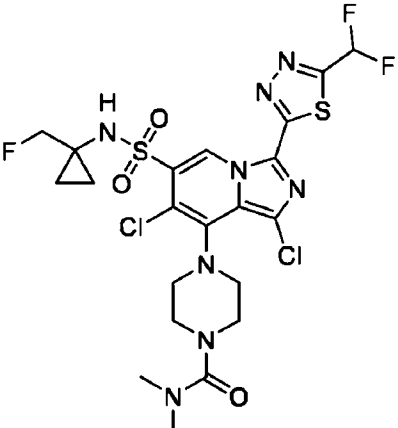
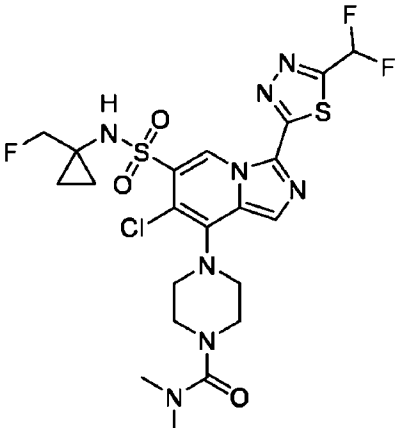
Пример №	Структура	Название соединения
107		4-(3-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
108		N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-винилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
109		N,N-диметил-4-(6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-3-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
110		4-(3-изобутил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

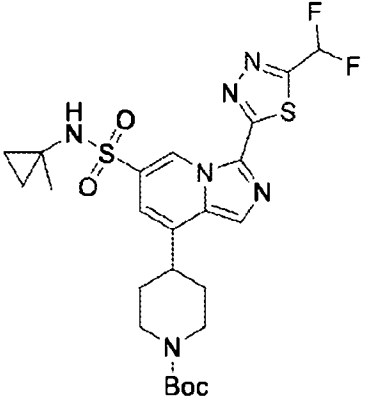
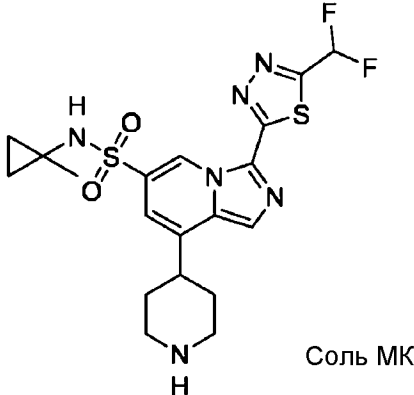
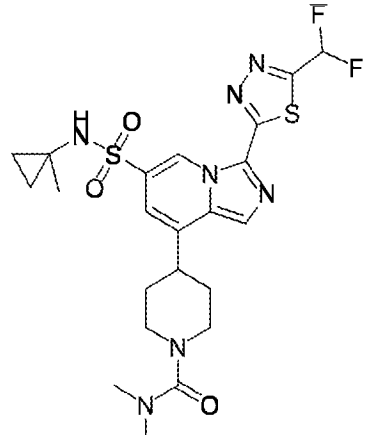
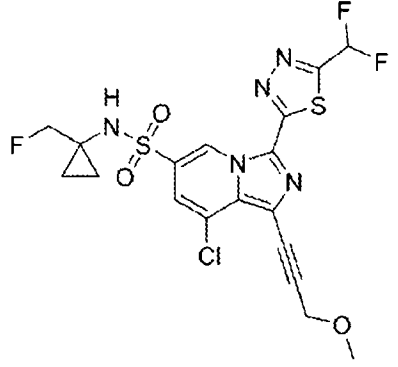
Пример №	Структура	Название соединения
111		N,N-диметил-4-(3-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксамид
113		4-(6-(N-(1-цианоэтил)сульфамойл)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
114		4-(1-хлор-6-(N-(1-цианоэтил)сульфамойл)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
115		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-N-(1-метилциклопропил)индолизин-6-сульфонамид

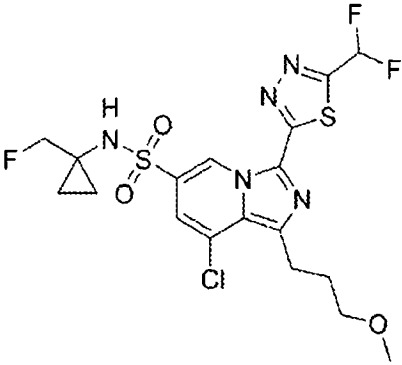
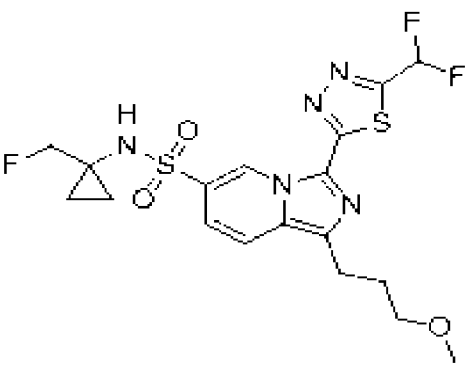
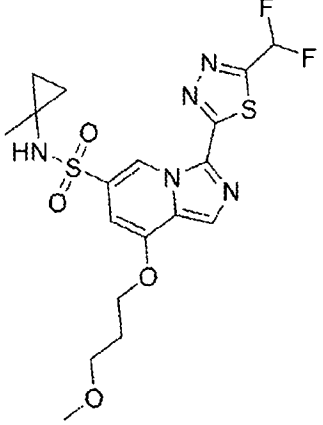
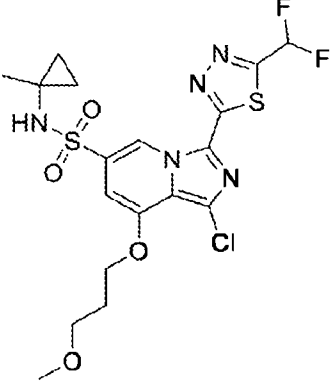
Пример №	Структура	Название соединения
116		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)индолизин-6-сульфонамид
117		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
118		1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид
119		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

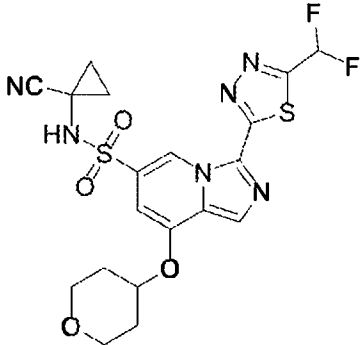
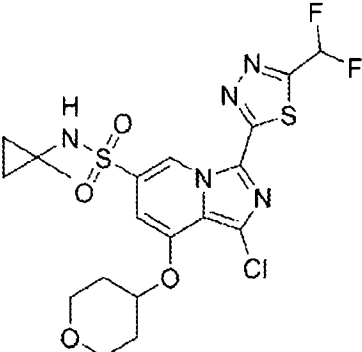
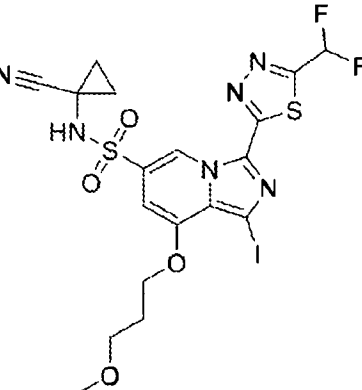
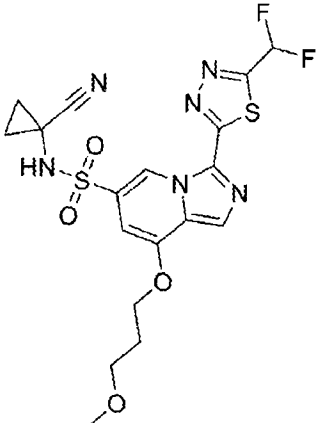
Пример №	Структура	Название соединения
120		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)индолизин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
121		1-бром-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид
122		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метил-3-(метиламино)бут-1-ин-1-ил)индолизин-6-сульфонамидформат
123		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)индолизин-6-сульфонамид
124		1-(азетидин-3-илметил)-8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамидформат

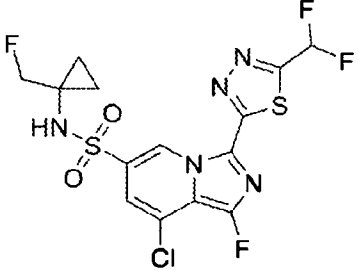
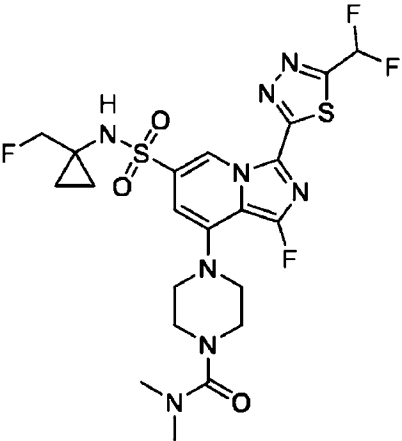
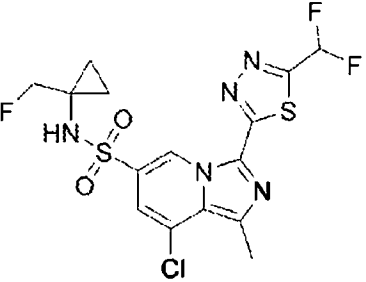
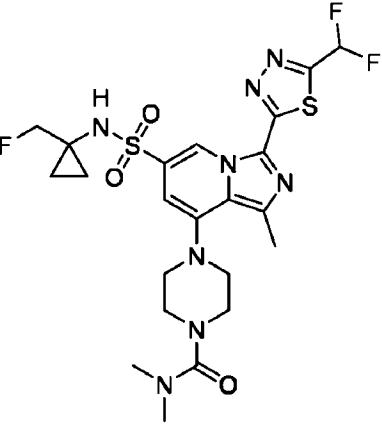
Пример №	Структура	Название соединения
125		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-изобутилиндолизин-6-сульфонамид
126		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)индолизин-6-сульфонамид
127		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-изобутилиндолизин-6-сульфонамид
128	 <p style="text-align: right;">Соль ТФУ</p>	8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)индолизин-6-сульфонамид-2,2,2-трифторацетат
129		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

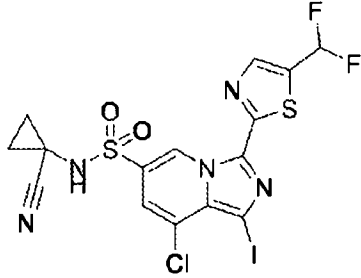
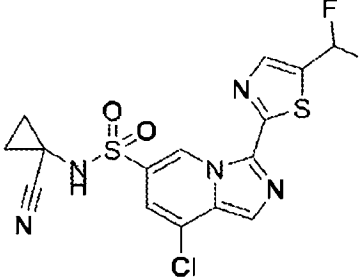
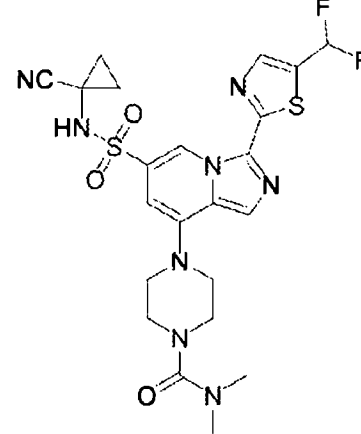
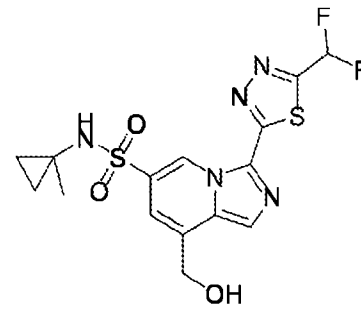
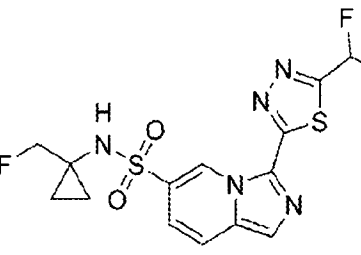
Пример №	Структура	Название соединения
130		4-(7-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
131		4-(1,7-дихлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
132		4-(7-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

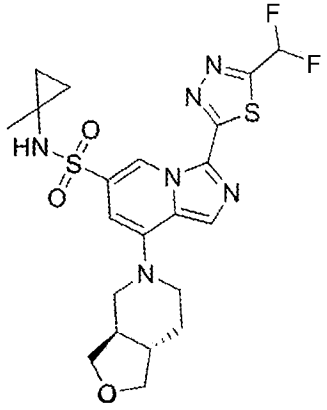
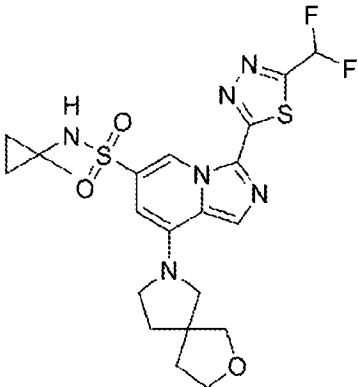
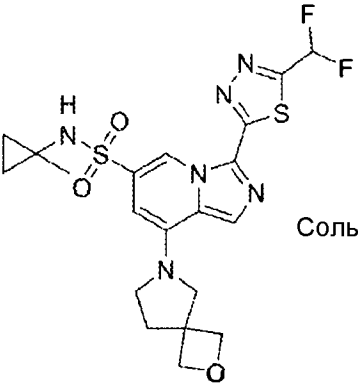
Пример №	Структура	Название соединения
133.a		трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат
133	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
134		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид
135		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

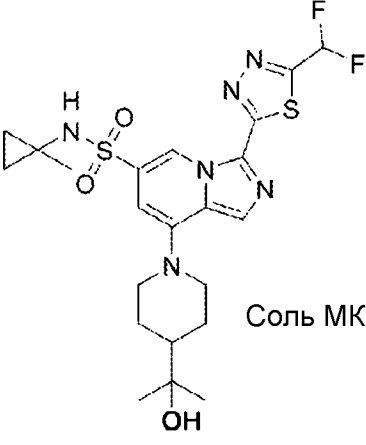
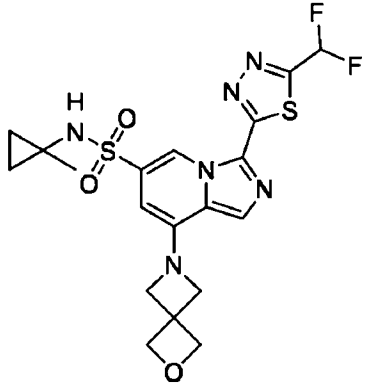
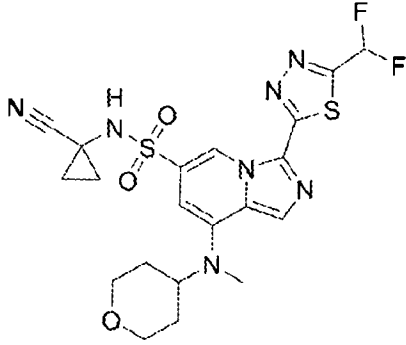
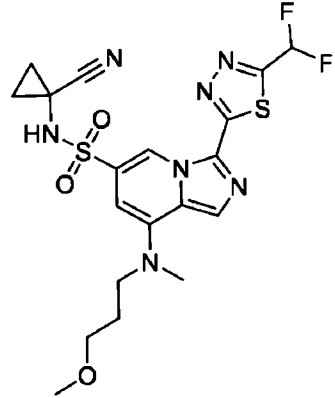
Пример №	Структура	Название соединения
136		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
137		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
138		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
139		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

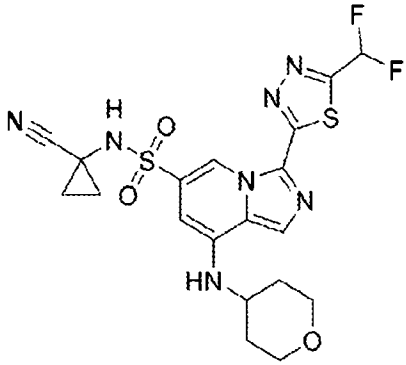
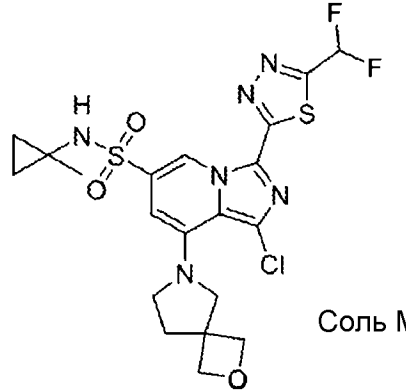
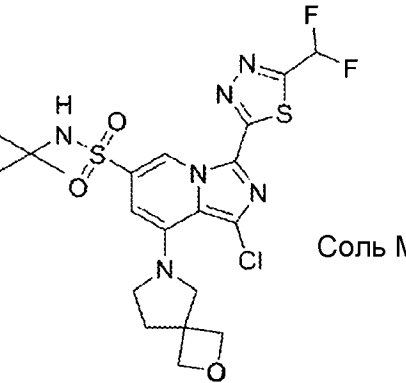
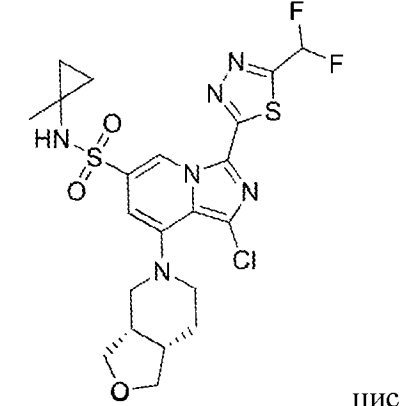
Пример №	Структура	Название соединения
140		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
141		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
142		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-иод-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
143		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-метоксипропокси)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

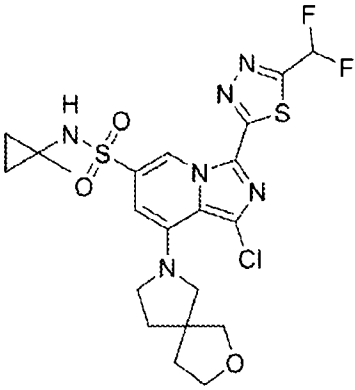
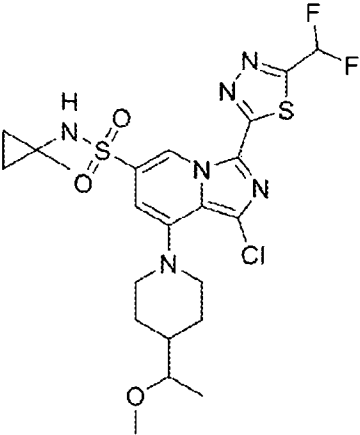
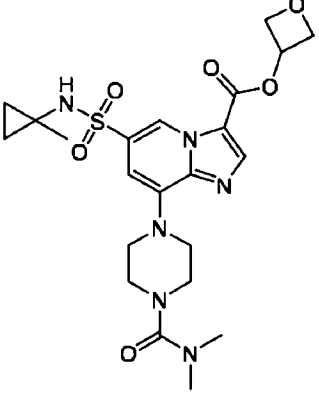
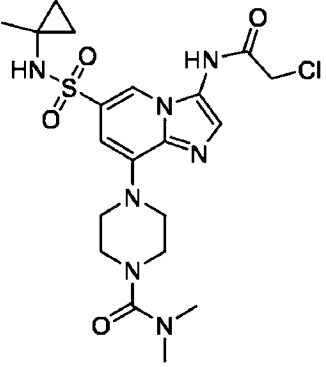
Пример №	Структура	Название соединения
146a		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
146		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-фтор-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
147		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
148		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)-1-метилимидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

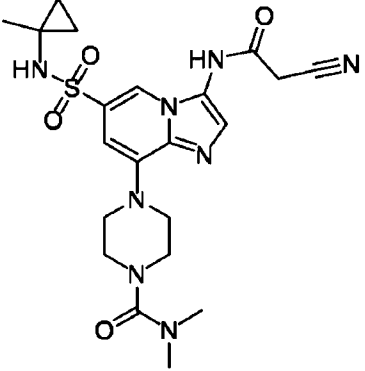
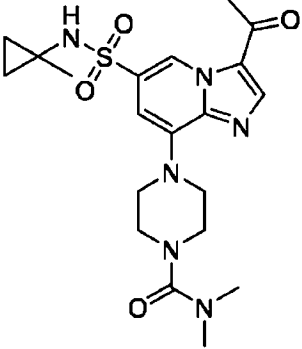
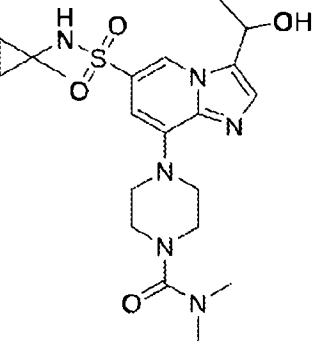
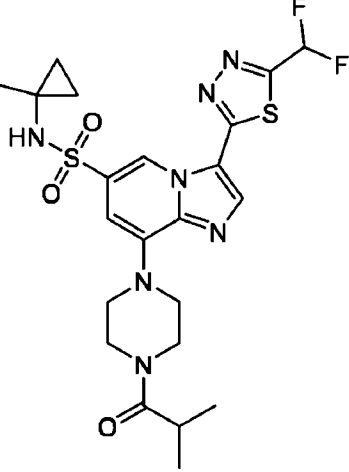
Пример №	Структура	Название соединения
149		8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1-иодимидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
150		8-хлор-N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
151		4-(6-(N-(1-цианоциклопропил)сульфамойл)-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
152		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(гидроксиметил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
153		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

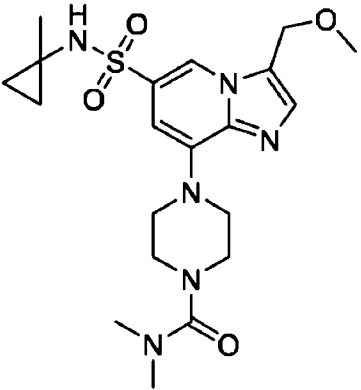
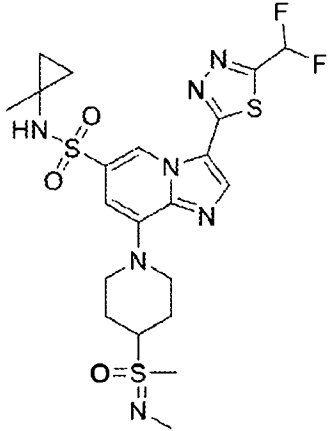
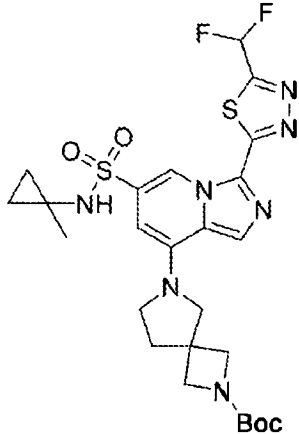
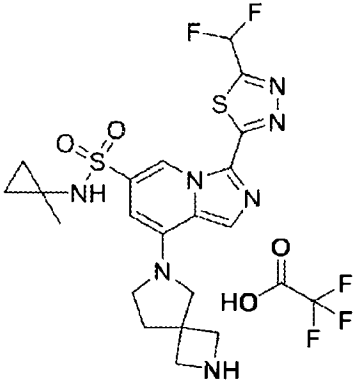
Пример №	Структура	Название соединения
154	 <p style="text-align: center;">транс</p> <p style="text-align: center;">присутствуют два энантиомера</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((транс)-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3H)-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
155		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
156	 <p style="text-align: center;">Соль ТФУ</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид-2,2,2-трифторацетат

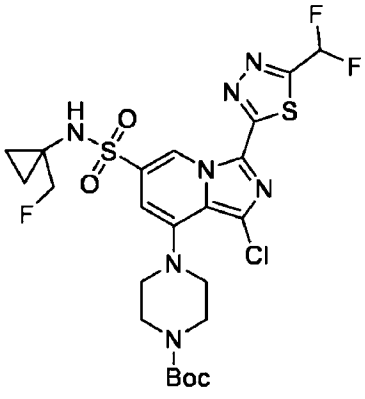
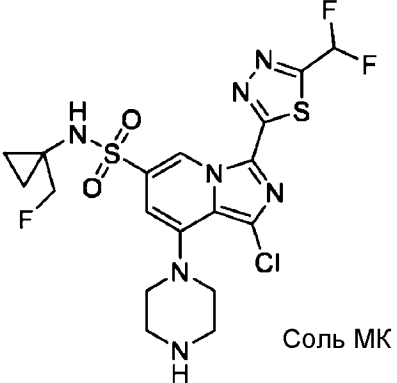
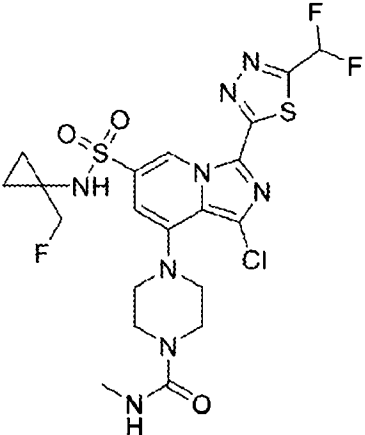
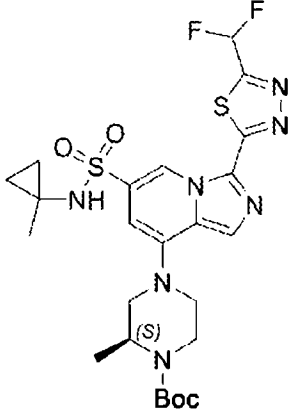
Пример №	Структура	Название соединения
157	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
158		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
159		N-(1-цианоэтилциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(метил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
160		N-(1-цианоэтилциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3-метоксипропил)(метил)амино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

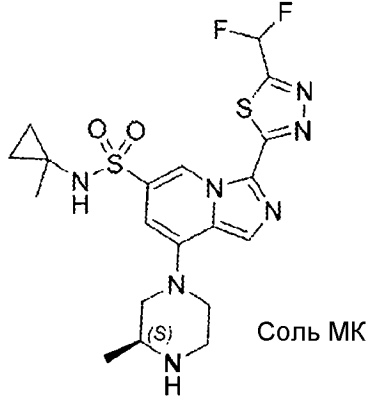
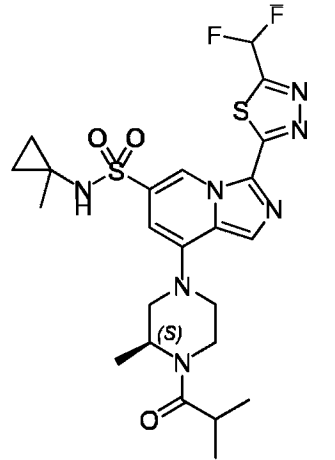
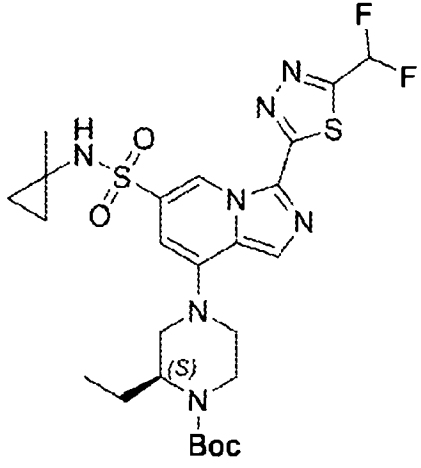
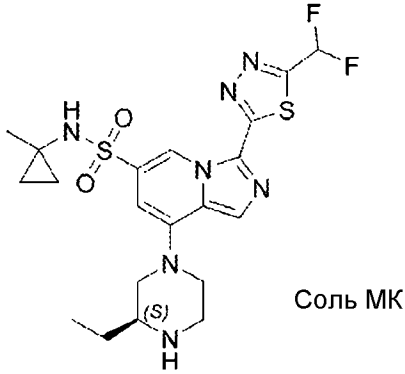
Пример №	Структура	Название соединения
161		N-(1-цианоциклопропил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
162	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
163	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
164	 <p style="text-align: right;">цис</p> <p>присутствуют два энантиомера</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((цис)-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3Н)-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

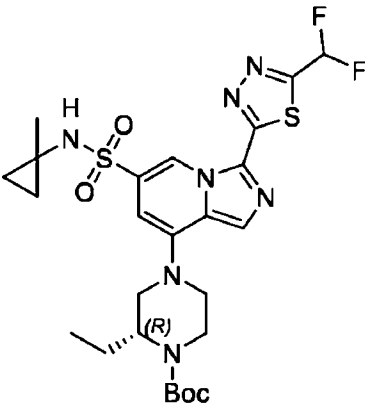
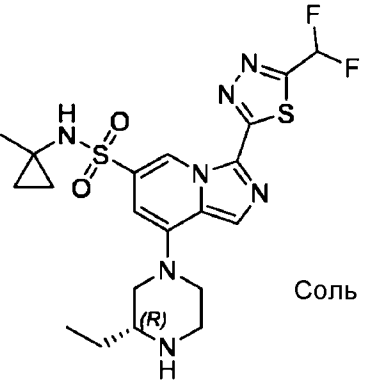
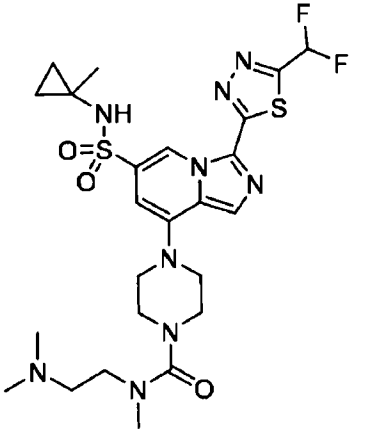
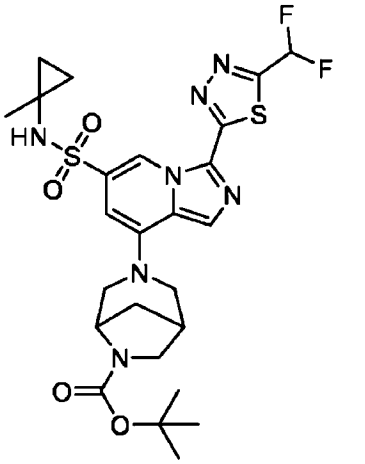
Пример №	Структура	Название соединения
165		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
166		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
168		оксетан-3-ил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
169		4-(3-(2-хлорацетамидо)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

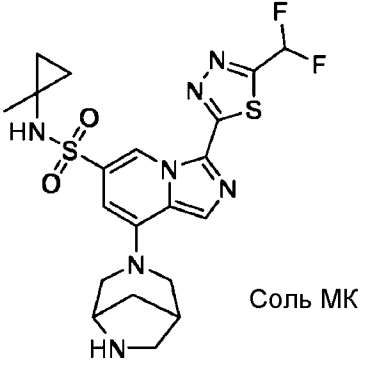
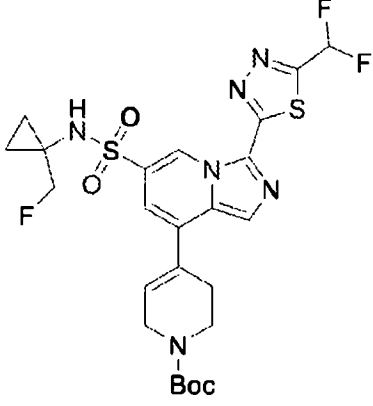
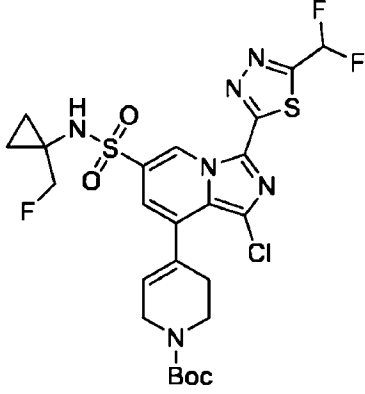
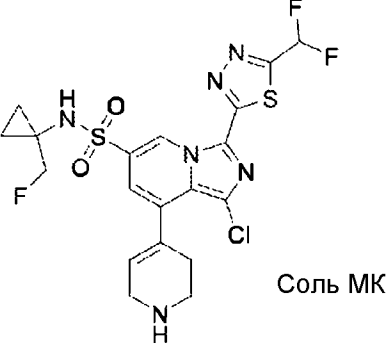
Пример №	Структура	Название соединения
170		4-(3-(2-цианоацетидамо)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
171		4-(3-ацетил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
172		4-(3-(1-гидроксиэтил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
173		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

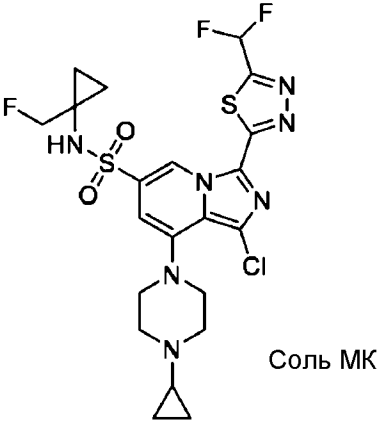
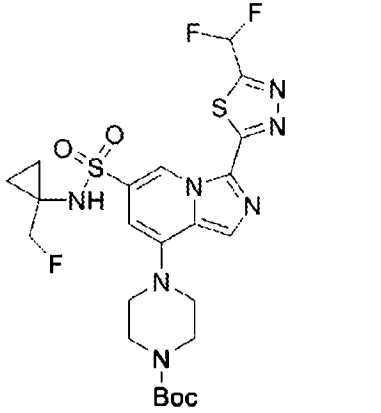
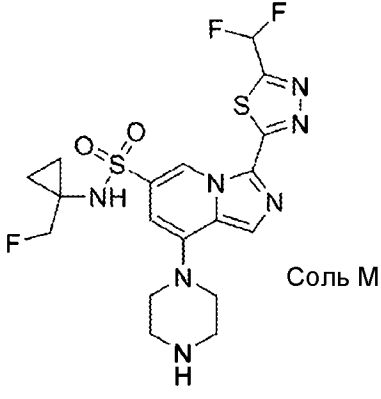
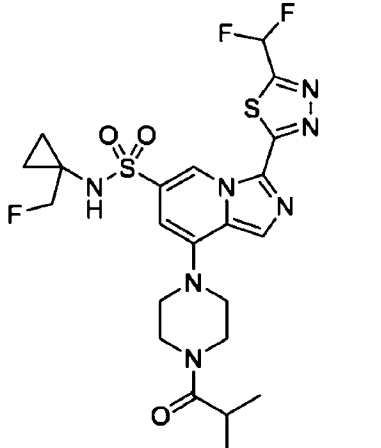
Пример №	Структура	Название соединения
174		4-(3-(метоксиметил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
175		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(N,S-диметилсульфинимидойл)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
176a		трет-бутил-6-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат
176		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамида 2,2,2-трифторацетат

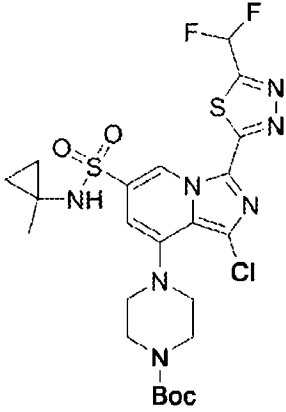
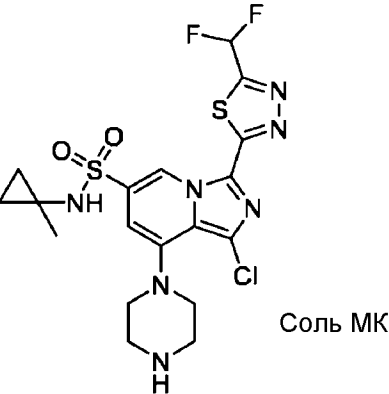
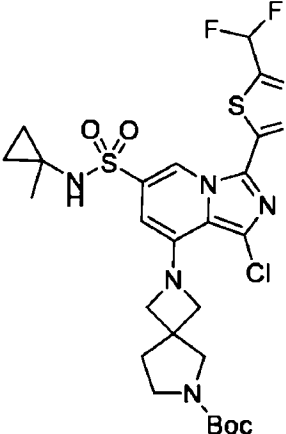
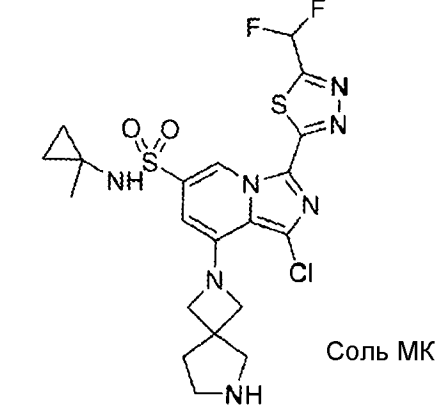
Пример №	Структура	Название соединения
177a		трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат
177b		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид формиат Соль МК
177		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид
178a		(S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

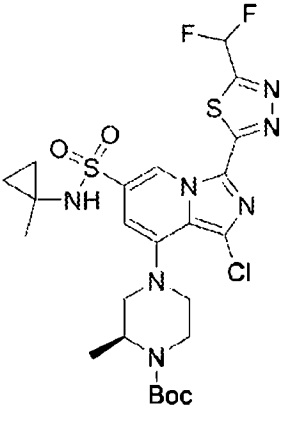
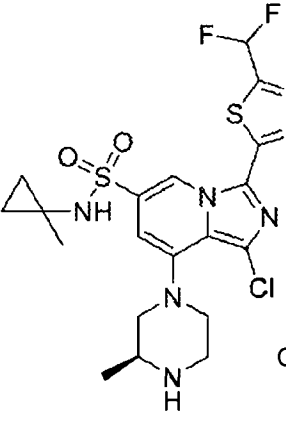
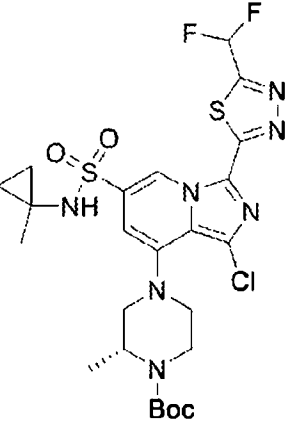
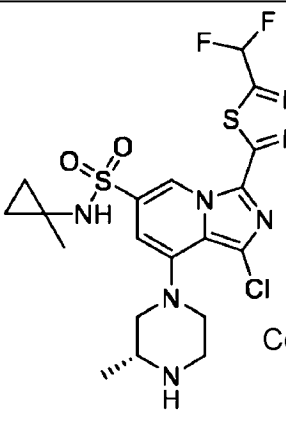
Пример №	Структура	Название соединения
178		(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
179		(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
180a		(S)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат
180		(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-этилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат

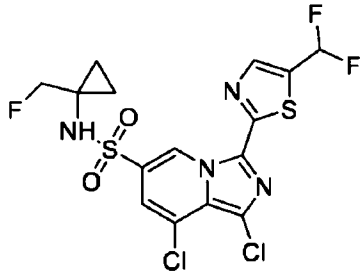
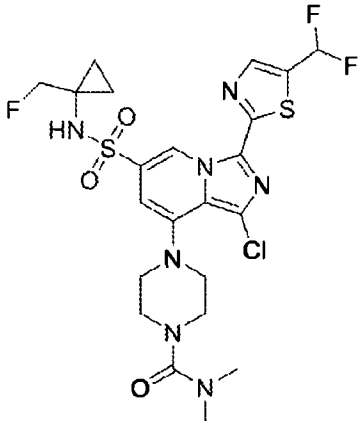
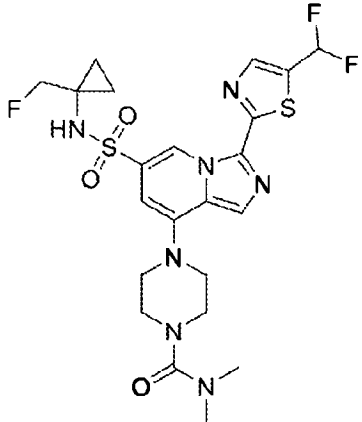
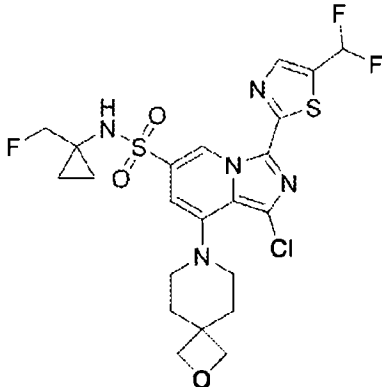
Пример №	Структура	Название соединения
181a		(R)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат
181	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-этилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
182		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид
183a		трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат

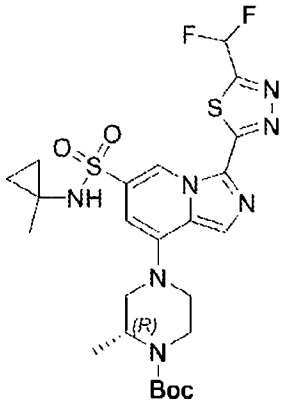
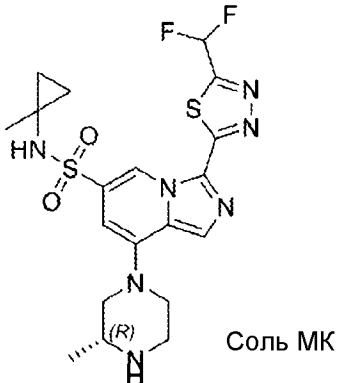
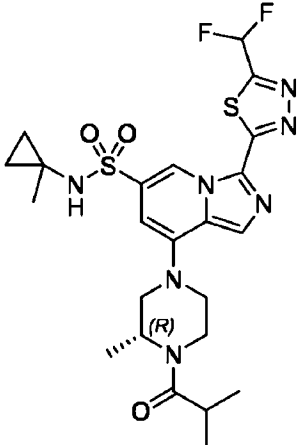
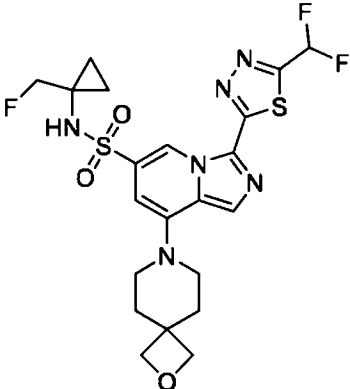
Пример №	Структура	Название соединения
183	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
184a	 <p style="text-align: right;">Boc</p>	трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
184b	 <p style="text-align: right;">Boc</p>	трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
184	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат

Пример №	Структура	Название соединения
185	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-8-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
186a	 <p style="text-align: right;">Вос</p>	трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат
187	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
188		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

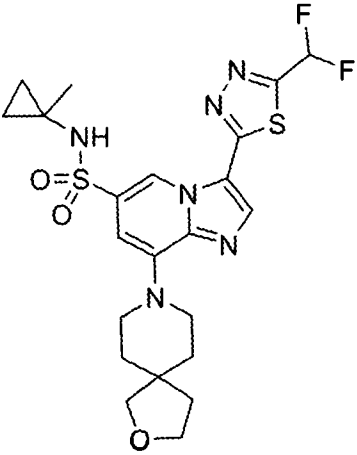
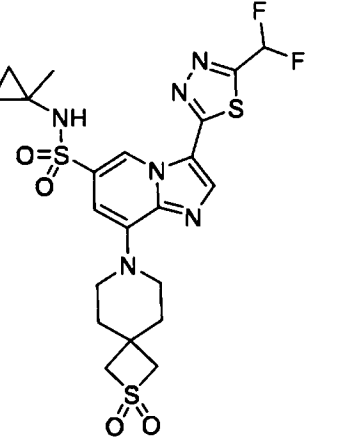
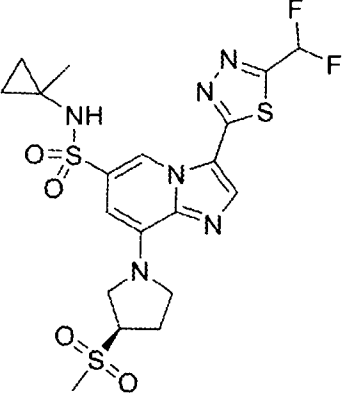
Пример №	Структура	Название соединения
189a		трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат
189		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
190a		трет-бутил-2-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат
190		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат

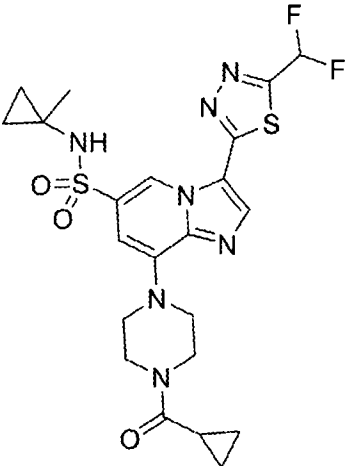
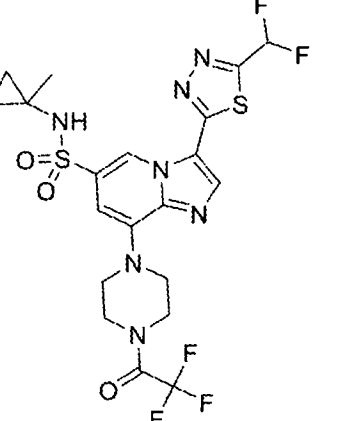
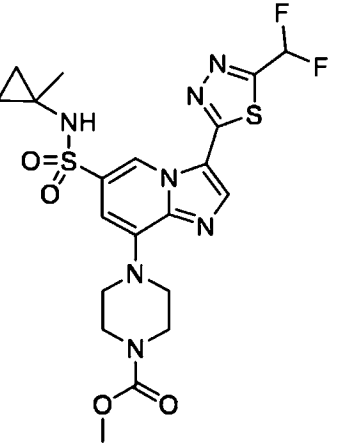
Пример №	Структура	Название соединения
191a		(S)-трет-бутил-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат
191	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	(S)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
192a		
192	 <p style="text-align: right;">Соль ТФУ</p>	(R)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид-2,2,2-трифторацетат

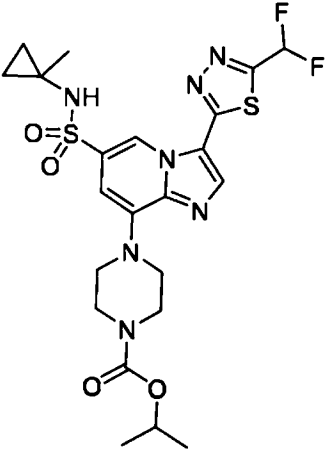
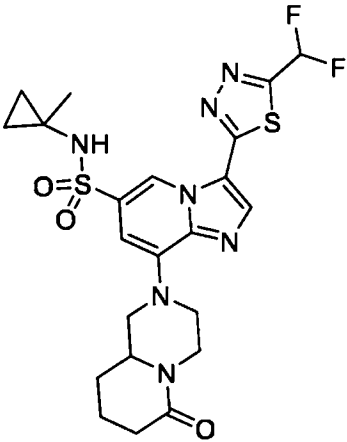
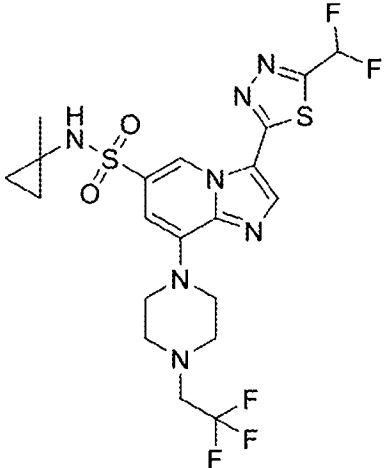
Пример №	Структура	Название соединения
193		1,8-дихлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
194		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
195		4-(3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
196		1-хлор-3-(5-(дифторметил)тиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

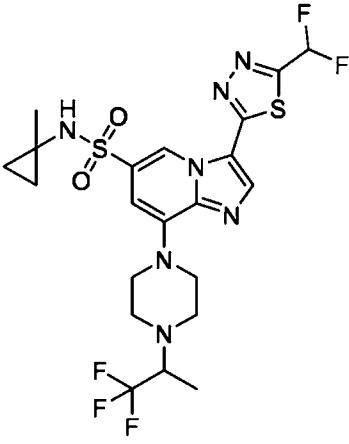
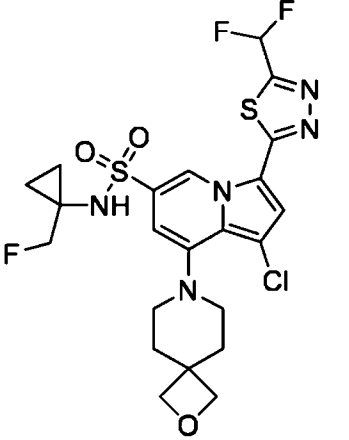
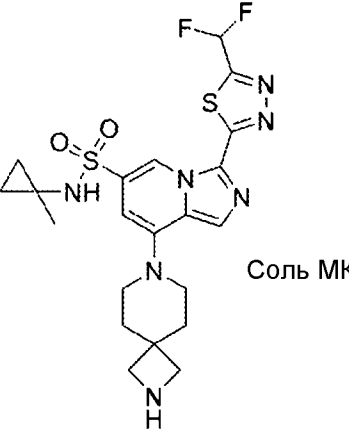
Пример №	Структура	Название соединения
197a		(R)-трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат
197		(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
198		(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
199		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

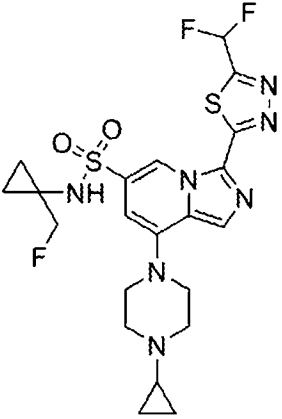
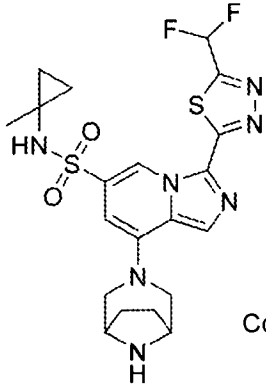
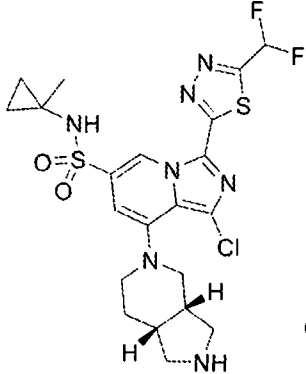
Пример №	Структура	Название соединения
200		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
201		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
202		(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

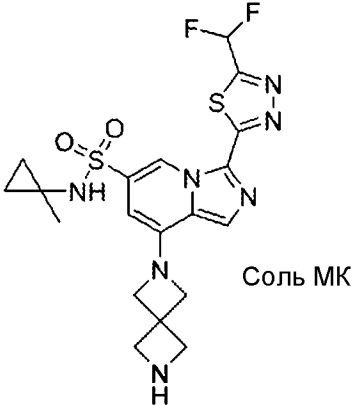
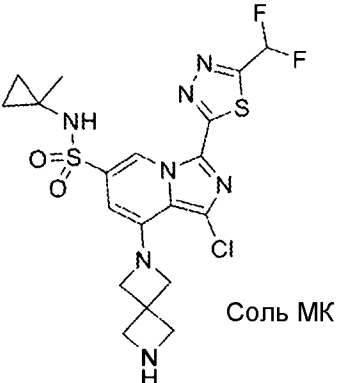
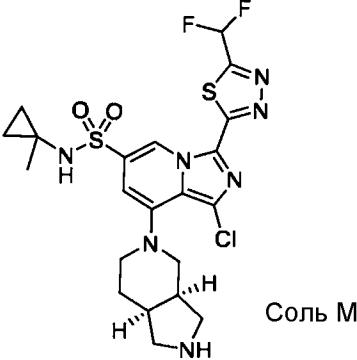
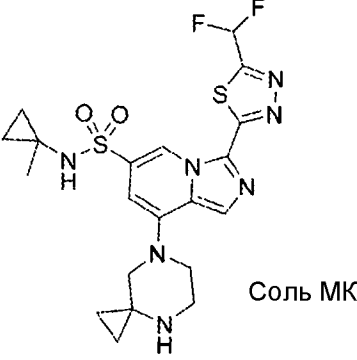
Пример №	Структура	Название соединения
203		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
204		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(2,2-диоксидо-2-тиа-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
205		(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

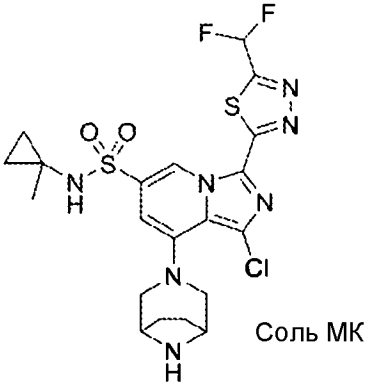
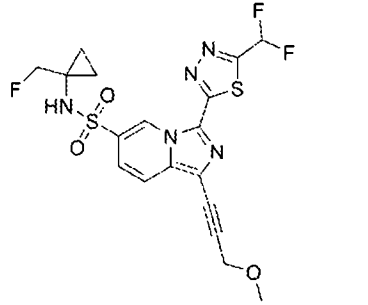
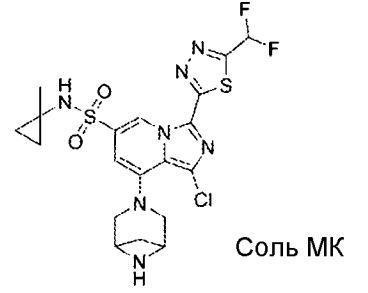
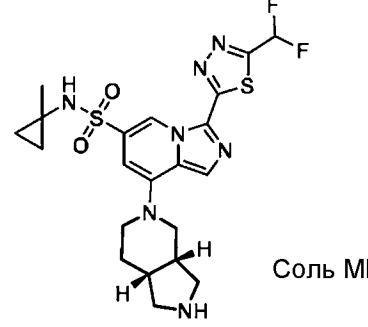
Пример №	Структура	Название соединения
206		8-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
207		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
208		метил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат

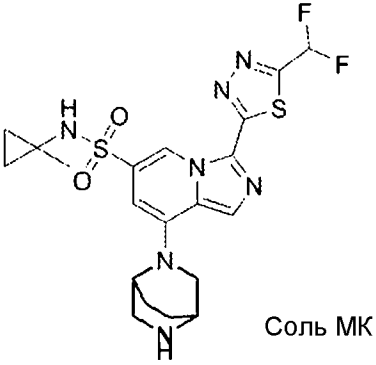
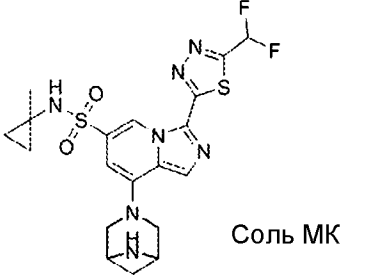
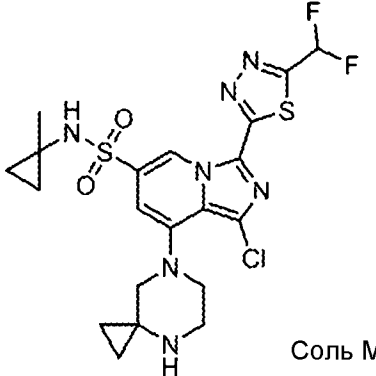
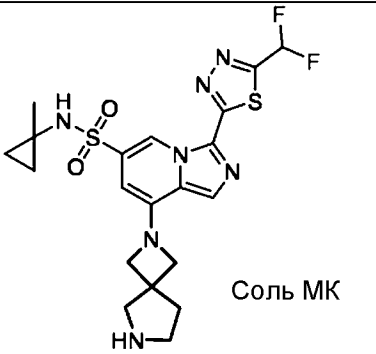
Пример №	Структура	Название соединения
209		<p>изопропил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p>
210		<p>3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(6-оксооктагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пирозин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид</p>
211		<p>3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид</p>

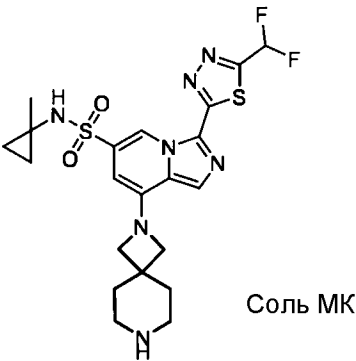
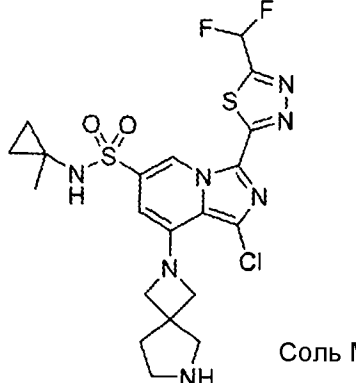
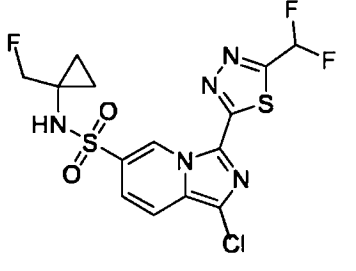
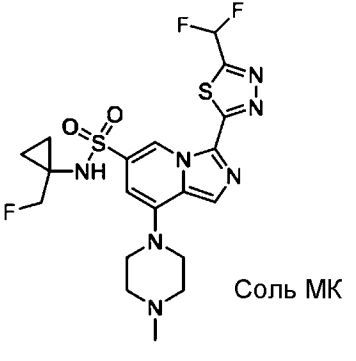
Пример №	Структура	Название соединения
212		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
213		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)индолизин-6-сульфонамид
214	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат

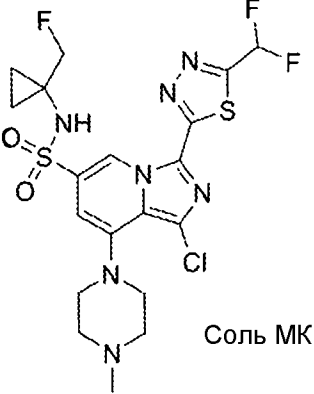
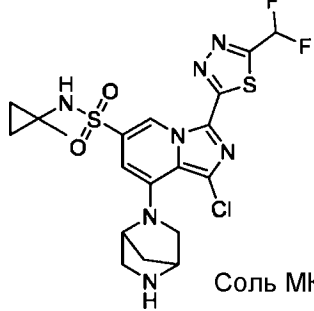
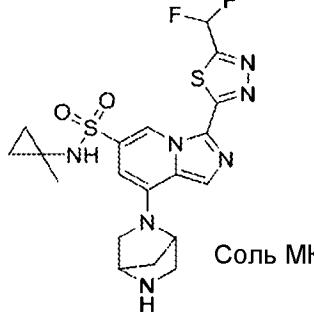
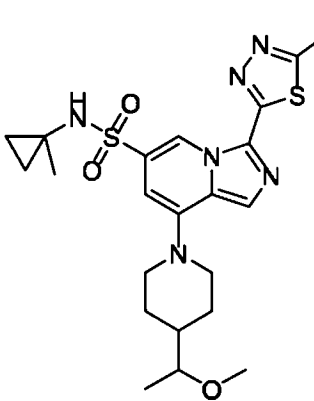
Пример №	Структура	Название соединения
215		8-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
216	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
217	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p> <p>цис (смесь энантиомеров)</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(цис)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат

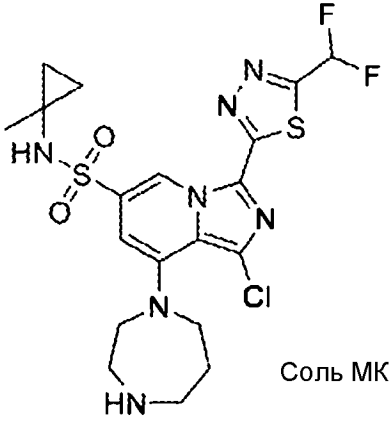
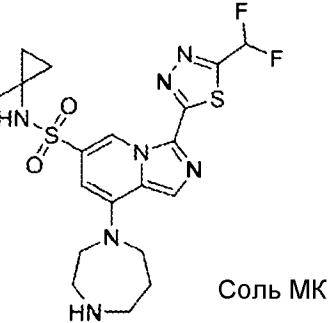
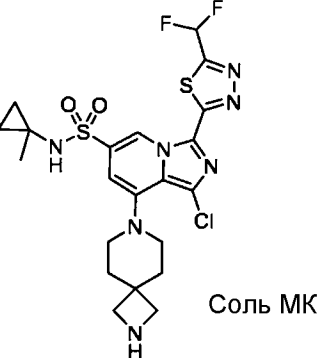
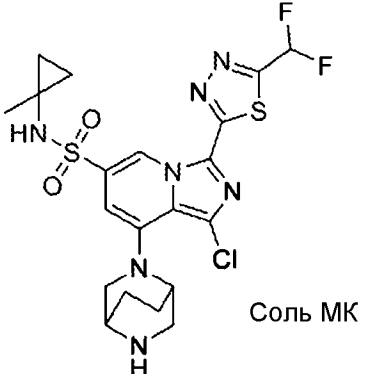
Пример №	Структура	Название соединения
218	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
219	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
220	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((3aR,7aS)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
221	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат

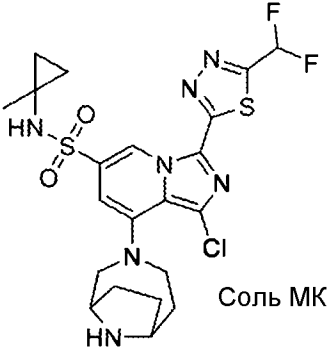
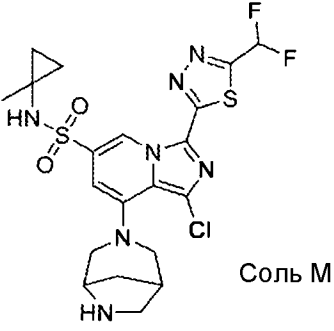
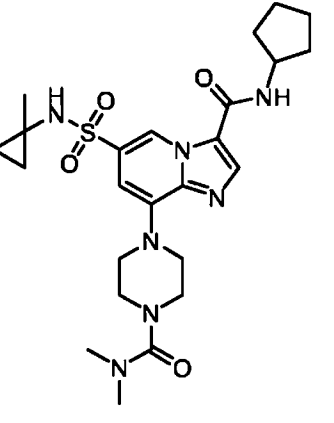
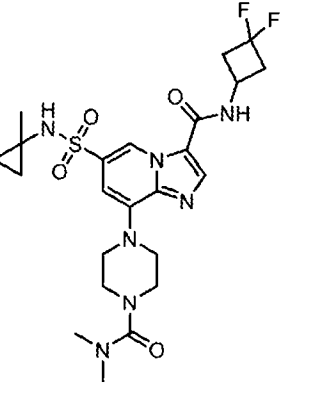
Пример №	Структура	Название соединения
222	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
223	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
224	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
225	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p> <p>Цис содержит оба энантиомеров</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(цис)-октагидро-5Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат

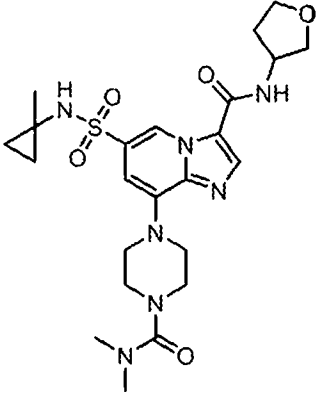
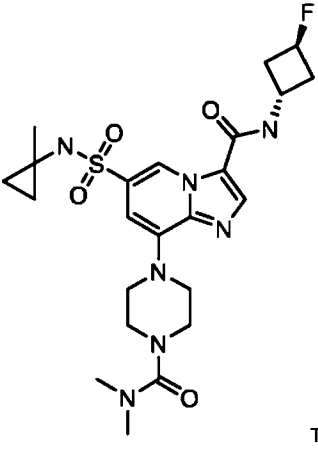
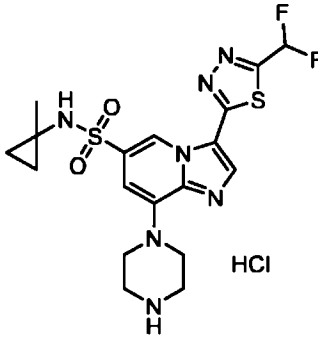
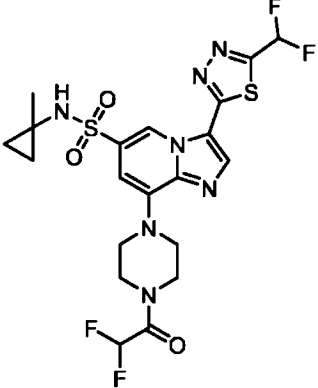
Пример №	Структура	Название соединения
226	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(2,5-диазабигуано[2.2.2]октан-2-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
227	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(3,6-диазабигуано[3.1.1]гептан-3-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
228	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
229	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат

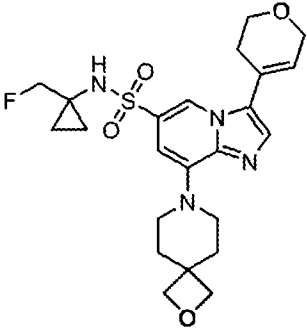
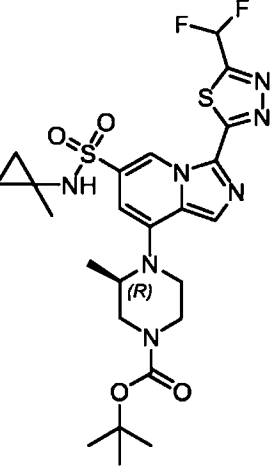
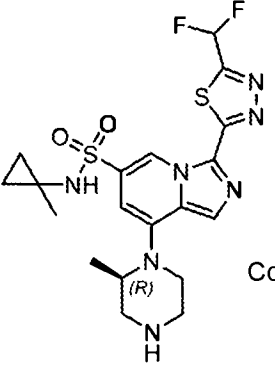
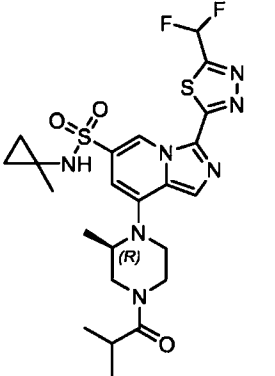
Пример №	Структура	Название соединения
230	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
231	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
232	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
233	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат

Пример №	Структура	Название соединения
234	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
235	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
236	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
237		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

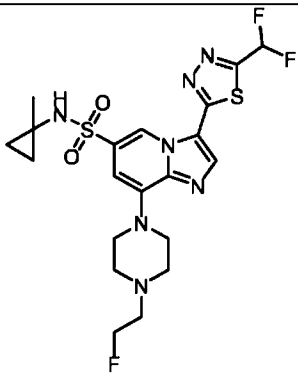
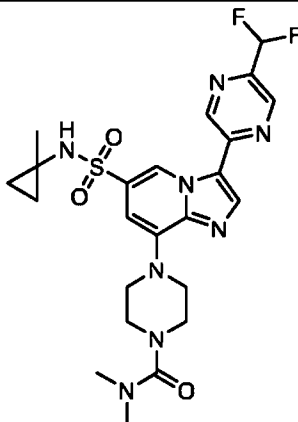
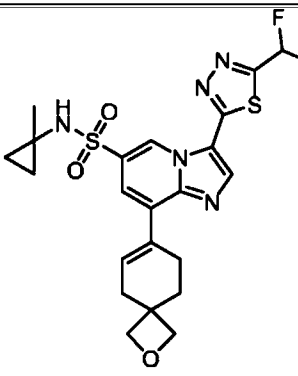
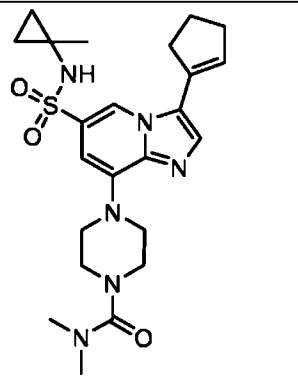
Пример №	Структура	Название соединения
238	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-8-(1,4-дiazепан-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
239	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(1,4-дiazепан-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
240	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
241	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(2,5-дiazабидцикло[2.2.2]октан-2-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат

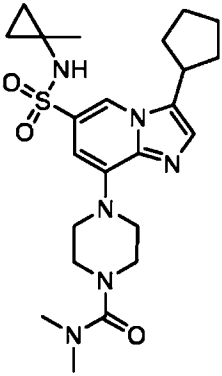
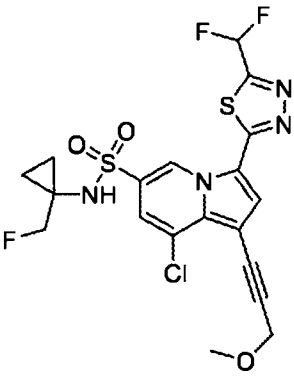
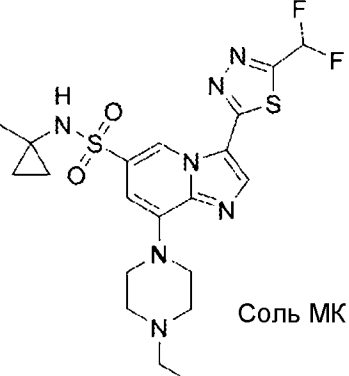
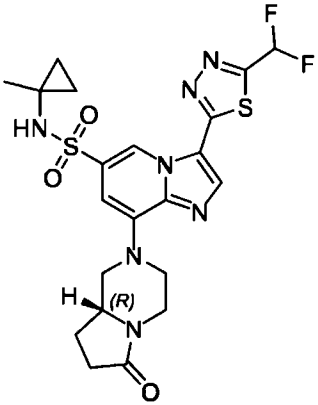
Пример №	Структура	Название соединения
242	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-3-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
243	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
244	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	N-циклопентил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
245	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	N-(3,3-дифторциклобутил)-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

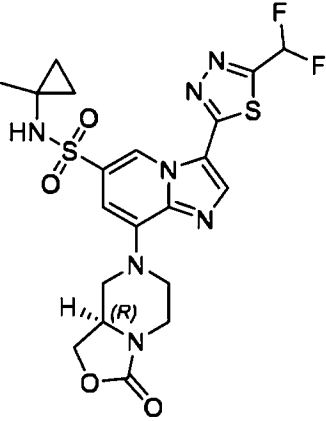
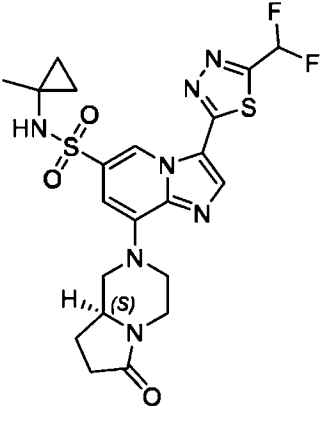
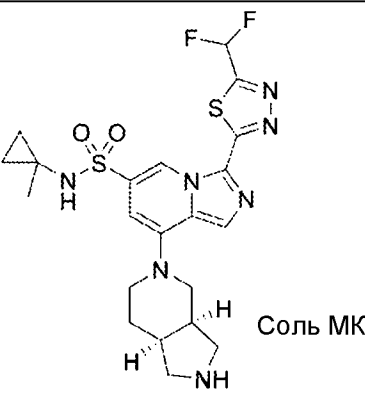
Пример №	Структура	Название соединения
246		8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
247	 <p style="text-align: center;">транс</p>	8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид
248	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамидгидрохлорид
249		8-(4-(2,2-дифторацетил)пиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

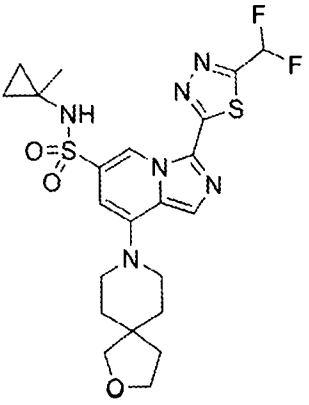
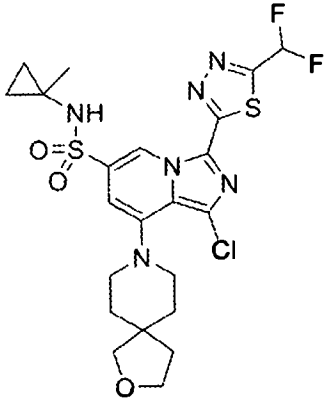
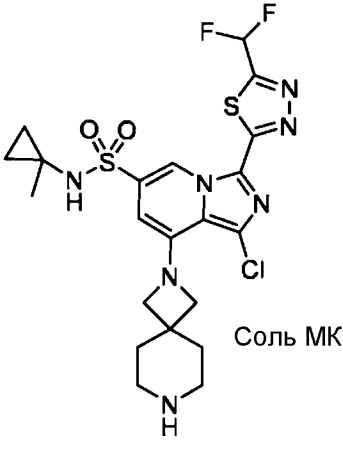
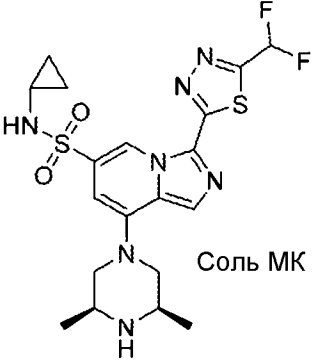
Пример №	Структура	Название соединения
250		3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
251		трет-бутил(R)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат
252	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
253		(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

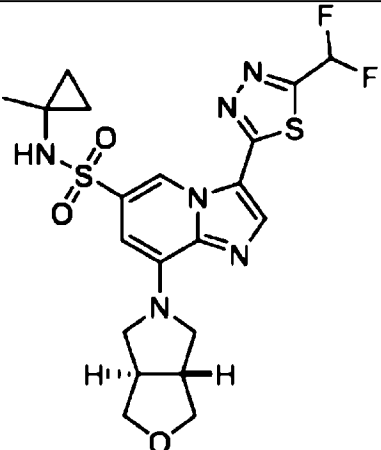
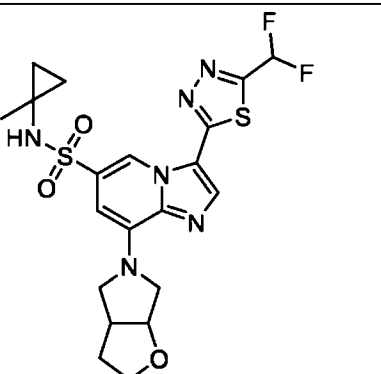
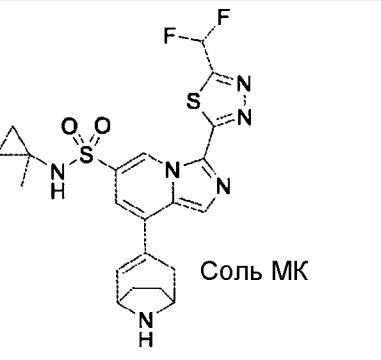
Пример №	Структура	Название соединения
255		трет-бутил(S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат
256		(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
257		(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-изобутирил-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
258		8-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

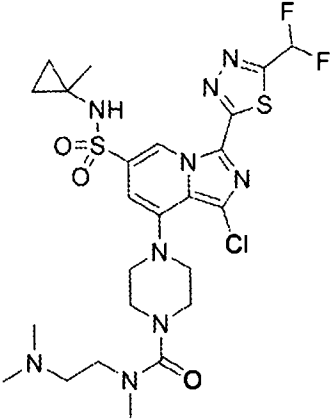
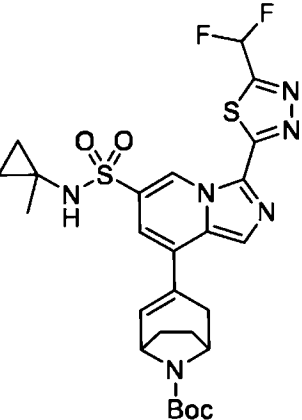
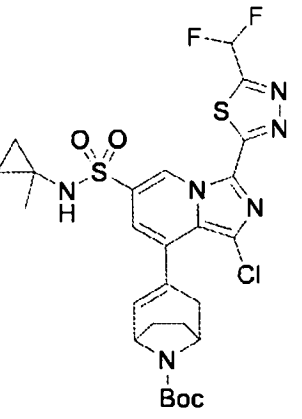
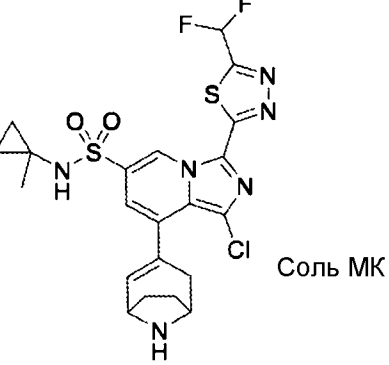
Пример №	Структура	Название соединения
259		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
260		4-(3-(5-(дифторметил)пирозин-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
261		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
262		4-(3-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

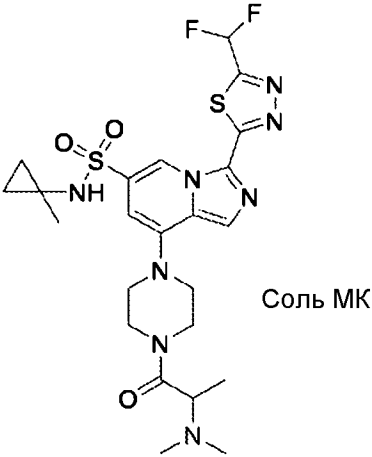
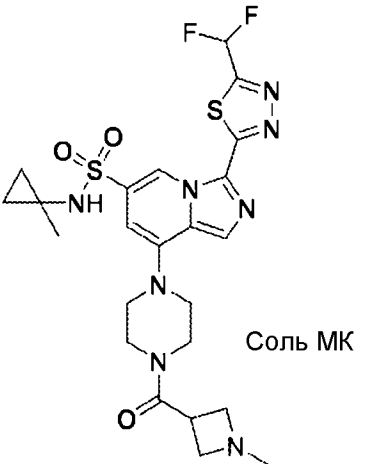
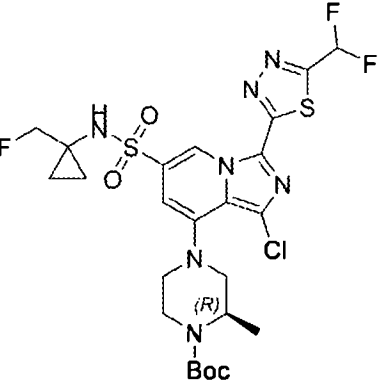
Пример №	Структура	Название соединения
263		4-(3-циклопентил-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
264		8-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-1-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)индолизин-6-сульфонамид
265		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-этилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамидформат
266		(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид

Пример №	Структура	Название соединения
267		(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
268		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
269		(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
270		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((3aR,7aS)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат

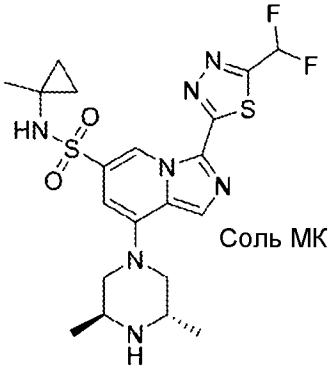
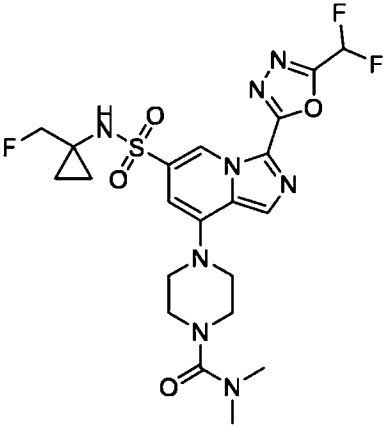
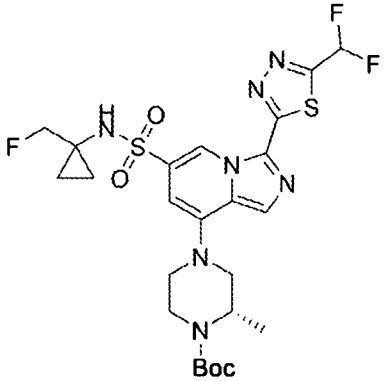
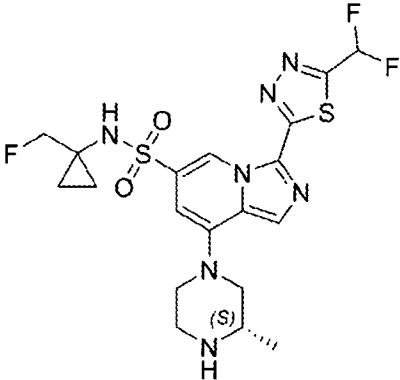
Пример №	Структура	Название соединения
271		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
272		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
273	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
274	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат

Пример №	Структура	Название соединения
275	 <p style="text-align: center;">Транс</p> <p>(следует понимать, что присутствуют соединение, представленное в формуле, и его энантиомер)</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-((транс)-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
276		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(гексагидро-5H-фуоро[2,3-с]пиррол-5-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-сульфонамид
277	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	8-цис-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат

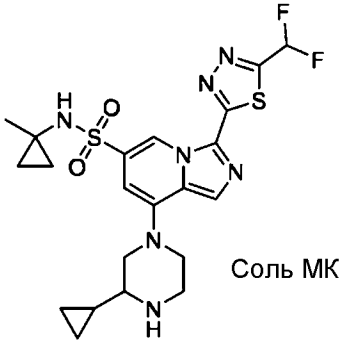
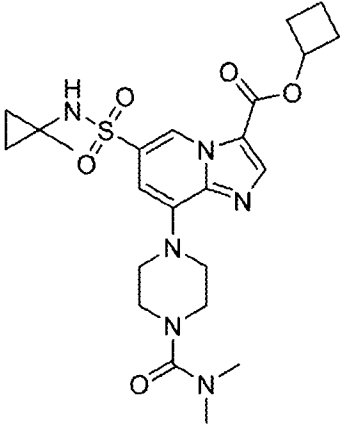
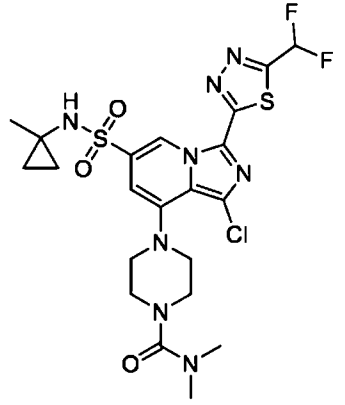
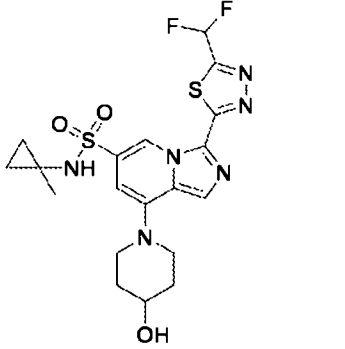
Пример №	Структура	Название соединения
278		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид
279a		трет-бутил-3-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабicyclo[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат
279b		трет-бутил-3-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-8-азабicyclo[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат
279		8-((1R,5S)-8-азабicyclo[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат Соль МК

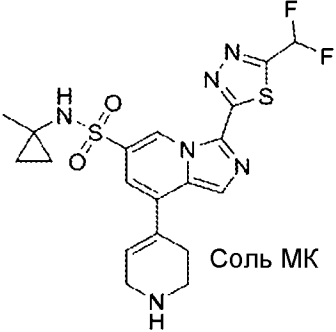
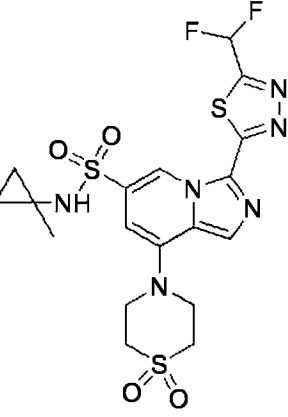
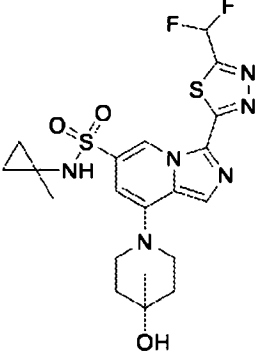
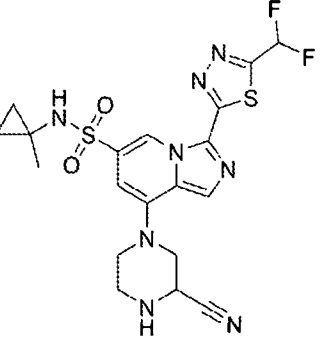
Пример №	Структура	Название соединения
280	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(диметилаланил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
281	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-(1-метилазетидин-3-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
282a	 <p style="text-align: center;">Boc</p>	трет-бутил-(R)-4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилатформиат

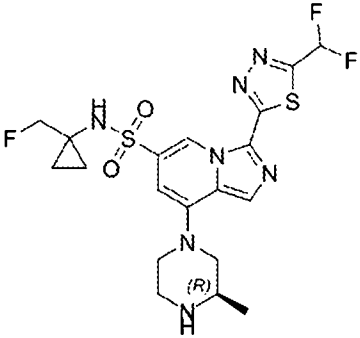
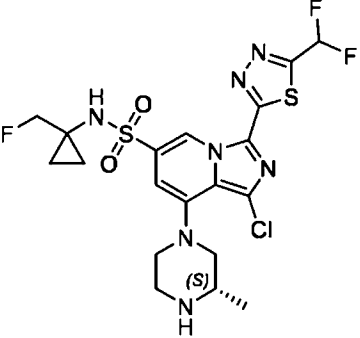
Пример №	Структура	Название соединения
282		(R)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидбис(2,2,2-трифторацетат)
283a		трет-бутил(2R,6R)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат
283		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
284a		трет-бутил(2S,6S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат

Пример №	Структура	Название соединения
284	 <p style="text-align: center;">Соль МК</p>	3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
285		4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
286a	 <p style="text-align: center;">Boc</p>	трет-бутил-(S)-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-(фторметил)циклопропил)сульфамойл)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат
286	 <p style="text-align: center;">(S)</p>	(S)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

Пример №	Структура	Название соединения
287a		трет-бутил-4-(3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат
287		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
288		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиаат
289		1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиаат

Пример №	Структура	Название соединения
290	 <p style="text-align: right;">Соль МК</p>	8-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформат
291		циклобутил-8-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат
292		4-(1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-(N-(1-метилциклопропил)сульфамоил)имидазо[1,5-а]пиридин-8-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
293		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

Пример №	Структура	Название соединения
39 Соль ФК		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамидформиат
295		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(1,1-диоксидотиоморфолино)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
296		3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
297		8-(3-цианопиперазин-1-ил)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-метилциклопропил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

Пример №	Структура	Название соединения
298		(R)-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид
299		(S)-1-хлор-3-(5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-8-(3-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-сульфонамид

Биологическая оценка иллюстративных примеров соединений

Иллюстративные примеры соединения формулы (I) тестировали в выбранных биологических и/или физико-химических анализах один или несколько раз. При многократном тестировании данные представляются либо в виде средних значений, либо в виде медианных значений, причем среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, деленную на количество раз тестирования, а значение медианы представляет собой среднее число группы значений при ранжировании по возрастанию или убыванию. Если количество значений в наборе данных нечетное, медианным значением является среднее значение. Если количество значений в наборе данных четное, медиана представляет собой среднее арифметическое двух средних значений. Фармакологические, фармакокинетические и физико-химические свойства соединений *in vitro* можно определить с помощью следующих анализов и методов.

Экспрессия и очистка белка PARG

Ген с оптимизированными кодонами, кодирующий PARG человека (448-976 [H446G, L447S, L473S, N479S, S802A, R811K, M841I, S858P, I916T, T924D, D927K, C963S, A967T]) синтезировали Genscript и клонировали в pET15b (NcoI/BamHI) с N-концевой меткой 6His-TwinStrep, расщепляемой тромбиновой протеазой. Экспрессию белка в *E. coli* BL21 (DE3)

индуцировали добавлением 0,2 мМ IPTG к культуре во встряхиваемой колбе, выращенной до OD₆₀₀=0,8 при 37 °С. Росту позволяли продолжаться при 30 °С в течение еще 20 часов перед сбором центрифугированием и хранением клеточного осадка при –80 °С.

Белок очищали с помощью IMAC и SEC: осадки замороженных клеток (обычно 40 г сырой массы) ресуспендировали путем гомогенизации в 5 объемах буфера А (25 мМ Трис/НСl, рН 8,0, 200 мМ NaCl, 2 мМ DTT), дополненного 1 мг ДНКазы I из бычьей поджелудочной железы (Sigma-Aldrich) и ингибиторов протеаз (таблетка ингибитора протеазы Roche Complete™ без ЭДТА) и лизированных путем пропускания через гомогенизатор Constant Systems BasicZ. Лизат осветляли центрифугированием в течение 60 минут при 25000 г, 4 °С и супернатант лизата наносили на 5 мл StrepTrap HP (Cytiva), предварительно уравновешенного буфером А. Колонку промывали буфером А (~10 CV), затем буфер В, содержащий 1М KCl (~5 CV), а затем белок элюировали буфером А, содержащим 2,5 мМ d-дестиобiotин. Объединенные фракции, содержащие 6HisTwinStrep-TEV-hPARG, инкубировали с протеазой TEV в течение ночи при 4 °С. hPARG отделяли от нерасщепленного материала и тромбиновой протеазы посредством гель-фильтрации на калибровочной колонке Superdex75 (GE Healthcare), предварительно уравновешенной буфером SEC (15 мМ Трис/НСl, рН 8,5, 100 мМ NaCl, 2 мМ DTT). Объединенные фракции, содержащие чистый hPARG, концентрировали с использованием спинного концентратора 10 k MWCO (VivaSpin) до 10 мг/мл, а затем либо сразу использовали для кристаллизации, либо мгновенно замораживали в жидком азоте для хранения –80 °С.

Ферментативный анализ IC₅₀ PARG

Фермент PARG, инкубированный с соединением или несущей средой (DMCO) в течение 15 минут или 2 часов в 384-луночном планшете. После добавления субстрата PARG АДФ-рибоза-pNP на планшете измеряли интенсивность поглощения при 405 нм. Несущая среда (DMCO) с высокой интенсивностью поглощения не демонстрирует ингибирования ферментативной реакции, тогда как низкий контроль (без фермента) с низкой интенсивностью поглощения демонстрирует полное ингибирование ферментативной реакции.

Материалы:

hPARG: Пик белка, 30 нМ

Субстрат: ADP-pNP, 800 мкМ, Jena Bioscience № по каталогу NU-955

Время удерживания: 60 минут

Буфер для анализа: 50 мМ Tris-НСl рН 8,0, 100 мМ NaCl, 2 мМ DTT

Температура: 30 °С

Общий объем: 30 мкл

Контроли:

- 0% ингибирования контроля: ДМСО
- 100% ингибирования контроля: Без фермента

Протокол, который использовали для ферментативной реакции и обнаружения, следующий:

1. Перенесите 100 нл тестируемого соединения конечной концентрации или несущей среды (ДМСО) в соответствующие лунки микротитровального планшета.
2. Центрифугируйте планшет при 1000 об./мин в течение 1 минуты.
3. Перенесите 14,6 мкл 2х фермента в буфере для анализа конечной концентрации или только в буфере для анализа в соответствующие лунки.
4. Центрифугируйте планшет при 1000 об./мин в течение 1 минуты.
5. Инкубируйте планшет при температуре нагрева в течение 15 минут или 2 часов.
6. Перенесите 15,4 мкл 2х субстрата в буфере для анализа во все тестовые лунки.
7. Центрифугируйте планшет при 1000 об./мин в течение 1 минуты.
8. Считайте планшет на планшет-ридере (например, Spark Tecan).

Величина поглощения IC_{50} соединений формулы (I) в примерах с 1 по 299 представлена в таблице 2 ниже.

Анализ клеточной цепи PAR

Способность соединений ингибировать PARG в ответ на повреждение ДНК оценивали на клетках U2OS, предварительно обработанных соединениями в течение 1 часа, после 1-часовой обработки с темозоломидом (TMZ) или без него. Клетки собирали и фиксировали в 70% этаноле, регидратировали глюкозой и ЭДТА в PBS и затем блокировали на 1 час с помощью PBS, 1% BSA и 0,01% Tween-20 (PBT). Клетки инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре с мышинными моноклональными антителами против полимера поли(ADP)рибозы (PAR). Клетки промывали и инкубировали с конъюгированными вторичными антителами против мышинового Alexa-488 в течение 1 часа при комнатной температуре. Окрашивание йодидом пропидия использовали для определения содержания ДНК в клетках (окрашивание при 4 °C в течение ночи). Интенсивность флуоресценции клеток оценивали с помощью проточной цитометрии (Cytotoflex от Beckmann) и определяли процент положительных клеток по цепи PAR (гейтированных по отношению к контролю, обработанному TMZ+ДМСО). Процент положительных клеток PAR-цепи сопоставляли с концентрацией соединения с использованием 4-параметрической логарифмической функции, генерирующей значения EC_{50} PAR-цепи:

$$f(x) = c + \frac{d - c}{1 + \exp^{-b(\log(x) - \log(x_0))}}$$

Значение EC_{50} цепи PAR для соединений формулы (I) в примерах с 1 по 25 представлено в таблице 2 ниже.

Анализ клеточной жизнеспособности

NCIH-460 как клеточную линию, чувствительную к ингибированию PARG, и U2OS как клеточную линию, нечувствительную к ингибированию PARG, высевали по 1000 клеток/лунку и 2000 клеток/лунку соответственно в 96-луночные белые планшеты с прозрачным плоским дном. Через 24 часа составы добавляли с помощью цифрового дозатора Tecan (D300e) в двух экземплярах. Внешние лунки планшета исключали. После 96 часов инкубации 150 мкл ростовой среды удаляли и добавляли по 50 мкл Cell Titer-Glo (Promega) на лунку. После инкубации в течение 10 минут люминесценцию считывали с помощью планшет-ридера (Tecan). Средние значения образцов нормализовали к контрольным образцам, обработанным ДМСО. Кривые аппроксимировали как % от контроля по отношению к логарифмической концентрации соединения с использованием 4-параметрической логарифмической функции:

$$f(x) = c + \frac{d - c}{1 + \exp^{-b(\log(x) - \log(x_0))}}$$

Значения EC_{50} клеточной жизнеспособности PARGi (NCIH-460 и U2OS) для соединений формулы (I) в примерах с 1 по 299 представлены в таблице 2 ниже.

Таблица 2: Ингибирование PARG и клеточной активности соединений по данному изобретению.

Значения IC_{50} (ингибирующая концентрация при 50% максимального эффекта) указаны в мкМ, пустое место означает, что соответствующие соединения не тестировали в соответствующем анализе.

- ① Номер примера
- ③ IC_{50} в мкМ определяют с помощью ферментативного анализа PARG (белок PARG и инкубация в течение 15 минут), описанного в ферментативном анализе IC_{50} PARG.
- ④ IC_{50} в мкМ определяют с помощью ферментативного анализа PARG (белок PARG и инкубация в течение 2 часов), описанного в ферментативном анализе IC_{50} PARG.
- ⑤ EC_{50} в мкМ определяли в клеточном анализе, как описано в разделе «Анализ цепи клеточного PAR» (условия с обработкой TMZ).

⑥ EC₅₀ в мкМ определяли в клеточном анализе, как описано в разделе «Анализ цепи клеточного PAR» (условия без обработки TMZ).

⑦ EC₅₀ в мкМ определяли в клетках NCIH-460, как описано в разделе «Анализ клеточной жизнеспособности».

⑧ EC₅₀ в мкМ определяли в клетках U2OS, как описано в разделе «Анализ клеточной жизнеспособности».

Таблица 2.

①	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1	0,793		100	100	100	100
2	0,016		0,129	100	2,85	100
3	0,058		0,986	100	3,679	100
4	0,415					
5	0,024		0,195	100	4,522	100
6	0,192		5,303	100	33,524	26,256
7	0,016		0,17	1,58	1,554	100
8	0,03		0,375	100	13,813	100
9	0,3		24,853	100	100	100
10	0,806					
11	1,141		100	100	100	100
13		0,074	0,053	86,99	0,605	>30
14	0,019	0,02	<0,02	>30	0,239	>30
15		0,03	0,546	>30	3,723	>30
16		0,038	11,681	>30	4,604	>30
17		0,021	0,443	>30	3,557	>30
18		0,024	0,07	3,67	0,75	24,55
19		0,252	0,353	>10	4,748	>20
20		0,017	0,082	17,919	0,829	24,812
21		0,027	0,048	0,724	0,62	7,16
22		0,022	0,02	1,84	0,37	12,47
23		0,016	0,017	0,95	0,26	10,09
24		0,01	0,029	1,21	0,36	14,13
25		0,013	<0,004	0,07	<0,1	22,71
26		0,03			0,77	>20
27		0,011	<0,003	2,263	0,2	17,344
28		0,015	0,003	0,485	0,057	>20
29		0,011	<0,003	1,269	0,015	18,935
31		0,022	0,0165	0,601	0,4047	>18,937
32		0,01	<0,0045	1,28	0,077	>20
33		0,027			1,22	>20
34		0,029	0,352	0,553	0,859	16,832
35		0,011	0,006	0,135	0,085	7,215

36		0,011	<0,003	7,478	<0,0245	16,128
37		0,01	<0,003	0,258	<0,034	>7,75
38		0,012	<0,004	0,23	<0,092	15,869
39						
40		0,01	<0,022	1,509	<0,057	>16,597
41		0,013	<0,02	1,61	<0,12	>30
42		0,011	0,022	>10	0,1045	>20
43		0,011	0,408	>10	3,386	>20
44		0,009	<0,004	1,29	<0,115	>28,545
45		0,014	2,443	>10	6,047	>20
46		0,066				
47		0,01	0,006	>10	0,087	14,209
48		0,017	0,081	>10	1,033	>20
49		0,01	0,049	>10	1,967	>20
50		0,011	0,008	>10	0,494	6,681
51		0,01	0,009	1,077	0,672	>20
52		0,072	5,61	>10	19,12	>20
53		0,117				
54		0,064				
55		0,039	0,586	>10	3,908	>20
56		0,016	0,3	>10	1,59	>20
57		0,033	0,385	>10	0,956	>20
58		0,027	0,492	>10	1,507	>20
59		0,879				
60		0,011	0,359	>10	6,498	10,334
61		0,023	0,265	>10	0,735	18,142
62		0,03	0,357	>10	5,057	9,083
63		0,254				
64		0,105				
65		0,084	2,43	>30	3,99	>30
66		0,062			10,73	>20
67		0,038			2,665	3,559
68		0,08	0,292	>10	0,454	5,874
69		0,129				
70a		0,022			1,21	>20
70		0,011	0,009	0,302	0,452	>13,34
71		0,01	0,07	>10	<0,0445	20,272
72		0,027	0,149	>10	3,103	>20
73		0,011	0,1425	>10	0,9125	>20
74		0,025	0,355	>10	2,069	>20
78		0,35				
79		0,008	0,426	>10	2,827	>20
81		0,022			3,969	>20
82		0,011	2,637	>10	>20	>20

83		0,511				
84		3,379				
85		0,422				
86		0,058			>30	>30
87		0,17	2,44	12,29	>30	>30
88		0,018	1,889	>10	>20	>20
89		7,3				
90		0,044			>20	>20
91		0,041			10,39	>20
92		0,011			21,554	>20
93		0,15				
94		0,021	2,495	>10	>20	>20
95		0,029			1,799	>20
96		0,169				
97		0,064				
98		0,063	3,416	>10	>20	>20
99		0,27				
100		0,067				0,067
101		0,07				0,07
102		0,057	>10	>10	>20	0,057
103		0,375				0,375
105		0,719				
106		0,610				
107		0,119				
108		0,323				
109		0,145				
110		0,153				
111		1,92				
113		0,013	0,5	>30	2,422	>30
114		0,01	0,03	3,67	0,496	>30
117		0,017	0,018	11,91	0,406	25,278
119		0,014	0,019	18,61	0,3335	23,354
120		0,012	0,004	0,757	0,084	16,404
121		0,069	0,533	>10	11,623	14,613
122		0,014			4,096	>20
123		0,015	0,197	>10	1,38	9,084
124		0,02	0,06	0,572	1,712	5,524
125		0,583				
126		0,065	0,576	>10	11,031	>20
127		0,058				
128		0,032	0,043	3,478	1,163	6,687
129		0,012	<0,004	1,08	<0,145	19,715
130		0,017	<0,003	2,403	0,886	21,231
131		0,094				

132		0,096				
133		0,021			1,05	16,97
134		0,01			0,47	16,01
135		0,011	0,029	4,069	0,654	>20
136		0,011			1,62	>20
137		0,021	0,03	0,469	0,317	>20
138		0,015	0,109	>10	1,938	>20
140		0,029	0,18	>10	1,124	>20
141		0,023			1,71	>20
143		0,026	1,12	>21,655	3,75	>30
146		0,013	<0,003	0,263	0,079	>20
148						
151		0,014	1,087	14,21	5,3187	>23,3
152		0,018	0,247	>10	2,056	>20
153		0,011	0,197	>20	1,468	>20
154		0,04				
155		0,021	0,02	1,17	1,35	16,27
156		0,138	0,446	<10	0,625	>13,7
157		0,252	0,353	>10	4,748	>20
158		0,028	0,097	5,83	1,005	14,32
159		0,254	5,36	>30	4,74	6,68
160		0,093	5,213	>30	20,55	>30
161		0,068	0,89	29,58	4,69	>30
162		0,01	0,02	8,924	0,433	>20
163		0,039	0,151	3,538	0,869	>20
164		0,009	0,037	0,98	0,46	12,28
165		0,016	0,078	0,916	0,496	13,292
166		0,07			1,35	19,59
168		0,011	0,039	>10	0,825	>20
169		4,911				
170		6,1				
171		0,03			5,359	>20
172		0,382				
173		0,01	0,008	4,955	0,128	3,663
174		8,43				
175		0,01	0,391	>10	1,903	>20
176		0,039	0,316	1,434	7,899	20,54
177b		0,012	0,007	0,229	0,139	6,289
177		0,011	0,005	2,636	0,265	>13,7
178a		0,035	0,103	2,225	0,959	21,723
178		0,011	<0,004	0,618	0,07	>13,3
179		0,022	0,031	3,59	0,171	>17,8
180		0,012	0,008	0,147	0,294	7,212
181		0,015	0,011	0,341	0,345	7,244

182		0,011	0,005	0,218	0,164	8,181
183		0,01	0,078	1,253	0,628	3,289
184		0,017	<0,004	0,197	0,068	7,128
185		0,011	0,035	1,057	1,969	7,483
187		0,011	0,013	7,317	0,318	24,397
188		0,011	<0,003	>10	0,064	>20
189		0,011	0,006	0,1335	0,219	5,552
190		0,011	0,087	0,81	4,898	>20
191		0,016	0,009	0,191	0,169	5,157
192		0,015	0,006	0,098	0,146	3,045
194		0,016	0,015	0,969	0,134	12,481
195		0,024	0,047	>10	0,589	>20
196		0,014	0,035	0,999	0,476	15,83
197a		0,061				
197		0,011	0,009	>5,459	0,2345	>13,285
198		0,011	0,014	2,225	0,058	>20
199		0,009	0,005	1,394	0,071	>17,71
200		0,017	<0,003	0,205	<0,022	21,38
201		0,027			3,274	>20
202		0,028			1,491	8,066
203		0,028	0,009	>10	0,735	1,774
204		0,01	0,101	>10	0,436	>20
205		0,011	0,012	>10	0,4	14,702
206		0,011	0,014	>10	0,292	>20
207		0,025	0,071	>10	0,588	3,261
208		0,011			0,478	>20
209		0,011			0,606	2,074
210		0,014	0,152	>10	0,279	13,202
211		0,077				
212		0,25				
213		0,018	0,03	1,007	0,342	11,527
214		0,029	0,383	1,852	5,485	6,317
215		0,011			2,267	>20
216		0,026	0,029	0,514	1,305	5,629
217		0,033				
218		0,042	0,247	1,387	4,169	9,066
219		0,029	0,075	0,378	1,5	6,354
220		0,029	0,14	0,38	1,126	2,202
221		0,021	0,02	1,37	0,478	>20
222		0,027	0,049	0,286	0,926	1,379
223		0,011	0,017	>10	0,436	>20
224		0,03	0,028	0,269	1,567	6,268
225		0,046	0,227	1,247	2,549	6,945
226		0,034	0,102	0,738	2,313	5,348

227		0,043	0,086	0,528	1,086	3,408
228		0,025	0,038	0,393	0,553	5,412
229		0,106				
230		0,093				
231		0,045	0,087	0,264	1,506	5,029
232		0,01	0,07	>10	0,944	>20
233		0,032			0,672	20,9
234		0,01	0,045	7,997	1,023	>20
235		0,043	0,093	0,731	1,395	9,521
236		0,021	0,041	0,537	0,957	8,688
237		0,018			0,546	>20
238		0,032	0,063	0,662	0,988	6,54
239		0,054				
240		0,024	0,239	0,623	3,626	5,116
241		0,048	0,092	0,326	1,737	2,626
242		0,027	0,021	0,243	0,685	2,042
243		0,027	0,014	0,346	0,465	7,047
244		0,309				
245		0,037			21,141	>20
246		0,031			>20	>20
247		0,045			>20	>20
248		0,033			0,873	>20
249		0,011	0,056	>10	0,485	>20
250		0,718				
251		0,065				
252		0,011	0,017	0,414	0,299	6,721
253		0,021	0,044	>10	0,249	>20
255		0,055	0,295	2,335	1,749	>20
256		0,023	0,017	0,468	0,378	14,371
257		0,022	0,106	>10	0,387	>20
258		0,203				
259		0,011	1,848	>10	4,736	6,509
260		0,03			1,404	5,284
261		0,025	0,051	>10	0,403	>20
262		0,057	0,383	>10	8,905	>20
263		0,774				
264		0,011	0,187	>5,376	2,463	>20
265		0,114				
266		0,01	0,011	>10	0,251	>20
267		0,011	0,023	>10	0,809	>20
268		0,019	0,252	>10	2,499	11,81
269		0,035	0,295	>10	1,034	>20
270		0,04	0,41	2,165	>20	>20
271		0,027	0,032	1,638	0,832	>20

272		0,044	0,029	0,36	0,831	>20
273		0,125				
274		0,015	0,005	0,697	0,158	13,203
275		0,04	0,114	>10	0,961	4,365
276		0,069	1,509	>10	4,155	3,653
277		0,011	0,013	0,409	0,14	3,94
278		0,017	<0,003	0,028	0,049	3,261
279		0,02	0,006	0,049	0,389	6,515
280		0,02	0,009	0,314	0,223	6,151
281		0,062	0,045	2,488	0,976	>20
282		0,025	0,005	0,137	0,095	7,222
283		0,009	0,004	0,022	0,566	17,096
284		0,011	<0,003	<0,003	<0,019	11,9
285		0,022	0,072	>10	2,599	>20
286		0,012	0,004	0,068	0,076	10,592
287		0,029	0,079	2,242	0,819	>20
288		0,017	0,004	0,089	0,071	20,115
289		0,016	0,006	0,1	0,063	6,704
290		0,03	0,008	0,305	0,177	6,636
291		0,04	0,096	>10	0,556	>20
292		0,024	<0,003	0,192	<0,019	10,394
293		0,012	0,062	1,457	0,484	>20
39 соль МК		0,011	0,022	0,403	0,234	8,947
295		0,011				
296		0,014				
297		0,011	0,019	1,206	3,207	>20
298		0,011	<0,003	0,042	0,122	9,02
299		0,017	0,005	0,073	0,116	6,387

Дополнительные анализы

Анализ кинетической растворимости

В анализе кинетической растворимости используют метод встряхивания колбы с последующим анализом ВЭЖХ-УФ. Для иллюстративных примеров соединений кинетическую растворимость измеряли согласно следующему протоколу:

1) Образцы взвешивали и растворяли в 100% ДМСО для получения исходного раствора 10 мМ. Около 100 мкл маточного раствора необходимо для проведения данного анализа.

2) Тестируемые соединения и контроли (10 мМ в ДМСО, 10 мкл/пробирку) добавляли в буфер (490 мкл/лунку), который помещали в фильтр Minni-Uniprep. Буфер был подготовлен по требованию заказчика.

- 3) Пробы кинетической растворимости перемешивайте на вортексе в течение 2 минут.
- 4) Инкубируйте и встряхивайте растворы растворимости на орбитальном шейкере в течение 24 часов при комнатной температуре
- 5) Перенесите по 200 мкл растворимого раствора в лунку глубиной 96 для анализа при непосредственном фильтровании проб безшприцевым фильтрующим устройством
- 6) Определите концентрацию тестируемого соединения в фильтрате с помощью ВЭЖХ-УФ.
- 7) Ввели три УФ-стандартных раствора в ВЭЖХ от низкой до высокой концентрации с последующим тестированием K.S. супернатанта. Образцы для тестирования вводят в двух экземплярах.

Двунаправленная проницаемость в Caco2

Анализ двунаправленной проницаемости в клетках Caco-2 проводили для иллюстративных примеров соединений формулы (I) согласно следующему протоколу:

1. Клетки Caco-2, приобретенные у ATCC, высевали на полиэтиленовые мембраны (ПЭТ) в 96-луночных планшетах BD Insert с плотностью 1×10^5 клеток/см² и обновляли среду каждые 4~5 дней до 21-28-го дня для образования конфлюэнтного монослоя клеток.

2. Целостность монослоя проверяют путем проведения анализа отторжения красителя люцифера желтого.

3. Качество монослоя проверяют путем измерения однонаправленной (A→B) проницаемости фенотерола/надолола (маркер низкой проницаемости), пропранолола/метопролола (маркер высокой проницаемости) и двунаправленной проницаемости дигоксина (маркер субстрата Р-гликопротеина) в дублирующих лунках

4. Стандартные условия анализа тестируемых соединений:

-Тестируемая концентрация: 2 мкМ (ДМСО ≤ 1%);

-Повторы: n=2;

-Направления: двусторонний транспорт, в том числе A→B и B→A;

-Время инкубации: один момент времени, 2 часа;

-Транспортный буфер: HBSS содержащий 10 mM HEPES, pH 7,40 ± 0,05;

-Условия инкубации: 37 ± 1 °C, 5% CO₂, относительно насыщенная влажность.

5. Добавьте дозируемый раствор и смешайте его с транспортным буфером и стоп-раствором (содержащим соответствующий внутренний стандарт (IS)) в качестве образца T0.

6. В конце инкубации отберите образцы растворов из донорской и принимающей лунок и немедленно смешайте их со стоп-раствором.

7. Все образцы, включая образцы T0, образцы доноров и образцы-приемники, анализируют с использованием ЖХ/МС/МС. Концентрации тестируемого соединения выражаются как отношение площадей пиков аналитов к IS без стандартной кривой.

Анализ микросомальной метаболической стабильности (MMS)

Стабильность иллюстративных примеров соединений измеряли в анализе микросомальной метаболической стабильности следующим образом:

1) Тестируемые соединения будут инкубироваться при 37 °С с микросомами печени (собранными от нескольких доноров) при концентрации 1 мкМ в присутствии регенерирующей системы НАДФН при концентрации микросомального белка 0,5 мг/мл.

2) Положительные контроли содержат тестостерон (субстрат 3A4), пропафенон (2D6) и диклофенак (2C9). Их будут инкубировать с микросомами в присутствии регенерирующей системы НАДФН.

3) Временные образцы (0, 5, 15, 30, 45 и 60 минут) удаляли и немедленно смешивали с холодным ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт (IS). Также будет включено тестируемое соединение, инкубированное с микросомами без системы регенерации НАДФН в течение 60 минут.

4) Одна точка для каждого условия испытания (n=1).

5) Образцы будут проанализированы методом ЖХ/МС/МС; исчезновение тестируемого соединения будет оцениваться на основании соотношения площадей пиков аналита/IS (стандартная кривая отсутствует).

6) Будет предоставлена сводка данных Excel, рассчитанный внутренний клиренс и значения $t^{1/2}$.

7) Используя следующее уравнение для расчета клиренса микросом:

$\text{int(mic)} = 0,693/\text{время полужизни}/\text{мг микросомального белка на мл массы: } 40 \text{ г/кг, } 30 \text{ г/кг, } 32 \text{ г/кг, } 20 \text{ г/кг и } 88 \text{ г/кг для крысы, обезьяны, собаки, человека и мыши. } \text{CLint(mic)}$
для расчета общего клиренса печени: микросомальный белок I г вес печени: 45 мг/г для 5 видов $\text{int(печень)} = \text{CLint(mic)} * \text{мг микросомального белка/г массы печени} * \text{г массы печени/кг массы тела}$.

Метаболическая стабильность тестируемых соединений in vitro на мышцах CD-1, крысах SD, собаках породы бигль, яванских обезьянах и криоконсервированных гепатоцитах человека

1. Тестируемое соединение (в концентрации 1 мкМ) инкубируют с криоконсервированными гепатоцитами (0,5 x 10⁶ клеток на мл) в дублях (n=2) при 37 °С с использованием 96-луночного планшета.

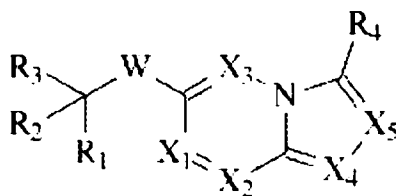
2. Временные точки составляют 0,15, 30, 60 и 90 минут в отдельных планшетах, а также контрольные образцы среды без клеток в течение 0 и 90 минут. В каждый момент времени реакцию останавливают добавлением органического раствора, содержащего внутренний стандарт (IS).

3. Положительные контроли 7-этоксикумарин и 7-гидроксикумарин включены параллельно.

4. Образцы анализируют методом ЖХ-МС/МС. Исчезновение тестируемого соединения оценивают на основе соотношения площадей пиков аналита/IS (стандартная кривая отсутствует).

Дополнительные варианты осуществления изобретения раскрыты в следующих пронумерованных позициях.

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемая кристаллическая форма, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где:

R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлора, фтор, циано, формил, (C_{1-2}) алкил, (C_2) алкенил, (C_2) алкинил (C_{1-2}) галогеналкил, $-(C_{1-2}$ алкилен)-ОН и $-(C_{1-2}$ алкилен)-О- $(C_{1-2}$ алкил), предпочтительно, где R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2}) алкил, (C_2) алкенил, (C_2) алкинил и (C_{1-2}) галогеналкил;

каждый R_2 и R_3 независимо представляют собой (C_{1-2}) алкил или (C_{1-2}) галогеналкил, или R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;

W выбран из группы, такой как $-NHS(O)_y-$, $-S(O)_yNH-$, $-NHS(O)(NH)-$, $-NHS(O)(NCH_3)-$, $-S(O)(NH)-NH-$, $-S(O)(NCH_3)-NH-$, где y равно 1 или 2;

X_1 и X_3 независимо выбраны из группы, состоящей из такой, как N, CH и CF;

X_2 представляет собой N или $C-Y_{C_2}-R_{C_2}$,

где Y_{C2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-5} алкилен, C_{2-5} алкенилен, C_{2-5} алкинилен, циклоалкилен и гетероциклоалкилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), C_{1-5} галогеналкил, SH, S(C_{15} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), NH_2 , NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), -N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -(*N*-гетероциклоалкил), -CO(C_{1-5} алкил), CONH₂, CONH(C_{1-5} алкил), CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), NHCO-(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)-CO-(C_{1-5} алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C_{1-5} алкил), NHCON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)CONH₂, N(C_{1-5} алкил)CONH-(C_{1-5} алкил) и N(C_{1-5} алкил)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, O(C_{1-5} алкил), SH, S(C_{15} алкил), NH_2 , NH(C_{1-5} алкил) и N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C_{1-5} алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-, и дополнительно при этом каждый из указанного циклоалкилена и указанного гетероциклоалкилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), SH, S(C_{15} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), NH_2 , NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -(*N*-гетероциклоалкил), -CO(C_{1-5} алкил), CONH₂, CONH(C_{1-5} алкил), CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), NHCO-(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)-CO-(C_{1-5} алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C_{1-5} алкил), NHCON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)CONH₂, N(C_{1-5} алкил)CONH-(C_{1-5} алкил) и N(C_{1-5} алкил)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-CN, -(C_{1-5} алкилен)OH, -(C_{1-5} алкилен)O(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-O(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен)SH, -(C_{1-5} алкилен)S(C_{15} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-S(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен)NH₂, -(C_{1-5} алкилен)NH(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-NH(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен)N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен)(*N*-гетероциклоалкил), -(C_{1-5} алкилен)N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-CO(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)CONH₂, -(C_{1-5} алкилен)CONH(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -

(C₁₋₅ алкилен)CO-(*N*-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно, где Y_{с2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C₁₋₅ алкилен, C₂₋₅ алкенилен, и C₂₋₅ алкинилен, причем указанный алкилен, указанный алкенилен и указанный алкинилен необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, SH, S(C₁₅алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил),-(*N*-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и дополнительно при этом каждый один или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене необязательно замещен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-.

где R_{с2} выбран из групп, таких как водород, галоген, -OH, -NH₂, -SH, -CN, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил,

причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(*N*-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅

5 галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-ОН, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил);

X₄ представляет собой N или C-R_{C4},

где R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил), -CO(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ галогеналкил), -S(C₁₋₆ галогеналкил), -NH(C₁₋₆ галогеналкил), -N(C₁₋₆ галогеналкил)₂, -CO-(C₁₋₆ галогеналкил), -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил и -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил,

причем указанный алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -ОН, -O(C₁₋

5 алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и

причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅

алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил);

X₅ представляет собой N или C-R_{c5},

где R_{c5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил) и C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой Y_{R5}-R_{R5},

где Y_{R5} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C₁₋₄ алкилен, C₂₋₄ алкенилен и C₂₋₄ алкинилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₋₅ галогеналкил)SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил)NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, -COO-, S-, -SO- и SO₂-, и

где R_{R5} выбран из группы, такой как C₁₋₁₂ алкил, C₁₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил,

причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил),

$N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $CONH_2$, $CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$.

2. Соединение по п. 1, где R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как циано, (C_{1-2}) алкил и (C_{1-2}) галогеналкил.
3. Соединение по п. 1 или 2, где R_1 выбран из группы, состоящей из такой как циано, метил и фторметил.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R_1 представляет собой циано.
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где W представляет собой $-NHS(O)_2-$.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый X_1 и X_3 представляет собой CH .
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где X_2 представляет собой $C-Y_{c2}-R_{c2}$.
9. Соединение по п. 8, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-O-C_{1-12}$ алкил, $-NH-C_{1-12}$ алкил, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})-C_{1-12}$ алкил, $-O-C_{2-12}$ алкенил, $-NH-C_{2-12}$ алкенил, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})-C_{2-12}$ алкенил, $-O-C_{2-12}$ алкинил, $-NH-C_{2-12}$ алкинил, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})-C_{2-12}$ алкинил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-CO-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - CO -циклоалкил, $-CONH-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - $CONH$ -циклоалкил, $-NHCO-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - $NHCO$ -циклоалкил, $-NH-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - NH -циклоалкил, $-O-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - O -циклоалкил, $-SO_2-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - SO_2 -циклоалкил, $-CONH$ -циклоалкил, $-NHCO$ -циклоалкил, $-NH$ -циклоалкил, $-O$ -циклоалкил, $-CO$ -циклоалкил, $-SO_2$ -циклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-CO-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - CO -гетероциклоалкил, $-CONH-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - $CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - $NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - NH -гетероциклоалкил, $-O-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ - O -гетероциклоалкил.

циклоалкил, $-\text{SO}_2-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -гетероциклоалкил, $-\text{CONH}$ -гетероциклоалкил, $-\text{NHCO}$ -гетероциклоалкил, $-\text{NH}$ -гетероциклоалкил, $-\text{O}$ -гетероциклоалкил, $-\text{CO}$ -гетероциклоалкил, $-\text{SO}_2$ -гетероциклоалкил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-арил, $-\text{CO}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- CO -арил, $-\text{CONH}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- CONH -арил, $-\text{NHCO}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- NHCO -арил, $-\text{NH}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- NH -арил, $-\text{O}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- O -арил, $-\text{SO}_2$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -арил, $-\text{CONH}$ -арил, $-\text{NHCO}$ -арил, $-\text{NH}$ -арил, $-\text{O}$ -арил, $-\text{CO}$ -арил, $-\text{SO}_2$ -арил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-\text{CO}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- CO -гетероарил, $-\text{CONH}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- CONH -гетероарил, $-\text{NHCO}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- NHCO -гетероарил, $-\text{NH}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- NH -гетероарил, $-\text{O}$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- O -гетероарил, $-\text{SO}_2$ - $(\text{C}_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(\text{C}_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -гетероарил, $-\text{CONH}$ -гетероарил, $-\text{NHCO}$ -гетероарил, $-\text{NH}$ -гетероарил, $-\text{O}$ -гетероарил, $-\text{CO}$ -гетероарил и $-\text{SO}_2$ -гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{O}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), C_{1-5} галогеналкил, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(\text{N}$ -гетероциклоалкил), $-\text{CO}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{CON}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{CO}$ - $(\text{N}$ -гетероциклоалкил), $-\text{NHCO}$ - $(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил)- CO - $(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONH}$ - $(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{NHCON}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил) CONH_2 , $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил) CONH - $(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил) $\text{CON}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5}$ алкил))($\text{O}(\text{C}_{1-5}$ алкил)) и $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{O}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{C}_{1-5}$ галогеналкил, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{CO}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-5}$ алкил) и $-\text{CON}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-\text{O}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{O}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5}

алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(N$ -гетероциклоалкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил), $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-CO-(N$ -гетероциклоалкил), $-NHCO-(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)- $CO-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)CONH $_2$, $-N(C_{1-5}$ алкил)CONH-(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), $-P(O)(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(O(C_{1-5} алкил)), $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-CN, $-(C_{1-5}$ алкилен)OH-, $-(C_{1-5}$ алкилен)O-(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-O(C_{1-5} галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)SH-, $-(C_{1-5}$ алкилен)S-(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-S(C_{1-5} галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-S(O)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-S(O) $_2$ (C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-S(O)(NH)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-S(O)(N(C_{1-5} алкил))(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-P(O)(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-P(O)(O(C_{1-5} алкил))(O(C_{1-5} алкил)), $-(C_{1-5}$ алкилен)-P(O)(O(C_{1-5} алкил))(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-NH $_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен)NH-(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-NH(C_{1-5} галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)N-(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)N-(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-(N -гетероциклоалкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)N-(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-CO(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-CONH $_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен)CONH-(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)CON-(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-CO-(N -гетероциклоалкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-NHCO-(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)N-(C_{1-5} алкил)-CO-(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-NHCONH $_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен)-NHCONH-(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)NHCON-(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)N-(C_{1-5} алкил)CONH $_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен)N-(C_{1-5} алкил)CONH-(C_{1-5} алкил) и $-(C_{1-5}$ алкилен)N-(C_{1-5} алкил)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-OH, $-(C_{1-5}$ алкилен)-O(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-O(C_{1-5} галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-SH, $-(C_{1-5}$ алкилен)-S(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-S(C_{1-5} галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-NH $_2$, $-(C_{1-5}$ алкилен)-NH(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-NH(C_{1-5} галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)-N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил),

$N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $CONH(-C_{1-5}$ алкил) и $CON(-C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).

10. Соединение по п. 8 или п. 9, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -гетероциклоалкил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -гетероциклоалкил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -циклоалкил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -гетероциклоалкил, $-CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH$ -гетероциклоалкил, $-O$ -гетероциклоалкил, $-CO$ -гетероциклоалкил, $-SO_2$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -арил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -арил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -арил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -арил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -арил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -арил, $-CONH$ -арил, $-NHCO$ -арил, $-NH$ -арил, $-O$ -арил, $-CO$ -арил, $-SO_2$ -арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -гетероарил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -гетероарил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -гетероарил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -гетероарил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -гетероарил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -гетероарил, $-CONH$ -гетероарил, $-NHCO$ -гетероарил, $-NH$ -гетероарил, $-O$ -гетероарил, $-CO$ -гетероарил и $-SO_2$ -гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)_2(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)(NH)(C_{1-5}$ алкил), $-S(O)(N(C_{1-5}$ алкил))(C_{1-5} алкил), $-N=S(O)(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(N$ -гетероциклоалкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил), $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-CO-(N$ -гетероциклоалкил), $-NHCO-(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)- $CO-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH_2$, $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH-(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-P(O)(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(O(C_{1-5} алкил)), $-P(O)(O(C_{1-5}$ алкил))(C_{1-5}

алкил), $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CN$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{1-5} \text{ алкил}))$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$.

11. Соединение по любому из пп. 8–10, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-$ гетероциклоалкил, $-CONH-$ гетероциклоалкил, $-NHCO-$ гетероциклоалкил, $-NH-$ гетероциклоалкил, $-O-$ гетероциклоалкил, $-CO-$ гетероциклоалкил, $-SO_2-$ гетероциклоалкил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})$ арил, $-CONH-$ арил, $-NHCO-$ арил, $-NH-$ арил, $-O-$ арил, $-CO-$ арил, $-SO_2-$ арил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-$ гетероарил, $-CONH-$ гетероарил, $-NHCO-$

- алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
12. Соединение по любому из пп. 8–11, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)- гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
13. Соединение по любому из пп. 8–12, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как гетероциклоалкил, арил и гетероарил, предпочтительно гетероциклоалкил и гетероарил, более предпочтительно гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(цис галогеналкил), S(цис алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
14. Соединение по любому из пп. 8–13, где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой необязательно замещенный арил, предпочтительно -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

15. Соединение по любому из пп. 8–13, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой необязательно замещенный гетероарил, предпочтительно, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой имидазолил, пиридазинил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или индазолил, причем гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
16. Соединение по любому из пп. 8–13, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, предпочтительно, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой морфолинил, 1,1-диоксотiomорфолинил, азетинил, пирролидинил, пиперидинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил или пиперазинил, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN , OH , C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH , $S(C_{1-5}$ алкил), $S(C_{1-5}$ галогеналкил), NH_2 , $NH(C_{1-5}$ алкил), $NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкил) и $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
17. Соединение по п. 16, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN , OH , C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH , $S(C_{1-5}$ алкил), $S(C_{1-5}$ галогеналкил), NH_2 , $NH(C_{1-5}$ алкил), $NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкил) и $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), необязательно замещенный (предпочтительно N-замещенный) $CO(C_{1-5}$ алкилом), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкилом) и $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкилом), более предпочтительно где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по атому N, отличному от того, который присоединен к кольцевой системе, как проиллюстрировано в формуле (I)), $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкилом), предпочтительно $-CON(CH_3)_2$.

18. Соединение по п. 16, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил, 2-оксаспиро[3.5]нон-7-ил, 2-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 9-окса-3-азаспиро[5.5]ундец-3-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]окт-6-ил, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нон-7-ил, 1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 6-окса-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил, 2,8-диазаспиро[4.5]дец-8-ил, 7-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-3-ил, 8-окса-3-азабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нон-6-ил, 7-оксо-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 3-пирролино[3,4-с]пиразол-2-ил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил или 2,7-диазаспиро[3.5]нон-7-ил.
19. Соединение по любому из пп. 1–16, где X_4 представляет собой $C-R_{c4}$, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-NH-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-арил и $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, причем указанный алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, $O(C_{1-5}$ алкил), $O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH, $S(C_{1-5}$ алкил), $O(C_{1-5}$ галогеналкил), NH_2 , $NH(C_{1-5}$ алкил), $NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкил) и $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $O(C_{1-5}$ алкил), $O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH, $S(C_{1-5}$ галогеналкил), $S(C_{1-5}$ алкил), NH_2 , $NH(C_{1-5}$ алкил), $NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкил) и $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
20. Соединение по п. 19, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-NH-C_{1-6}$ алкил и C_{1-6} галогеналкил, предпочтительно, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-2} алкил и C_{2-3} алкинил, более предпочтительно, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген и C_{1-2} алкил, еще более предпочтительно, где R_{c4} представляет собой водород или галоген.
21. Соединение по п. 19, где R_{c4} выбран из группы, такой как $-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-арил и $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$,

- OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
22. Соединение по п. 19 или п. 21, где R_{c4} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, предпочтительно, где R_{c4} выбран из группы, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
23. Соединение по п. 21, где R_{c4} выбран из группы, такой как гетероциклоалкил и гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
24. Соединение по п. 19, где R_{c4} выбран из группы, такой как -CH₂-циклоалкил, -CH₂-гетероциклоалкил, -CH₂-арил и -CH₂-гетероарил, более предпочтительно где R_{c4} выбран из группы, такой как -CH₂-гетероциклоалкил и -CH₂-гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
25. Соединение по п. 23, где R_{c4} представляет собой гетероарил, предпочтительно, где R_{c4} представляет собой имидазолил, пиридазинил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил,

- пиразинил или индазолил, причем указанный гетероарил может быть необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
26. Соединение по п. 23, где R_{c4} представляет собой гетероциклоалкил, предпочтительно, где R_{c4} представляет собой морфолинил, 1,1-диоксотiomорфолинил, азетинил, пирролидинил, пиперидинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил или пиперазинил, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
27. Соединение по п. 26, где R_{c4} представляет собой пиперазинил, предпочтительно где R_{c4} представляет собой замещенный пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил) (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по другому атому N, чем тот, который присоединен к кольцевой системе, проиллюстрированной на формуле (I)), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом), предпочтительно -CON(CH₃)₂.
28. Соединение по п. 23, где R_{c4} представляет собой гетероциклоалкил, предпочтительно, где R_{c4} представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил, 2-оксаспиро[3.5]нон-7-ил, 2-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 9-окса-3-азаспиро[5.5]ундец-3-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]окт-6-ил, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нон-7-ил, 1-окса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, 6-окса-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил, 2,8-диазаспиро[4.5]дец-8-ил, 7-окса-3-азабицикло[3.3.0]окт-3-ил, 8-окса-3-азабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нон-6-ил, 7-оксо-3,6,8-триазабицикло[4.3.0]нон-3-ил, 3-пирролино[3,4-с]пиразол-2-ил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил или 2,7-диазаспиро[3.5]нон-7-ил.
29. Соединение по любому из пп. 1–28, где если X₂ содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, X₄ представляет собой C-R_{c4}, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, -O-C₁₋₆ алкил, -S-C₁₋₆ алкил, -NH-C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ галогеналкил; предпочтительно, где R_{c4} выбран из группы, такой как водород и галоген.

30. Соединение по любому из пп. 1–28, где если X_4 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, X_2 не содержит ни одной из групп, выбранных из таких, как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил.
31. Соединение по любому из пп. 1–28, где если X_2 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, а X_4 содержит циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, затем R_{c4} и $-Y_{c2}-R_{c2}$ вместе включают не более, чем 12 неводородных атомов, предпочтительно не более 10 неводородных атомов.
32. Соединение по любому из пп. 1–31, где X_5 представляет собой $C-R_{c5}$, где R_{c5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-3} алкил, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-S-C_{1-3}$ алкил, $-NH-C_{1-3}$ алкил и C_{1-3} галогеналкил, предпочтительно, где R_{es} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-3} алкил и C_{1-3} галогеналкил.
33. Соединение по любому из пп. 1–32, где Y_{R5} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-2} алкилен, $-CO-(C_{1-2}$ алкилен), $-(C_{1-2}$ алкилен)- $CO-$, $-CONH-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $CONH-$, $-NHCO-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $NHCO-$, $-NH-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $NH-$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-$, $SO_2-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен) SO_2- , $-CONH-$, $CON(C_{1-5}$ алкил)-, $-NHCO-$, $-N(C_{1-5}$ алкил) $CO-$, $-NH-$, $-O-$, $-CO-$, $-COO-$ и SO_2- .
34. Соединение по любому из пп. 1–33, где R_{R5} выбран из группы, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, предпочтительно, где R_{R5} выбран из группы, такой как гетероциклоалкил, арил и гетероарил, более предпочтительно, где R_{R5} выбран из группы, такой как арил и гетероарил, наиболее предпочтительно, где R_{R5} представляет собой гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $O(C_{1-5}$ алкил), $O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH, $S(C_{1-5}$ алкил), $S(C_{1-5}$ галогеналкил), NH_2 , $NH(C_{1-5}$ алкил), $NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкил) и $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).

35. Соединение по любому из пп. 1–34, где Y_{R5} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-2} алкилен, $-CO-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $CO-$, $-CONH-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $CONH-$, $-NHCO-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $NHCO-$, $-NH-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $NH-$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-$, $-SO_2-(C_{1-2}$ алкилен)-, $-(C_{1-2}$ алкилен)- SO_2- , $-CONH-$, $-NHCO-$, $-NH-$, $-O-$, $-CO-$ и $-SO_2-$.
36. Соединение по п. 34 или п. 35, где R_4 выбран из группы, такой как $-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-CO-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CO-$ циклоалкил, $-CONH-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CONH-$ циклоалкил, $-NHCO-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NHCO-$ циклоалкил, $-NH-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NH-$ циклоалкил, $-O-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $O-$ циклоалкил, $-SO_2-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- SO_2- циклоалкил, $-CONH-$ циклоалкил, $-NHCO-$ циклоалкил, $-NH-$ циклоалкил, $-O-$ циклоалкил, $-CO-$ циклоалкил, $-SO_2-$ циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-CO-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CO-$ гетероциклоалкил, $-CONH-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CONH-$ гетероциклоалкил, $-NHCO-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NHCO-$ гетероциклоалкил, $-NH-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NH-$ гетероциклоалкил, $-O-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $O-$ гетероциклоалкил, $-SO_2-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- SO_2- гетероциклоалкил, $-CONH-$ гетероциклоалкил, $-NHCO-$ гетероциклоалкил, $-NH-$ гетероциклоалкил, $-O-$ гетероциклоалкил, $-CO-$ гетероциклоалкил, $-SO_2-$ гетероциклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-CO-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CO-$ арил, $-CONH-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CONH-$ арил, $-NHCO-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NHCO-$ арил, $-NH-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NH-$ арил, $-O-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $O-$ арил, $-SO_2-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- SO_2- арил, $-CONH-$ арил, $-NHCO-$ арил, $-NH-$ арил, $-O-$ арил, $-CO-$ арил, $-SO_2-$ арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-CO-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CO-$ гетероарил, $-CONH-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CONH-$ гетероарил, $-NHCO-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NHCO-$ гетероарил, $-NH-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NH-$ гетероарил, $-O-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $O-$ гетероарил, $-SO_2-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- SO_2- гетероарил, $-CONH-$ гетероарил, $-NHCO-$ гетероарил, $-NH-$ гетероарил, $-O-$ гетероарил, $-CO-$ гетероарил и $-SO_2-$ гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких

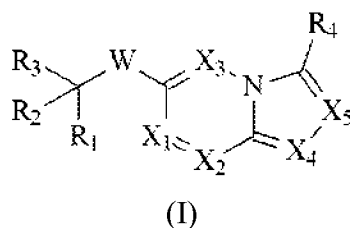
- как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
37. Соединение по п. 36, где R₄ выбран из группы, такой как -(C₀₋₂ алкилен)арил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-арил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
38. Соединение по любому из пп. 1–32, где R₄ выбран из группы, такой как C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, предпочтительно, где R₄ выбран из группы, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, более предпочтительно, где R₄ выбран из группы, такой как арил и гетероарил, еще более предпочтительно, где R₄ представляет собой гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной

- или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
39. Соединение по п. 37 или п. 38, где R₄ представляет собой пятичленный гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
40. Соединение по п. 39, где пятичленный гетероарил выбран из групп, таких как имидазолил, изоксазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил, предпочтительно, где пятичленный гетероарил представляет собой 1,2,4-тиадиазолил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из групп, таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно необязательно замещенный C₁₋₅ алкилом, C₁₋₅ галогеналкилом, -O(C₁₋₅ алкилом), -SH, -S(C₁₋₅ алкилом), более предпочтительно необязательно замещенный C₁₋₅ алкилом, C₁₋₅ галогеналкилом, еще более предпочтительно необязательно замещенный C₁₋₅ галогеналкилом, предпочтительно выбранным из группы, такой как -CH₂F, -CHF₂ и CF₃, наиболее предпочтительно необязательно замещенный -CHF₂.
41. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.
42. Соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или фармацевтическая композиция по п. 41 для применения в терапии.

43. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 42 для применения в способе лечения заболевания или расстройства, в котором задействована активность PARG.
44. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 42 для применения в способе лечения пролиферативного нарушения.
45. Соединение для применения в фармацевтической композиции для применения по п. 44, отличающееся тем, что пролиферативное нарушение представляет собой рак, предпочтительно рак человека.

Дополнительные варианты осуществления изобретения раскрыты в следующих пронумерованных пунктах.

1. Соединение формулы (I):



или его энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемая кристаллическая форма, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где:

R_1 выбран из группы, состоящей из такой, как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2}) алкил, (C_2) алкенил, (C_2) алкинил и (C_{1-2}) галогеналкил;

каждый R_2 и R_3 независимо представляют собой (C_{1-2}) алкил или (C_{1-2}) галогеналкил, или R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;

W выбран из группы, такой как $-NHS(O)_y-$, $-S(O)_yNH-$, $-NHS(O)(NH)-$, $-NHS(O)(NCH_3)-$, $-S(O)(NH)-NH-$, $-S(O)(NCH_3)-NH-$, где y равно 1 или 2;

X_1 и X_3 независимо выбраны из группы, состоящей из такой, как N, CH и CF;

X_2 представляет собой N или $C-Y_{C2}-R_{C2}$,

где Y_{C2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-5} алкилен, C_{2-5} алкенилен и C_{2-5} алкинилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более

группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-, и

где R_{c2} выбран из групп, таких как водород, галоген, -OH, -NH₂, -SH, -CN, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил,

причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и

причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил);

X₄ представляет собой N или C-R_{c4},

где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил), -CO(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ галогеналкил), -S(C₁₋₆ галогеналкил), -NH(C₁₋₆ галогеналкил), -N(C₁₋₆ галогеналкил)₂, -CO-(C₁₋₆ галогеналкил), -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил и -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил,

причем указанный алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋

5 алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и

причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил);

X₅ представляет собой N или C-R_{c5},

где R_{c5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил) и C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой Y_{R5}-R_{R5},

где Y_{R5} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C₁₋₄ алкилен, C₂₋₄ алкенилен и C₂₋₄ алкинилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), O(C₁₋₅ галогеналкил)SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил)NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, -COO-, S-, -SO- и SO₂-, и

где R_{R5} выбран из группы, такой как C₁₋₁₂ алкил, C₁₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил,

причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH,

C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

2. Соединение по п. 1, где R₁ представляет собой циано.
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.
4. Соединение по любому из пп. 1–3, где W представляет собой -NHS(O)₂.
5. Соединение по любому из пп. 1–4, где каждый X₁ и X₃ представляет собой СН.
6. Соединение по любому из пп. 1–5, где X₂ представляет собой C-Y_{c2}-R_{c2}, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -O-C₁₋₁₂ алкил, -NH-C₁₋₁₂ алкил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₁₋₁₂ алкил, -O-C₂₋₁₂ алкенил, -NH-C₂₋₁₂ алкенил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₂₋₁₂ алкенил, -O-C₂₋₁₂ алкинил, -NH-C₂₋₁₂ алкинил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₂₋₁₂ алкинил, -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-циклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-CONH-циклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-циклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-N H-циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, SO₂-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)SO₂-циклоалкил, -CONH-циклоалкил, -NHCO-циклоалкил, -NH-циклоалкил, -O-циклоалкил, -CO-циклоалкил, SO₂-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, SO₂-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)-

арил, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})-NH\text{-арил}$, $-O-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-O-арил}$, $SO_2-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})SO_2\text{-арил}$, $-CONH\text{-арил}$, $-NHCO\text{-арил}$, $-NH\text{-арил}$, $-O\text{-арил}$, $-CO\text{-арил}$, $SO_2\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-CO-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-CO-гетероарил}$, $-CONH-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-CONH-гетероарил}$, $-NHCO-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-NHCO-гетероарил}$, $-NH-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-NH-гетероарил}$, $-O-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-O-гетероарил}$, $SO_2-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})SO_2\text{-гетероарил}$, $-CONH\text{-гетероарил}$, $-NHCO\text{-гетероарил}$, $-NH\text{-гетероарил}$, $-O\text{-гетероарил}$, $-CO\text{-гетероарил}$ и $SO_2\text{-гетероарил}$, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, $O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-C_{1-5} \text{ галогеналкил}$, SH, $S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, NH_2 , $NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $CONH_2$, $CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$ и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, $C_{1-5} \text{ алкил}$, $C_{1-5} \text{ галогеналкил}$, $O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, SH, $S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, NH_2 , $NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $CONH_2$, $CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероциклоалкил}$, $-CO-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероциклоалкил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-CO-гетероциклоалкил}$, $-CONH-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероциклоалкил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-CONH-гетероциклоалкил}$, $-NHCO-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероциклоалкил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-NHCO-гетероциклоалкил}$, $-NH-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероциклоалкил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-NH-гетероциклоалкил}$, $-O-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероциклоалкил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-O-циклоалкил}$, $-SO_2-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероциклоалкил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-SO}_2\text{-гетероциклоалкил}$, $-CONH\text{-гетероциклоалкил}$, $-NHCO\text{-гетероциклоалкил}$, $-NH\text{-гетероциклоалкил}$, $-O\text{-гетероциклоалкил}$, $-CO\text{-гетероциклоалкил}$, $-SO_2\text{-гетероциклоалкил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-CO-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-CO-арил}$, $-CONH-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-CONH-арил}$, $-NHCO-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-NHCO-арил}$, $-NH-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-NH-арил}$, $-O-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-O-арил}$, $-SO_2-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-SO}_2\text{-арил}$, $-CONH\text{-арил}$, $-NHCO\text{-арил}$, $-NH\text{-арил}$, $-O\text{-арил}$, $-CO\text{-арил}$, $-SO_2\text{-арил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-CO-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-гетероарил}$, $-(C_{0-3} \text{ алкилен})\text{-CO-}$

гетероарил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH- гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил),

более предпочтительно, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CONH- гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO- гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH- гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил),

еще более предпочтительно, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил),

еще более предпочтительно где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как гетероциклоалкил, арил и гетероарил, предпочтительно, гетероциклоалкил и гетероарил, более предпочтительно, гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅

- галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-S(C_{1-5}$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
7. Соединение по п. 6, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой необязательно замещенный арил, предпочтительно, $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), или при этом $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой необязательно замещенный гетероарил, предпочтительно, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой имидазолил, пиридазинил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или индазолил, причем гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил),
- или где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, предпочтительно, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой морфолинил, 1,1-диоксотиморфолинил, азетинил, пирролидинил, пиперидинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил,
- или пиперазинил, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
8. Соединение по п. 6 или п. 7, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN , OH , C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH , $S(C_{1-5}$ алкил), $S(C_{1-5}$ галогеналкил), NH_2 , $NH(C_{1-5}$ алкил), $NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $N(C_{1-5}$

- алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), необязательно замещенный (предпочтительно N-замещенный) CO(C₁₋₅ алкилом), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкилом) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом), более предпочтительно где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по атому N, отличному от того, который присоединен к кольцевой системе, как проиллюстрировано в формуле (I)), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом), предпочтительно -CON(CH₃)₂.
9. Соединение по любому из пп. 1–8, где X₄ представляет собой C-R_{c4}, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O-C₁₋₆ алкил, -S-C₁₋₆ алкил, -NH-C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, причем указанный алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ галогеналкил), -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O-C₁₋₆ алкил, -S-C₁₋₆ алкил, -NH-C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ галогеналкил, предпочтительно, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₂ алкил и C₂₋₃ алкинил, более предпочтительно, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген и C₁₋₂ алкил, еще более предпочтительно, где R_{c4} представляет собой водород или галоген.
11. Соединение по любому из пп. 1–10, где X₅ представляет собой C-R_{c5}, где R_{c5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₃ алкил, -O-C₁₋₃ алкил, -S-C₁₋₃ алкил, -NH-C₁₋₃

алкил и C₁₋₃ галогеналкил, предпочтительно, где R_{c5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ галогеналкил.

12. Соединение по любому из пп. 1–11, где R₄ выбран из группы, такой как -(C₀₋₂ алкилен)- циклоалкил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-циклоалкил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)- циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-циклоалкил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)- NHCO-циклоалкил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-N H-циклоалкил, -O-(C₀₋₂ алкилен)- циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-циклоалкил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-циклоалкил, -CONH-циклоалкил, -NHCO-циклоалкил, -NH-циклоалкил, -O-циклоалкил, -CO-циклоалкил, SO₂-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH- гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероциклоалкил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH- гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)- арил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)- CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-арил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, SO₂-арил, -(C₀₋₂ алкилен)- гетероарил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)- гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)- CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)- NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₂ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-O-гетероарил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и SO₂-гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), O(цис галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил),

$N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкил) и $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил),

предпочтительно, где R_4 выбран из группы, такой как $-(C_{0-2}$ алкилен)арил, $-CO-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-CO-арил, $-CONH-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-CONH-арил, $-NHCO-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-NHCO-арил, $-NH-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-NH-арил, $-O-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-O-арил, $-SO_2-(C_{0-2}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- SO_2 -арил, $-CONH$ -арил, $-NHCO$ -арил, $-NH$ -арил, $-O$ -арил, $-CO$ -арил, $-SO_2$ -арил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-CO-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-CO-гетероарил, $-CONH-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-CONH-гетероарил, $-NHCO-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-NHCO-гетероарил, $-NH-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-NH-гетероарил, $-O-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)-O-гетероарил, $-SO_2-(C_{0-2}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- SO_2 -гетероарил, $-CONH$ -гетероарил, $-NHCO$ -гетероарил, $-NH$ -гетероарил, $-O$ -гетероарил, $-CO$ -гетероарил и $-SO_2$ -гетероарил, причем указанный арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил),

или где R_4 выбран из группы, такой как C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, предпочтительно где R_4 выбран из группы, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, более предпочтительно, где R_4 выбран из группы, такой как арил и гетероарил, еще более предпочтительно где R_4 представляет собой гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH , $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5}

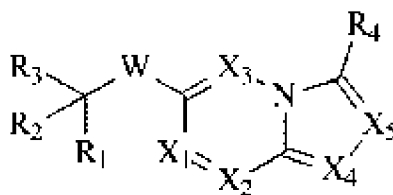
алкил), $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$,

предпочтительно, где R_4 представляет собой пятичленный гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно, при этом пятичленный гетероарил выбран из такого, как имидазолил, изоксазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил, предпочтительно, при том, что пятичленный гетероарил представляет собой 1,2,4-тиадиазолил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} алкилом, C_{1-5} галогеналкилом, $-O(C_{1-5} \text{ алкилом})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкилом})$, более предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} алкилом, C_{1-5} галогеналкилом, еще более предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} галогеналкилом, предпочтительно выбранным из такого, как $-CH_2F$, $-CHF_2$ и CF_3 , наиболее предпочтительно необязательно замещенный $-CHF_2$.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.
14. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или фармацевтическая композиция по п. 13 для применения в терапии.
15. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 14, для применения в способе лечения заболевания или расстройства, в котором задействована активность PARG, или для применения в способе лечения пролиферативного расстройства, предпочтительно, при этом пролиферативное расстройство представляет собой рак, предпочтительно рак человека.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемый сольват, фармацевтически приемлемая кристаллическая форма, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где:

R_1 выбран из группы, такой как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2}) алкил, (C_2) алкенил, (C_2) алкинил, (C_{1-2}) галогеналкил $-(C_{1-2}$ алкилен)-ОН и $-(C_{1-2}$ алкилен)-О- $(C_{1-2}$ алкил);

каждый R_2 и R_3 независимо представляют собой (C_{1-2}) алкил или (C_{1-2}) галогеналкил, или R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;

W выбран из группы, такой как $-NHS(O)_y-$, $-S(O)_yNH-$, $-NHS(O)(NH)-$, $-NHS(O)(NCH_3)-$, $-S(O)(NH)-NH-$, $-S(O)(NCH_3)-NH-$, где y равно 1 или 2;

X_1 и X_3 независимо выбраны из группы, состоящей из такой, как N, CH, $C(C_{1-2}$ алкил), C-Cl и C-F;

X_2 представляет собой N или $C-Y_{C2}-R_{C2}$,

где Y_{C2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-5} алкилен, C_{2-5} алкенилен, C_{2-5} алкинилен, циклоалкилен, циклоалкенилен, гетероциклоалкилен и гетероциклоалкенилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, $O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), C_{1-5} галогеналкил, SH, $S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), NH_2 , $NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $N(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил), $N(C_{1-5}$ галогеналкил) $(C_{1-5}$ алкил), $-(N-гетероциклоалкил)$, $-CO(C_{1-5}$ алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-5}$ алкил), $CON(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил), $-CO-(N-гетероциклоалкил)$, $NHCO-(C_{1-5}$ алкил), $N(C_{1-5}$ алкил)- $CO-(C_{1-5}$ алкил), $NHCONH_2$, $NHCONH-(C_{1-5}$ алкил), $NHCON(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил), $N(C_{1-5}$ алкил) $CONH_2$, $N(C_{1-5}$ алкил) $CONH-(C_{1-5}$ алкил) и $N(C_{1-5}$ алкил) $CON(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил),

предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-, и далее при этом указанный циклоалкилен, указанный циклоалкенилен, указанный гетероциклоалкилен и указанный гетероциклоалкенилен каждый необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), NHCO-(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C₁₋₅ алкил), NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)OH, -(C₁₋₅ алкилен)O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)SH, -(C₁₋₅ алкилен)S(C₁₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил)

и

где R_{c2} выбран из групп, таких как водород, галоген, -OH, -NH₂, -SH, -CN, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил,

причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)) и -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил)-, -O(C₁₋₅ галогеналкил)-, C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)) и -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅

алкил), $-\text{CO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и $-\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и

причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{N}$ -гетероциклоалкил), $-\text{CO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{CO}$ -циклоалкил, $-\text{COO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-\text{COO}$ -циклоалкил, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{CO}$ - $(\text{N}$ -гетероциклоалкил), $-\text{NHCO}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{-CO}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONH}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NHCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONH}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{OCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NHCOO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{COO}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CN}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-OH}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-O}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-SH}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-S}(\text{O})(\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-P}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NH}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-}(\text{N}$ -гетероциклоалкил), $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}$ -циклоалкил, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CONH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-CO}$ - $(\text{N}$ -гетероциклоалкил), $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-NHCO}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})\text{-N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{-CO}$ - $(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$,

$-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCOO(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})COO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N=S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-COO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCONH_2$, $-OCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-OCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCOO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})COO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{1-5} \text{ алкил}))$, $-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CN$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)_2(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(NH)(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(O)(N(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(O(C_{1-5} \text{ алкил}))$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-P(O)(O(C_{1-5} \text{ алкил}))(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$,

алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-ОН, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), более предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил);

X₄ представляет собой N или C-R_{C4},

где R_{C4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил), -CO(C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ галогеналкил), -S(C₁₋₆ галогеналкил), -NH(C₁₋₆ галогеналкил), -N(C₁₋₆ галогеналкил)₂, -CO(C₁₋₆ галогеналкил), -(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил и -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил,

причем указанный алкил или указанный алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -ОН, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅

галогеналкил), $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-NHCO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$ и

причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-SH$, $-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-NHCO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CN$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-OH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-O(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-SH$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-S(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NH(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ галогеналкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CONH(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-CO-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})-CO-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-NHCON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH_2$, $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CONH-(C_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(C_{1-5} \text{ алкилен})-N(C_{1-5} \text{ алкил})CON(C_{1-5} \text{ алкил})(C_{1-5} \text{ алкил})$

алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил);

X₅ представляет собой N или C-R_{cs},

где R_{cs} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, -O(C₁₋₆ алкил), -S(C₁₋₆ алкил), -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил) и C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой Y_{R5}-R_{R5},

где Y_{R5} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C₁₋₄ алкилен, C₂₋₄ алкенилен и C₂₋₄ алкинилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -SO(C₁₋₅ алкил), -SO₂(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -SO(C₁₋₅ галогеналкил), -SO₂(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C₁₋₅ алкил)-, CO-, -COO-, S-, -SO- и SO₂-, и где R_{R5} выбран из группы, такой как C₁₋₁₂ алкил, C₁₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил,

причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, -C₁₋₅ алкил, -C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -SO(C₁₋₅ алкил), -SO₂(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -SO(C₁₋₅

галогеналкил), $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ алкил), $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-5}$ алкил) и $-\text{CON}(\text{C}_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).

2. Соединение по п. 1, где R_1 выбран из группы, такой как водород, хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2})алкил, (C_2)алкенил, (C_2)алкинил и (C_{1-2})галогеналкил.
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R_1 выбран из группы, такой как хлор, фтор, циано, формил, (C_{1-2})алкил, (C_2)алкенил, (C_2)алкинил и (C_{1-2})галогеналкил.
4. Соединение по любому из пп. 1–3, где R_1 выбран из группы, такой как циано, (C_{1-2})алкил и (C_{1-2})галогеналкил.
5. Соединение по любому из пп. 1–4, где R_1 выбран из группы, такой как циано, метил и фторметил.
6. Соединение по любому из пп. 1–5, где R_1 представляет собой циано.
7. Соединение по любому из пп. 1–5, где R_1 представляет собой метил.
8. Соединение по любому из пп. 1–5, где R_1 представляет собой фторметил.
9. Соединение по любому из пп. 1–9, где R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.
10. Соединение по любому из пп. 1–9, где W представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, предпочтительно, когда левая сторона W , как определено в данном документе, присоединена к атому углерода, который несет R_1 , R_2 и R_3 , а правая сторона W как определено в данном документе, присоединена к кольцевой системе, проиллюстрированной на формуле (I).
11. Соединение по любому из пп. 1–10, где X_1 и X_3 независимо выбран из группы, такой как N, CH и CF.
12. Соединение по любому из пп. 1–11, где каждый X_1 и X_3 представляет собой CH.

13. Соединение по любому из пп. 1–12, где Y_{c2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-5} алкилен, C_{2-5} алкенилен, C_{2-5} алкинилен, циклоалкилен и гетероциклоалкилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), C_{1-5} галогеналкил, SH, S(C_{15} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), NH_2 , NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -(*N*-гетероциклоалкил), -CO(C_{1-5} алкил), CONH₂, CONH(C_{1-5} алкил), CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), NHCO-(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)-CO-(C_{1-5} алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C_{1-5} алкил), NHCON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)CONH₂, N(C_{1-5} алкил)CONH-(C_{1-5} алкил) и N(C_{1-5} алкил)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, O(C_{1-5} алкил), SH, S(C_{15} алкил), NH_2 , NH(C_{1-5} алкил) и N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил) и далее при этом каждый из одного или более сегментов -CH₂-, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене, необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, N(C_{1-5} алкил)-, CO-, S-, -SO- и SO₂-, и дополнительно при этом каждый из указанного циклоалкилена и указанного гетероциклоалкилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, O(C_{1-5} алкил), -O(C_{1-5} галогеналкил), SH, S(C_{15} алкил), -S(C_{1-5} галогеналкил), NH_2 , NH(C_{1-5} алкил), -NH(C_{1-5} галогеналкил), N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -(*N*-гетероциклоалкил), -CO(C_{1-5} алкил), CONH₂, CONH(C_{1-5} алкил), CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -CO-(*N*-гетероциклоалкил), NHCO-(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)-CO-(C_{1-5} алкил), NHCONH₂, NHCONH-(C_{1-5} алкил), NHCON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), N(C_{1-5} алкил)CONH₂, N(C_{1-5} алкил)CONH-(C_{1-5} алкил) и N(C_{1-5} алкил)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-CN, -(C_{1-5} алкилен)OH, -(C_{1-5} алкилен)O(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-O(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен)SH, -(C_{1-5} алкилен)S(C_{15} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-S(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен) NH_2 , -(C_{1-5} алкилен)NH(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-NH(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен)N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)N(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} галогеналкил), -(C_{1-5} алкилен)(*N*-гетероциклоалкил), -(C_{1-5} алкилен)N(C_{1-5} галогеналкил)(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)-CO(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)CONH₂, -(C_{1-5} алкилен)CONH(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)CON(C_{1-5} алкил)(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)CO-(*N*-гетероциклоалкил), -(C_{1-5} алкилен)NHCO-(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)N(C_{1-5} алкил)-CO-(C_{1-5} алкил), -(C_{1-5} алкилен)NHCONH₂, -(C_{1-5}

алкилен)NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен) N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, O(C₁₋₅ алкил), SH, S(C₁₅ алкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил) и N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

14. Соединение по любому из пп. 1–13, где X₂ представляет собой C-Y_{c2}-R_{c2}, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -O-C₁₋₁₂ алкил, -NH-C₁₋₁₂ алкил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₁₋₁₂ алкил, -O-C₂₋₁₂ алкенил, -NH-C₂₋₁₂ алкенил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₂₋₁₂ алкенил, -O-C₂₋₁₂ алкинил, -NH-C₂₋₁₂ алкинил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₂₋₁₂ алкинил, (C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-CO-циклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-циклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-NHCO-циклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-циклоалкил, -CONH-циклоалкил, -NHCO-циклоалкил, -NH-циклоалкил, -O-циклоалкил, -CO-циклоалкил, -SO₂-циклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-циклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, (C₀₋₃ алкилен)-CO-циклоалкенил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-циклоалкенил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, (C₀₋₃ алкилен)-NHCO-циклоалкенил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-циклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкенил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-циклоалкенил, -CONH-циклоалкенил, -NHCO-циклоалкенил, -NH-циклоалкенил, -O-циклоалкенил, -CO-циклоалкенил, -SO₂-циклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероциклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкенил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-

CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероциклоалкенил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкенил, -CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-гетероциклоалкенил, -O-гетероциклоалкенил, -CO-гетероциклоалкенил, -SO₂-гетероциклоалкенил, (C₀₋₃ алкилен)арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-арил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, (C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, предпочтительно -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -O-C₁₋₁₂ алкил, -NH-C₁₋₁₂ алкил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₁₋₁₂ алкил, -O-C₂₋₁₂ алкенил, -NH-C₂₋₁₂ алкенил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₂₋₁₂ алкенил, -O-C₂₋₁₂ алкинил, -NH-C₂₋₁₂ алкинил, -N(C₁₋₅ алкил)-C₂₋₁₂ алкинил, (C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-CO-циклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-циклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-NHCO-циклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-циклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-циклоалкил, -CONH-циклоалкил, -NHCO-циклоалкил, -NH-циклоалкил, -O-циклоалкил, -CO-циклоалкил, -SO₂-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен) гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-

гетероциклоалкил, -О-гетероциклоалкил, -СО-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)арил, -СО-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-СО-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-арил, -О-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-О-арил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -О-арил, -СО-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -СО-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-СО-гетероарил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, (C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -О-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-О-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -О-гетероарил, -СО-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -ОН, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -СО-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-СО-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)) и -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -СО(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-

алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкенил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкенил, -O-(C₀₋₃ алкилен) гетероциклоалкенил, (C₀₋₃ алкилен)-O-гетероциклоалкенил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкенил, -CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-гетероциклоалкенил, -O-гетероциклоалкенил, -CO-гетероциклоалкенил, -SO₂-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-арил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, предпочтительно -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен) гетероциклоалкил, (C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-арил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)арил, -(C₀₋

3 алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ галогеналкил), -COO-циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅

алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил).

16. Соединение по любому из пп. 1–15, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -CONH-гетероциклоалкенил, -NHCO-гетероциклоалкенил, -NH-гетероциклоалкенил, -O-гетероциклоалкенил, -CO-гетероциклоалкенил, -SO₂-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, предпочтительно -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ галогеналкил), -COO-циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -OCONH₂, -OCONH-(C₁₋₅ алкил), -OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -NHCOO(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅

- алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CN, -(C₁₋₅ алкилен)-OH, -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-O(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-SH, -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)), -(C₁₋₅ алкилен)-P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N-гетероциклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-циклоалкил, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-OCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-OCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCOO(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)COO-(C₁₋₅ алкил).
17. Соединение по любому из пп. 1–16, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкенил, -(C₀₋₃ алкилен)арил, и -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, предпочтительно -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)арил и -(C₀₋₃ алкилен)гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ галогеналкил), -CO-циклоалкил, -COO(C₁₋₅ алкил), -COO(C₁₋₅ галогеналкил), -COO-циклоалкил, -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -

NHCONH_2 , $-\text{NHCONH}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NHCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONH}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{OCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{NHCOO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{COO}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CN}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{OH}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{SH}$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил}))(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CO}(\text{C}_{1-5} \text{ галогеналкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CO}$ -циклоалкил, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CONH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{CO}-(N\text{-гетероциклоалкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NHCO}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})-\text{CO}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NHCONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NHCONH}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NHCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CONH}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{CON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{OCONH}_2$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{OCONH}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{OCON}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{NHCOO}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкилен})-\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})\text{COO}-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$.

18. Соединение по любому из пп. 1–12,

где Y_{c2} выбран из ковалентной связи, группы, такой как C_{1-5} алкилен, C_{2-5} алкенилен и C_{2-5} алкинилен, причем каждый из указанного алкилена, указанного алкенилена и указанного алкинилена необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, SH, $\text{S}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и $\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})$ и далее при этом каждый из одного или более сегментов $-\text{CH}_2-$, содержащихся в указанном алкилене, указанном алкенилене или указанном алкинилене необязательно заменен группой, независимо выбранной из такой, как -O-, NH-, $\text{N}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})-$, CO-, S-, -SO- и SO_2- , и

где R_{c2} выбран из групп, таких как водород, галоген, -OH, -NH₂, -SH, -CN, C₁₋₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил,

причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(O(C₁₋₅ алкил)) и -P(O)(O(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), C₁₋₅ галогеналкил, -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и

причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(O)(C₁₋₅ алкил), -S(O)₂(C₁₋₅ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₅ алкил), -S(O)(N(C₁₋₅ алкил))(C₁₋₅ алкил), -N=S(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(N-гетероциклоалкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил), -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -CO-(N-гетероциклоалкил), -NHCO-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -NHCONH₂, -NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -P(O)(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -

19. Соединение по п. 18, где X_2 представляет собой $C-Y_{c2}-R_{c2}$, причем $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-O-C_{1-12}$ алкил, $-NH-C_{1-12}$ алкил, $-N(C_{1-5}$ алкил) $-C_{1-12}$ алкил, $-O-C_{2-12}$ алкенил, $-NH-C_{2-12}$ алкенил, $-N(C_{1-5}$ алкил) $-C_{2-12}$ алкенил, $-O-C_{2-12}$ алкинил, $-NH-C_{2-12}$ алкинил, $-N(C_{1-5}$ алкил) $-C_{2-12}$ алкинил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -циклоалкил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -циклоалкил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -циклоалкил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -циклоалкил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -циклоалкил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -циклоалкил, $-CONH$ -циклоалкил, $-NHCO$ -циклоалкил, $-NH$ -циклоалкил, $-O$ -циклоалкил, $-CO$ -циклоалкил, $-SO_2$ -циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -гетероциклоалкил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -гетероциклоалкил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -гетероциклоалкил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -гетероциклоалкил, $-CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH$ -гетероциклоалкил, $-O$ -гетероциклоалкил, $-CO$ -гетероциклоалкил, $-SO_2$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -арил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -арил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -арил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -арил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -арил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -арил, $-CONH$ -арил, $-NHCO$ -арил, $-NH$ -арил, $-O$ -арил, $-CO$ -арил, $-SO_2$ -арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO -гетероарил, $-CONH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONH$ -гетероарил, $-NHCO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $NHCO$ -гетероарил, $-NH-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- NH -гетероарил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- O -гетероарил, $-SO_2-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- SO_2 -гетероарил, $-CONH$ -гетероарил, $-NHCO$ -гетероарил, $-NH$ -гетероарил, $-O$ -гетероарил, $-CO$ -гетероарил и $-SO_2$ -гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-C_{1-5}$ галогеналкил, $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил) $(C_{1-5}$ алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$,

-CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

20. Соединение по п. 18 или п. 19, где -Y_{c2}-R_{c2} выбран из группы, такой как -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-циклоалкил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -O-гетероциклоалкил, -CO-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-арил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -O-арил, -CO-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -CO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CO-гетероарил, -CONH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-NH-гетероарил, -O-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-O-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₃ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -O-гетероарил, -CO-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

21. Соединение по любому из пп. 18–20, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-CONH$ -гетероциклоалкил, $-NHCO$ -гетероциклоалкил, $-NH$ -гетероциклоалкил, $-O$ -гетероциклоалкил, $-CO$ -гетероциклоалкил, $-SO_2$ -гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)арил, $-CONH$ -арил, $-NHCO$ -арил, $-NH$ -арил, $-O$ -арил, $-CO$ -арил, $-SO_2$ -арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-CONH$ -гетероарил, $-NHCO$ -гетероарил, $-NH$ -гетероарил, $-O$ -гетероарил, $-CO$ -гетероарил и $-SO_2$ -гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
22. Соединение по любому из пп. 18–21, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-арил и $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
23. Соединение по любому из пп. 18–22, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ выбран из группы, такой как гетероциклоалкил, арил и гетероарил, предпочтительно гетероциклоалкил и гетероарил, более предпочтительно гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-S(C_{1-5}$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
24. Соединение по любому из пп. 18–23, где $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой необязательно замещенный арил, предпочтительно $-Y_{c2}-R_{c2}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$

- галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), или при этом -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой необязательно замещенный гетероарил, предпочтительно, где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой имидазолил, пиридазинил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или индазолил, причем гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), или где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, предпочтительно, где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой морфолинил, 1,1-диоксотиморфолинил, азетинил, пирролидинил, пиперидинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил или пиперазинил, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
25. Соединение по любому из пп. 18–24, где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, CN, OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), SH, S(C₁₋₅ алкил), S(C₁₋₅ галогеналкил), NH₂, NH(C₁₋₅ алкил), NH(C₁₋₅ галогеналкил), N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CO(C₁₋₅ алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкил) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), необязательно замещенный (предпочтительно N-замещенный) CO(C₁₋₅ алкилом), CONH₂, CONH(C₁₋₅ алкилом) и CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом), более предпочтительно где -Y_{c2}-R_{c2} представляет собой пиперазинил (предпочтительно N-пиперазинил), замещенный (предпочтительно N-замещенный, предпочтительно по атому N, отличному от того, который присоединен к кольцевой системе, как проиллюстрировано в формуле (I)), CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкилом), предпочтительно -CON(CH₃)₂.

26. Соединение по любому из пп. 1–25, где X_4 представляет собой $C-R_{c4}$, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, $-O(C_{1-6}$ алкил), $-S(C_{1-6}$ алкил), $-NH(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкил), $-CO(C_{1-6}$ алкил), C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6}$ галогеналкил), $-S(C_{1-6}$ галогеналкил), $-NH(C_{1-6}$ галогеналкил), $-N(C_{1-6}$ галогеналкил), $-CO(C_{1-6}$ галогеналкил), $-(C_{0-3}$ алкилен)циклоалкил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероциклоалкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-арил, $-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил, $-O-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил и $-CO-(C_{0-3}$ алкилен)-гетероарил;

причем указанный алкил или указанный алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), C_{1-5} галогеналкил, $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(N$ -гетероциклоалкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил), $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-CO-(N$ -гетероциклоалкил), $-NHCO-(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)- $CO-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH_2$, $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH-(C_{1-5}$ алкил) и $-N(C_{1-5}$ алкил) $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил) и причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-(N$ -гетероциклоалкил), $-CO(C_{1-5}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил), $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-CO-(N$ -гетероциклоалкил), $-NHCO-(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)- $CO-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCONH_2$, $-NHCONH-(C_{1-5}$ алкил), $-NHCON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH_2$, $-N(C_{1-5}$ алкил) $CONH-(C_{1-5}$ алкил) и $-N(C_{1-5}$ алкил) $CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)- CN , $-(C_{1-5}$ алкилен)- OH , $-(C_{1-5}$ алкилен)- $O(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)- $O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)- SH , $-(C_{1-5}$ алкилен)- $S(C_{1-5}$ алкил), $-(C_{1-5}$ алкилен)- $S(C_{1-5}$ галогеналкил),

-(C₁₋₅ алкилен)-NH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NH(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ галогеналкил), -(C₁₋₅ алкилен)-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-CONH(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-CO-(N-гетероциклоалкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)-CO-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-NHCONH-(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-NHCON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH₂, -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CONH-(C₁₋₅ алкил) и -(C₁₋₅ алкилен)-N(C₁₋₅ алкил)CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

27. Соединение по любому из пп. 1–26, где X₄ представляет собой C-R_{c4}, причем R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O-C₁₋₆ алкил, -S-C₁₋₆ алкил, -NH-C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -(C₀₋₃ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₃ алкилен)-арил и -(C₀₋₃ алкилен)-гетероарил, причем указанный алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ галогеналкил), -S(C₁₋₅ алкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
28. Соединение по п. 27, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -O- C₁₋₆ алкил, -S-C₁₋₆ алкил, -NH-C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ галогеналкил, предпочтительно, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген, C₁₋₂ алкил и

- C_{2-3} алкинил, более предпочтительно, где R_{c4} выбран из групп, таких как водород, галоген и C_{1-2} алкил, еще более предпочтительно, где R_{c4} представляет собой водород или галоген.
29. Соединение по любому из пп. 1–28, где X_5 представляет собой $C-R_{c5}$, где R_{c5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-3} алкил, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-S-C_{1-3}$ алкил, $-NH-C_{1-3}$ алкил и C_{1-3} галогеналкил, предпочтительно, где R_{c5} выбран из групп, таких как водород, галоген, C_{1-3} алкил и C_{1-3} галогеналкил.
30. Соединение по любому из пп. 1–29, где R_{R5} выбран из группы, такой как C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-C_{1-5}$ алкил, $-C_{1-5}$ галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-SO(C_{1-5}$ алкил), $-SO_2(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SO(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SO_2(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).
31. Соединение по любому из пп. 1–29, где R_4 выбран из группы, такой как $-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-CO-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- CO -циклоалкил, $-CONH-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $CONH$ -циклоалкил, $-NHCO-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- $NHCO$ -циклоалкил, $-NH-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- NH -циклоалкил, $-O-(C_{0-2}$ алкилен)-циклоалкил, $-(C_{0-2}$ алкилен)- O -

(C₀₋₂ алкилен)-О-гетероарил, SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -О-гетероарил, -СО-гетероарил и SO₂-гетероарил, причем указанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -ОН, -C₁₋₅ алкил, -C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -SO(C₁₋₅ алкил), -SO₂(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -SO(C₁₋₅ галогеналкил), -SO₂(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), предпочтительно выбранными из таких групп, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).

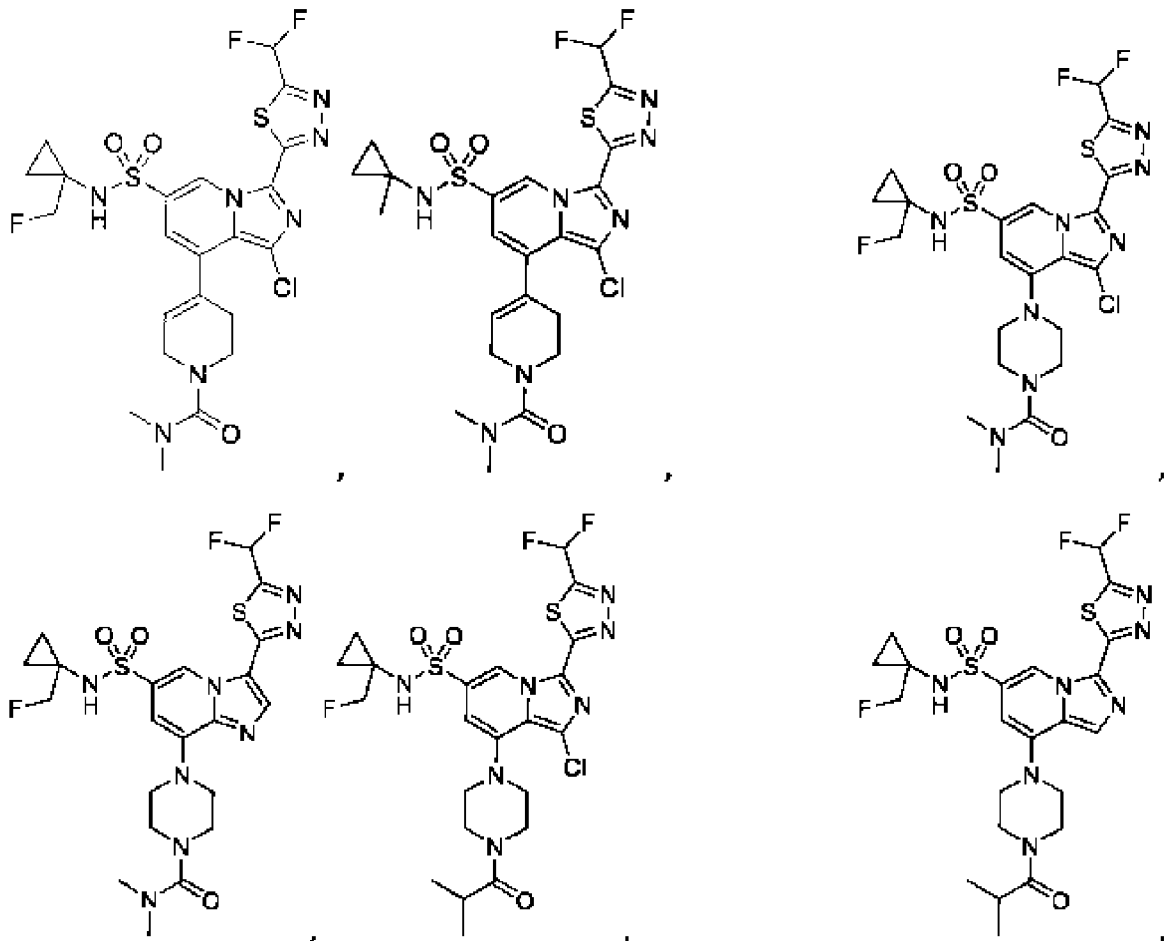
32. Соединение по любому из пп. 1–31, где R₄ выбран из группы, такой как -(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-циклоалкил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-циклоалкил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-циклоалкил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-циклоалкил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-О-циклоалкил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-циклоалкил, -CONH-циклоалкил, -NHCO-циклоалкил, -NH-циклоалкил, -О-циклоалкил, -СО-циклоалкил, -SO₂-циклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-гетероциклоалкил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероциклоалкил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероциклоалкил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-О-гетероциклоалкил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-гетероциклоалкил, -CONH-гетероциклоалкил, -NHCO-гетероциклоалкил, -NH-гетероциклоалкил, -О-гетероциклоалкил, -СО-гетероциклоалкил, -SO₂-гетероциклоалкил, -(C₀₋₂ алкилен)-арил, -CO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CO-арил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-арил, -O-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-О-арил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил,

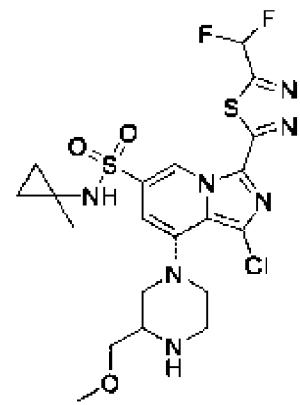
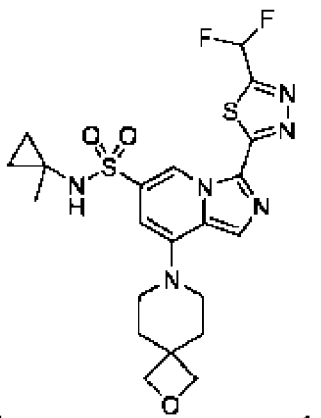
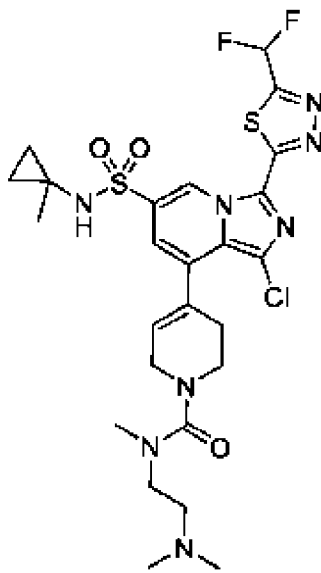
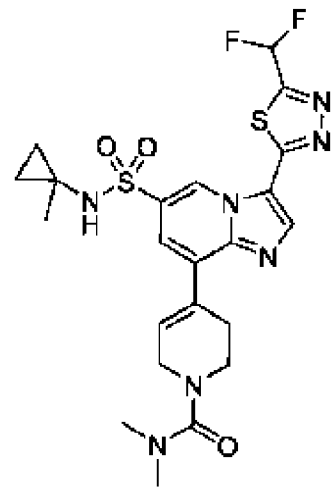
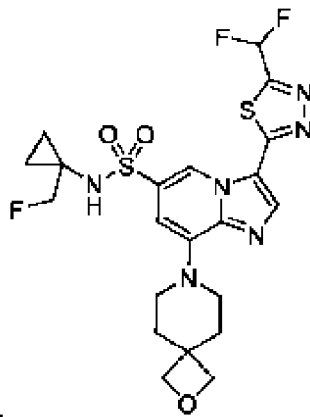
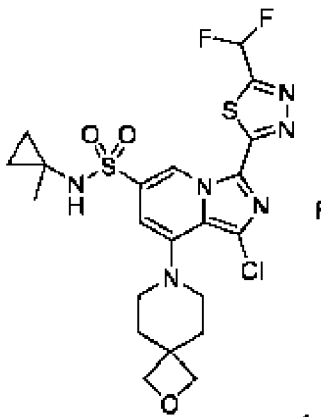
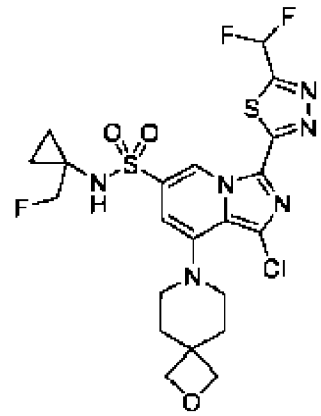
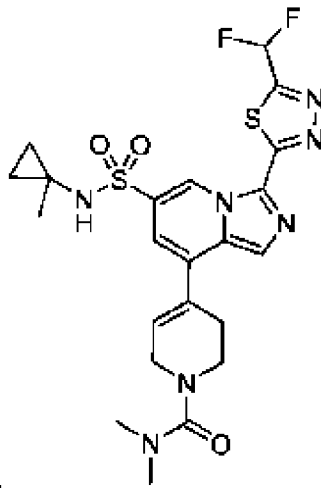
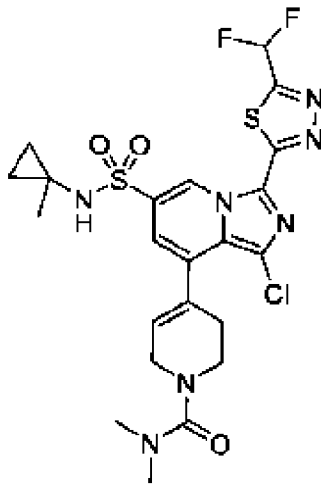
- О-арил, -СО-арил, -SO₂-арил, - (C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -СО-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-СО-гетероарил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, - (C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-N Н-гетероарил, -О-(C₀₋₂ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-О-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -О-гетероарил, - СО-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
33. Соединение по любому из пп. 1–32, где R₄ выбран из группы, такой как -(C₀₋₂ алкилен)-арил, -СО-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-СО-арил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-арил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-арил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-арил, -О-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-О-арил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-арил, -CONH-арил, -NHCO-арил, -NH-арил, -О-арил, -СО-арил, -SO₂-арил, -(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -СО-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-СО-гетероарил, -CONH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-CONH-гетероарил, -NHCO-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NHCO-гетероарил, -NH-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-NH-гетероарил, -О-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-О-гетероарил, -SO₂-(C₀₋₂ алкилен)-гетероарил, -(C₀₋₂ алкилен)-SO₂-гетероарил, -CONH-гетероарил, -NHCO-гетероарил, -NH-гетероарил, -О-гетероарил, - СО-гетероарил и -SO₂-гетероарил, причем указанный арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, -CN, -ОН, C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил, -O(C₁₋₅ алкил), -O(C₁₋₅ галогеналкил), -SH, -S(C₁₋₅ алкил), -S(C₁₋₅ галогеналкил), -NH₂, -NH(C₁₋₅ алкил), -NH(C₁₋₅ галогеналкил), -N(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил), -N(C₁₋₅ галогеналкил)(C₁₋₅ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁₋₅ алкил) и -CON(C₁₋₅ алкил)(C₁₋₅ алкил).
34. Соединение по любому из пп. 1–32, где R₄ выбран из группы, такой как C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил,

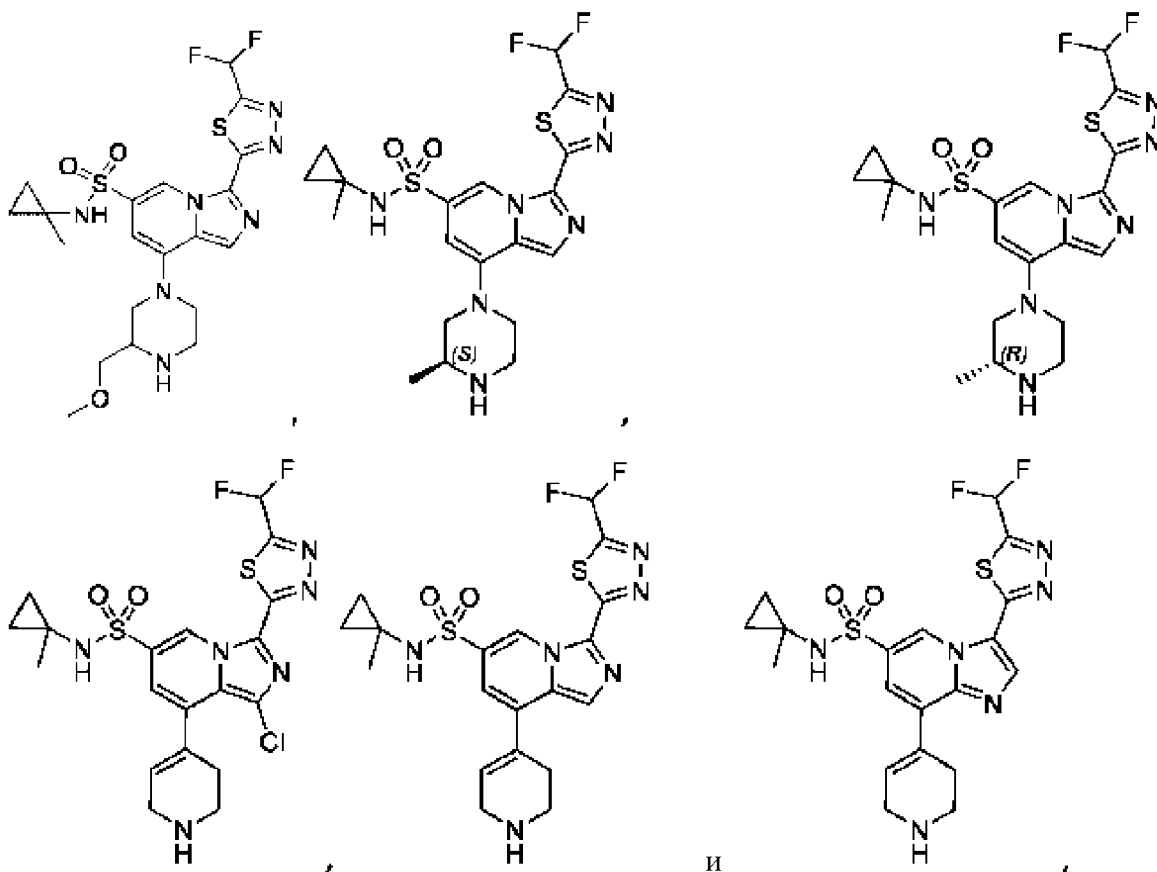
предпочтительно где R_4 выбран из группы, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, более предпочтительно, где R_4 выбран из группы, такой как арил и гетероарил, еще более предпочтительно где R_4 представляет собой гетероарил, причем указанный алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), SH , $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил) и причем указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из таких как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил).

35. Соединение по п. 34, где R_4 представляет собой пятичленный гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-O(C_{1-5}$ галогеналкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-S(C_{1-5}$ галогеналкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-NH(C_{1-5}$ галогеналкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-N(C_{1-5}$ галогеналкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно, при этом пятичленный гетероарил выбран из такого, как имидазолил, изоксазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил, предпочтительно, при том, что пятичленный гетероарил представляет собой 1,2,4-тиадиазолил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из таких, как галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкил, C_{1-5} галогеналкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), $-N(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-5}$ алкил) и $-CON(C_{1-5}$ алкил)(C_{1-5} алкил), предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} алкилом, C_{1-5} галогеналкилом, $-O(C_{1-5}$ алкилом), $-SH$, $-S(C_{1-5}$ алкилом), более предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} алкилом, C_{1-5} галогеналкилом, еще более предпочтительно необязательно замещенный C_{1-5} галогеналкилом, предпочтительно выбранным из такого, как $-CH_2F$, $-CHF_2$ и CF_3 , наиболее предпочтительно необязательно замещенный $-CHF_2$.

36. Соединение по п. 1, выбранное из:







или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–36 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.
38. Соединение по любому из пп. 1–36 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или фармацевтическая композиция по п. 37 для применения в терапии.
39. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 38 для применения в способе лечения заболевания или расстройства, в котором задействована активность PARG.
40. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п. 38 для применения в способе лечения пролиферативного нарушения, предпочтительно, причем пролиферативное нарушение представляет собой рак, предпочтительно рак человека.