



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111703** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 00504**
(22) Дата подання заявки: **17.06.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.06.2016**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/187,713, 61/287,781**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **17.06.2009, 18.12.2009**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.04.2012, Бюл.№ 7**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2016, Бюл.№ 11**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2010/038988, 17.06.2010**

(72) Винахідник(и):
Чаріфсон Пол (US),
Кларк Майкл П. (US),
Бандарадже Упул К. (US),
Бетіл Ренді С. (US),
Корт Джон Дж. (US),
Ден Хунбо (US),
Друту Іоана (US),
Даффі Джон П. (US),
Фермер Люк (US),
Гао Хуай (US),
Гу Веньсінь (US),
Джейкобс Ділан Х. (US),
Кеннеді Джозеф М. (US),
Ледебур Марк В. (US),
Ледфорд Брайан (US),
Мальте Франсуа (US),
Перола Емануеле (US),
Ван Тяньшен (US),
Ваннамейкер М. Вудс (US),
Бірін Рендал (US),
Чжоу Йі (US),
Лінь Чао (US),
Цзян Мінь (US),
Джоунс Стівен (US),
Джерманн Урсула А. (US)
(73) Власник(и):
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ІНКОРПОРЕЙТЕД,
130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139,
United States of America (US)
(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2005/095400 A1, 13.10.2005
WO 2007/084557 A2, 26.07.2007

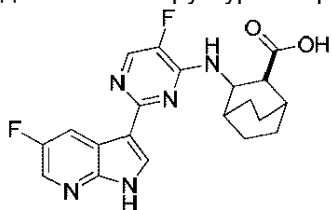
UA 111703 C2

(54) ІНГІБІТОРИ РЕПЛІКАЦІЇ ВІРУСІВ ГРИПУ

(57) Реферат:

Способи інгібування реплікації вірусу грипу в біологічному зразку або у пацієнта, зменшення кількості вірусів грипу в біологічному зразку або у пацієнта і лікування грипу у пацієнта, які

включають введення у вказаний біологічний зразок або пацієнту ефективної кількості сполуки, представлені структурною формулою



1070.

Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість такої сполуки або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач.

Опис

Споріднені заявки

За даною заявкою вимагається пріоритет відповідно до попередньої заявки на патент США № 61187713, поданої 17 червня 2009, і попередньої заявки на патент США № 61/287781, поданої 18 грудня 2009. Повний опис цих заявок включений в цей документ за допомогою посилань.

Рівень техніки

Грип поширюється по всьому світу під час сезонних епідемій, щорічно приводячи до сотень тисяч смертельних випадків і до мільйонів в роки пандемії. Наприклад, три пандемії грипу було зафіксовано у 20 віці, і загинули десятки мільйонів людей, і кожна з цих пандемій була викликана появою нового штаму вірусу в організмі людини. Часто ці нові штами з'являються внаслідок зараження людей існуючим вірусом грипу від інших видів тварин.

Грип передусім передається від людини людині великих крапель, що містять вірус, які утворюються при кашлі або чханні зараженої людини; ці великі краплі можуть потім осідати на поверхнях слизової оболонки верхніх дихальних шляхів сприйнятливих людей, які знаходяться поруч (наприклад, в межах приблизно 6 футів) із зараженими людьми. Передача також може відбутися через прямий або непрямий контакт з респіраторними виділеннями, наприклад через торкання поверхонь, заражених вірусом грипу, і подальше торкання очей, носа або рота. Дорослі можуть передавати грип іншим людям протягом від 1 дня перед набуттям симптомів до приблизно 5 днів після появи симптомів. Маленькі діти і люди з ослабленими імунними системами можуть бути інфіковані протягом 10 або більше днів після виявлення симптомів.

Віруси грипу є РНК-вмісними вірусами сімейства ортоміксовірусів, які включають п'ять родів: вірус грипу А, вірус грипу В, вірус грипу С, ізавірус і тогтовірус.

Вірус грипу роду А має один вид, вірус грипу А. Дикі водоплавні птахи є природними носіями широкого ряду грипу А. Іноді віруси передаються до інших видів і можуть потім викликати спустошливі спалахи епідемій в птахівництві або дають початок пандеміям грипу у людей. Віруси типу А є найбільш небезпечними людськими хвороботворними мікроорганізмами серед трьох типів грипу і викликають найбільш важкі захворювання. Вірус грипу А може поділятися на різні серотипи, виходячи з відповіді антитіла на ці віруси. Підтвердженими у людей серотипами, впорядкованими залежно від кількості відомих смертельних випадків людини при пандемії, є H1N1 (який викликав іспанський грип в 1918), H2N2 (який викликав азіатський грип в 1957), H3N2 (який викликав гонконгський грип в 1968), H5N1 (загроза пандемії в сезон грипу 2007-08), H7N7 (який має незвичайний зоонозний потенціал), H1N2 (ендемичний у людей і свиней), H9N2, H7N2, H7N3 і H10N7.

Вірус грипу роду В має один вид, вірус грипу В. Грип В уражує тільки людей і менш поширений, ніж грип А. Єдиною іншою твариною, яка, як відомо, схильна до ураження інфекцією - грипом В, є тюлені. Цей тип грипу мутує зі швидкістю, яка в 2-3 рази повільніше, ніж тип А, і, відповідно, менш генетично різноманітний і має тільки один серотип грипу В. В результаті нестачі цієї антигенної різноманітності рівень імунітету до грипу В звичайно набувається в ранньому віці. Однак, грип В мутує в достатній мірі, щоб тривалий імунітет був неможливий. Ця знижена швидкість антигенної зміни в поєднанні з її обмеженим колом хазяїнів (інгібуючи взаємну видову антигенну зміну) гарантує, що пандемії грипу В не відбуваються.

Вірус грипу роду С має один вид, вірус грипу С, який уражує людей і свиней і може викликати важке захворювання і місцеві епідемії. Однак вірус грипу С менш поширений, ніж інші типи, і, звичайно, як вважають, викликає легке захворювання у дітей.

Віруси грипу А, В і С мають дуже схожу структуру. Вірусна частинка становить 80-120 нм в діаметрі і звичайно має приблизно сферичну форму, хоч можуть зустрічатися ниткоподібні форми. Незвичайно для вірусу, його геном не є одним шматком нуклеїнової кислоти; замість цього він містить сім або вісім частин сегментованої негативної смислової РНК. Геном грипу А кодує 11 білків: гемаглютинін (HA, ГА), нейрамінідазу (NA), нуклеопротеїн (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP, НЕП), PA, PB1, PB1-F2 і PB2.

HA і NA є великими глікопротеїнами за межами вірусних частинок. HA являє собою лектин, який опосередковує зв'язування вірусу для націлювання клітин і входження вірусного геному в цільову клітину, в той час як NA залучений до вивільнення вірусного потомства з інфікованих клітин, розщепленням цукрів, які зв'язують зрілі вірусні частинки. Таким чином, ці білки були цілями для противірусних препаратів. Крім того, вони є антигенами, до яких можуть синтезуватися антитіла. Віруси грипу А класифікуються на підтипи з урахуванням утворення антитіл до HA і NA, формуючи основу відмінностей H і N (див. вище) в, наприклад, H5N1.

Грип приводить до прямих матеріально-грошових витрат внаслідок втрати продуктивності і відповідного медичного лікування, а також до непрямих витрат на профілактичні заходи. У

Сполучених Штатах щорічні сукупні витрати на грип складають більше 10 мільярдів доларів, в той же час, як вважають, майбутня пандемія може привести до прямих і непрямих витрат, що складають сотні мільярдів доларів. Профілактичні витрати також високі. Уряди у всьому світі витратили мільярди доларів США для планування і підготовки до потенційної пандемії

пташиного грипу H5N1, здійснюючи витрати, пов'язані з придбанням лікарських препаратів і вакцин, а також проведення навчань в умовах надзвичайних ситуацій і стратегії поліпшення прикордонного контролю.

Наявні засоби лікування грипу включають вакцинацію і хіміотерапію або хіміопротекцію з противірусними препаратами. Щеплення проти грипу з вакциною проти грипу часто рекомендується групам високого ступеня ризику, таким як діти і люди похилого віку або в люди, які страждають астмою, діабетом або захворюванням серця. Однак існує імовірність бути прищепленим і все ж захворіти грипом. Щосезону створюють нову вакцину проти грипу для деяких певних штамів збудників грипу, однак неможливо врахувати всі штами, що активно інфікують людей у всьому світі протягом цього сезону. Виготовлювачам потрібно близько шести місяців для одержання і виробництва мільйонів доз, необхідних для боротьби з сезонними епідеміями; іноді, протягом цього часу, новий або неврахований штам поширюється і інфікує людей, хоч вони були прищеплені (як, наприклад, з грипом Fujian H3N2 в сезоні грипу в 2003-2004). Також можливо бути інфікованим безпосередньо перед щепленням і захворіти тим же самим штамом, для захисту від якого призначалася вакцина, оскільки для того, щоб вакцина стала ефективною, потрібно приблизно два тижні.

Далі, ефективність цих вакцин проти грипу є мінливою. Вважають, що внаслідок високого рівня мутації вірусу конкретна вакцина проти грипу забезпечує захист звичайно протягом не більше ніж декількох років. Вакцина, одержана протягом одного року, може бути неефективною в наступному році, оскільки з плином часу вірус грипу змінюється дуже швидко і інші штами стають домінуючими.

Крім того, через відсутність РНК-коректуючих ферментів, РНК-залежна РНК-полімераза грипу вРНК робить помилку і вставляє один нуклеотид через приблизно кожні 10 тисяч нуклеотидів, що приблизно дорівнює довжині вРНК грипу. Отже, майже кожний нещодавно одержаний вірус грипу являє собою мутант-антигенний дрейф. Розподіл геному на вісім окремих сегментів вРНК допускає змішування або рекласифікацію вРНК, якщо більше ніж одна вірусна лінія інфікує окрему клітину. Одержана швидка зміна генетики вірусу дає антигенні зсуви і дозволяє вірусу інфікувати новий вид організму "хазяїна" і швидко долати захисний імунітет.

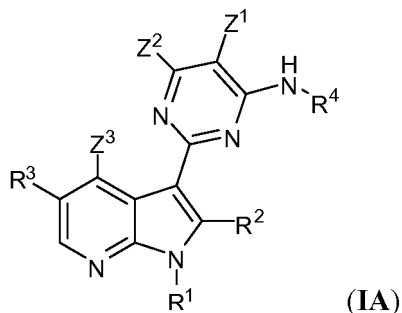
Для лікування грипу можуть також бути використані противірусні препарати, інгібітори нейрамінідази, які є особливо ефективними, однак віруси можуть виробляти резистентність до стандартних противірусних лікарських засобів.

Таким чином, все ще існує необхідність в лікарських засобах для лікування інфекцій грипу, наприклад необхідність в лікарських засобах з широким терапевтичним вікном і/або зі зниженою сприйнятливістю до вірусного титру.

Суть винаходу

Даний винахід в основному стосується способів лікування грипу, способів інгібування реплікації вірусу грипу, способів зниження кількості вірусів грипу, сполук і композицій, які можуть бути використані в таких способах.

У одному аспекті даний винахід стосується способу інгібування реплікації вірусу грипу в біологічному зразку або у пацієнта. У одному варіанті здійснення винаходу спосіб включає введення у вказаний біологічний зразок або пацієнту ефективної кількості сполуки, представлені структурною формулою (IA):



або її фармацевтично прийнятної солі, де

Z^1 являє собою $-R^*$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-OR^*$, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ або $-CON(R^*)_2$;

Z^2 являє собою $-R^*$, $-OR^*$, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$ або $-CON(R^*)_2$;

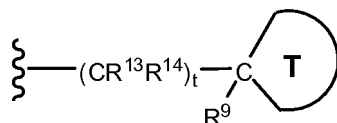
Z^3 являє собою -H, -ОН, галоген (наприклад, -Cl або -Br), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл), -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -O(C₁-C₄-алкіл) або C₁-C₆-алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C₁-C₄-алкілу);

5 R^1 являє собою -H або C₁-C₆-алкіл;

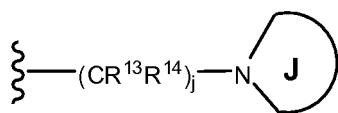
R^2 являє собою -H; -F; -NH₂; -NH(C₁-C₄-алкіл); -N(C₁-C₄-алкіл)₂; -C=N-OH; циклопропіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, -OCH₃ і -CH₃; або C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C₁-C₄-алкілу); і

10 R^3 являє собою -H, -Cl, -F, -ОН, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл), -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -Br, -CN або C₁-C₄-аліфатичну групу, яка необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси;

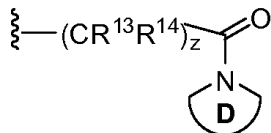
15 R^4 являє собою



i) , де кільце T являє собою C₃-C₁₀-неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A, або 3-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B, або кільце T і R⁹ необов'язково утворюють неароматичний C₅-C₁₀-членний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A, або 5-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B;



ii) , де кільце J являє собою 3-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B; або



iii) , де кільце D являє собою 4-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1}; і

кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -NCO і Q¹-R⁵; або, необов'язково, два J^A і два J^B, відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 4-8-членне кільце (наприклад, спірокільце або конденсоване кільце), яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1};

Q¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-;

Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O- або -CO₂SO₂-;

R⁵ являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1}; iii) C₃-C₁₀-неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{C1}; або iv) 4-10-членний неароматичний гетероцикл або 5-10-членну гетероарильну групу, кожний з них необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками J^{D1}; або

R⁵ разом з Q¹ необов'язково утворює 4-8-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1}; і

R⁶ і R⁷, кожний незалежно, являють собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-

ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси, або, необов'язково, R⁶ і R⁷ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами;

5 R⁹ незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-ціаноалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₁-C₆-аміноалкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₁-C₆-карбоксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси;

10 R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси;

необов'язково, R¹³ і R¹⁴, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами;

15 R і R', кожний незалежно, являють собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси; або, необов'язково, R' разом з R⁵ і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворює 5-7-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1};

20 R^{*} незалежно являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-алкільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₃-C₈-неароматичного карбоциклу, 5-6-членного неароматичного гетероциклу, фенілу, 5-6-членного гетероарила, -O(C₁-C₆-алкілу) і -C(O)(C₁-C₆-алкілу); де кожна з вказаних алкільних груп в -O(C₁-C₆-алкілі) і -C(O)(C₁-C₆-алкілі) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси; і де кожний з вказаних карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарила незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1}; або iii) C₃-C₈-неароматичний карбоцикл або 4-8-членний неароматичний гетероцикл, кожний з яких незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1}; і

кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(=NR)R^c, -C(=NR)NR^bR^c, -NRC(=NR)NR^bR^c, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b, -NRSO₂NR^cR^b, -P(O)(OR^a)₂, -OP(O)(OR^a)₂, -P(O)₂OR^a і -CO₂SO₂R^b, або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1}, відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1};

40 кожний J^{E1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, амідю, C₁-C₆-алкілу, -O(C₁-C₆-алкілу) і -C(O)(C₁-C₆-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси; і

45 R^a незалежно являє собою i) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, амідю, -O(C₁-C₆-алкілу), -C(O)(C₁-C₆-алкілу), C₃-C₈-неароматичного карбоциклу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу, 5-10-членної гетероарильної групи і 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; де кожна з вказаних алкільних груп в замісниках C₁-C₆-аліфатичної групи, представлених R^a, необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси; і де кожна з вказаних карбоциклічної, гетероциклічної, гетероарильної і карбоциклічної арильної груп в замісниках C₁-C₆-аліфатичної групи, представлених R^a, необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{E1};

ii) C₃-C₈-неароматичний карбоцикл або 4-8-членний неароматичний гетероцикл, кожний з яких необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками J^{E1}; або

60 iii) 5-10-членну гетероарильну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна з яких необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{E1}; і

R^b і R^c , кожний незалежно, являють собою R^a або -H; або, необов'язково, R^b і R^c разом з атомом(ами) азоту, до якого(их) вони приєднані, кожний незалежно, утворюють 5-7-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1} ;

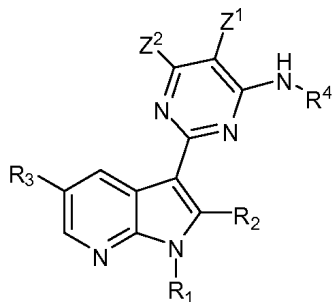
p незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

5 t дорівнює 0, 1 або 2;

j дорівнює 1 або 2; і

z дорівнює 1 або 2.

У іншому варіанті здійснення винаходу спосіб включає введення у вказаний біологічний зразок або пацієнту ефективної кількості сполуки, представленої структурною формулою (I):



(I)

10 або її фармацевтично прийнятної солі, де

R^1 являє собою -H;

R^2 являє собою -H, -CH₃, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂;

15 R^4 являє собою i) C₃-C₁₀-неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A ; ii) 4-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B ; або iii) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з J^C ; C₃-C₈-неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^A ; і 5-10-членну гетероарильну групу або 4-10-членний неароматичний гетероцикл, кожний необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками J^B ;

20 кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -NCO і Q¹-R⁵; або, необов'язково, два J^A і два J^B , відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} ;

25 J^C незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR⁵, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵, -NRSO₂R⁵ і -NRSO₂NR⁵;

30 Q¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR¹-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR¹-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR¹-, -NRCO₂-, -OC(O)NR¹-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR¹-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR¹- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹;

Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR¹-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR¹-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR¹-, -NRCO₂-, -OC(O)NR¹-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR¹-, -NRSO₂-, або -NRSO₂NR¹;

35 R⁵ являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C₃-C₈-неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{C1} ; або iv) 4-8-членну неароматичну гетероциклічну або 5-10-членну гетероарильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{D1} . R⁵ разом з Q¹ необов'язково утворює 5-7-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} ;

40 кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^bR^c, -NRSO₂R^b, -NRSO₂NR^bR^c і -P(O)(OR^a)₂-, або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані; і

50 кожний з Z¹, Z², R³, R⁶, R⁷, R, R', R*, J^{E1} , R^a, R^b, R^c і p, незалежно, має значення, описані вище для структурної формули (IA).

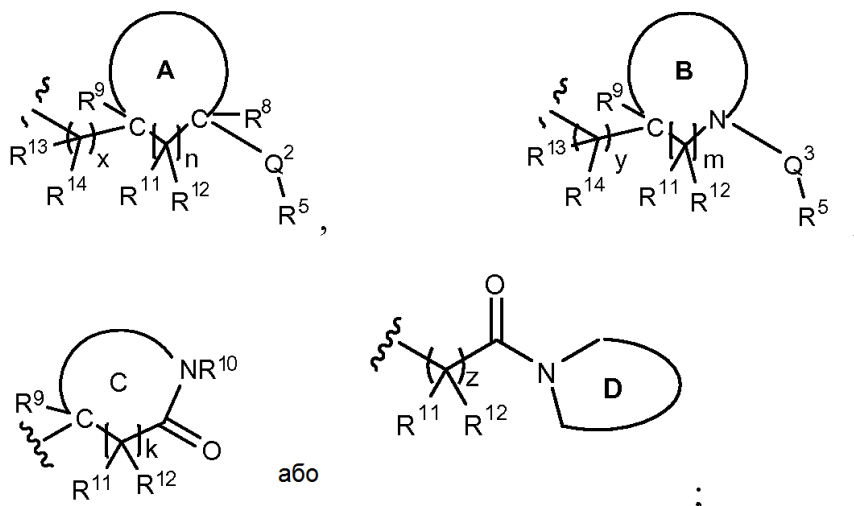
У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід стосується способу зменшення кількості вірусів грипу в біологічному зразку або у пацієнта. Спосіб включає введення у вказаний біологічний зразок або пацієнту ефективної кількості сполуки, представленої структурною формулою (I) або структурною формулою (IA), кожна і незалежно описана вище.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження грипу у пацієнта, який включає введення вказаному пацієнту ефективної кількості сполуки, представленої структурною формулою (I) або структурною формулою (IA), кожна і незалежно описана вище.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, представленої структурною формулою (IA) або її фармацевтично прийнятної солі, де

R^1 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -S(O)₂-R" або -C(O)OR"; або, альтернативно, R^1 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл;

R^4 являє собою:



де

кільце A являє собою C_3 - C_{10} -неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A , або гетероцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^B ;

кільця B і C, кожне незалежно, являють собою 4-10-членні неароматичні гетероцикли, необов'язково і незалежно далі заміщені одним або декількома замісниками J^B ;

кільце D являє собою 4-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} ; або

кільце A і R^8 необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний містчковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^9 необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний містчковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^{11} необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний містчковий карбоцикл або гетероцикл, де кожний карбоцикл необов'язково заміщений далі одним або декількома замісниками J^A і де кожний гетероцикл необов'язково заміщений далі одним або декількома замісниками J^B ; і

Q^2 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-;

Q^3 незалежно являє собою зв'язок, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-;

R'' незалежно являє собою i) C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідроксилу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; або ii) C_3 - C_6 -карбоциклічну групу, 5-6-членну гетероарильну групу або фенільну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, нітро, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_1 - C_6 -ціаноалкілу, C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, C_2 - C_6 -алкоксіалкілу, C_1 - C_6 -аміноалкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси;

кожний з $Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R^*, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c$ і p , незалежно, має значення, описані вище для структурної формули (IA) для способу інгібування реплікації вірусу грипу;

п і m, кожний незалежно, дорівнюють 0 або 1, коли кільця A і B є 3-6-членними; або п і m, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2, коли кільця A і B є 7-10-членними;

k дорівнює 0, 1 або 2;

x і y, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2;

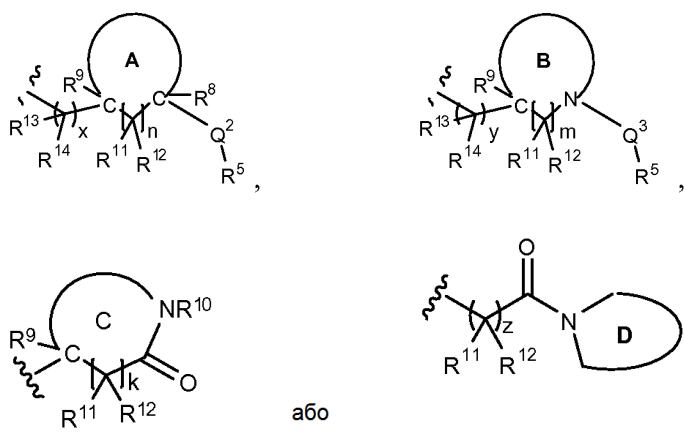
z дорівнює 1 або 2; і

за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 не є ні -H, ні C_1 - C_6 -аліфатичною групою; і за умови, що, якщо кожний Q^2 і Q^3 незалежно являє собою зв'язок, тоді R^5 не є ні -H, ні C_1 - C_6 -аліфатичною групою.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, представленої структурною формулою (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де значення змінних структурної формули (I) описані нижче:

R^1 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, $-S(O)_2-R''$ або $-C(O)OR''$; або, альтернативно, R^1 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл.

R^4 являє собою:



кільце A являє собою C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A , або гетероцикл, необов'язково заміщеним далі одним або декількома замісниками J^B ;

кільця B і C, кожне незалежно, являють собою 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково і незалежно далі заміщений одним або декількома замісниками J^B ;

кільце D являє собою 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} ;

R'' незалежно являє собою i) C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідроксилу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; або ii) C_3 - C_6 -карбоциклічну групу, 5-6-членну гетероарильну групу або фенільну групу, де кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, нітро, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_1 - C_6 -ціаноалкілу, C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, C_2 - C_6 -алкоксіалкілу, C_1 - C_6 -аміноалкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси;

кожний з $Z^1, Z^2, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R^*, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c$ і p , незалежно, має значення, описані вище для структурної формули (I) для способу інгібування реплікації вірусу грипу;

п і m, кожний незалежно, дорівнюють 0 або 1, коли кільця A і B є 4-6-членними; або п і m, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2, коли кільця A і B є 7-8-членними;

k дорівнює 0, 1 або 2;

x і y, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2;

z дорівнює 1 або 2;

за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 не є ні -H, ні незаміщеною C_1 - C_6 -аліфатичною групою; і

за умови, що, якщо кожний Q^2 і Q^3 незалежно являє собою зв'язок, тоді R^5 не є ні -H, ні C_1 -

C₆-аліфатичною групою.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, представлену структурною формулою (I) або структурною формулою (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або розріджувач, де значення змінних структурних формул (I) і (IA) є, кожне незалежно, такими як описано вище для сполук за винаходом.

Даний винахід також стосується застосування сполуки, представлені в даному описі, для інгібування реплікації вірусів грипу в біологічному зразку або у пацієнта, для зменшення кількості вірусів грипу в біологічному зразку або у пацієнта або для лікування грипу у пацієнта.

Також в описі запропоноване застосування сполуки, описаної тут, при виробництві лікарського засобу для лікування грипу у пацієнта, для зменшення кількості вірусів грипу в біологічному зразку або у пацієнта або для інгібування реплікації вірусів грипу в біологічному зразку або у пацієнта.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 являє собою графік, що показує процентний склад мишей Balb/c, що вижили (4-5-тижневого віку), в профілактичному дослідженні, в якому початкова доза сполуки 514 (100 мг/кг) або тільки розріджувач (0,5 % метилцелюлоза/0,5 % твін 80) вводилися за 2 години до інфікування перорально примусово (10 мл/кг) і введення продовжувалося двічі на день протягом 5 днів.

Фіг. 2 являє собою графік, що показує процентний склад мишей Balb/c, що вижили (4-5-тижневого віку), в дослідженні терапевтичного лікування, в якому сполука 588 (200 мг/кг) або тільки розріджувач вводилися перорально примусово через 24 години після інфікування і введення продовжувалося двічі на день протягом 10 днів.

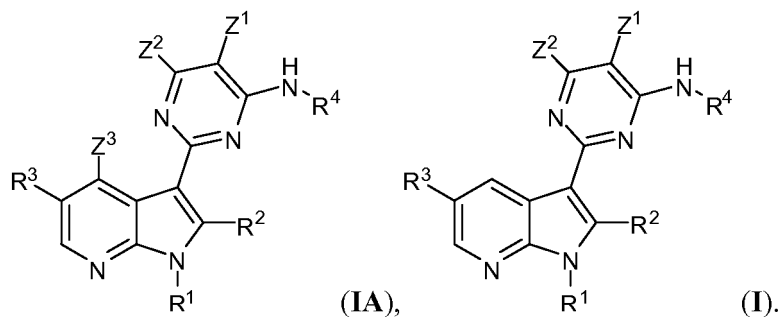
Фіг. 3-8 являють собою таблиці, що характеризують деякі конкретні сполуки за винаходом.

Докладний опис винаходу

Застосування описаних сполук

Один аспект даного винаходу, головним чином, стосується застосування сполук, розкритих в даному описі, або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтично прийнятних композицій, що містять такі сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, для інгібування реплікації вірусів грипу в біологічному зразку або у пацієнта, для зменшення кількості вірусів грипу (зменшення титру вірусу) в біологічному зразку або у пацієнта і для лікування грипу у пацієнта.

У одному варіанті здійснення даний винахід в основному стосується застосування сполук, представлених структурною формулою (I) або структурною формулою (IA), або їх фармацевтично прийнятних солей за будь-яким з призначень, вказаних вище:



Перша група змінних структурних формул (I) і (IA) незалежно являє собою наступне:

Z¹ являє собою -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, -CO₂R*, -NO₂ або -CON(R*)₂. Зокрема, Z¹ являє собою -H, C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆-алкіл), -CONH₂, -CONH(C₁-C₆-алкіл) або -CON(C₁-C₆-алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -CO₂(C₁-C₆-алкіл), -CONH(C₁-C₆-алкіл) і -CON(C₁-C₆-алкіл)₂) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Зокрема, Z¹ являє собою -H, -F, -Cl, C₁-C₄-галогеналкіл (наприклад, -CF₃), C₁-C₄-алкіл, -CH₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -O(C₁-C₄-алкіл) або -CN. Зокрема, Z¹ являє собою -H, -F, -Cl, -CF₃, C₁-C₄-алкіл або -CN. Зокрема, Z¹ являє собою -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃ або -CN. Зокрема, Z¹ являє собою -H, -F або -CN. Зокрема, Z¹ являє собою -H або -F.

Z² являє собою -R*, -OR*, -CO₂R*, -NR*₂ або -CON(R*)₂. Зокрема, Z² являє собою -H, C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкіл) або -N(C₁-C₆-алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних

груп (наприклад, представлена як C_1-C_6 -алкіл, $-O(C_1-C_6$ -алкіл), $-NH(C_1-C_6$ -алкіл) і $-N(C_1-C_6$ -алкіл)₂) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу)₂, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, Z^2 являє собою $-H$, C_1-C_6 -алкіл або $-O(C_1-C_6$ -алкіл), де кожна з алкільних груп є необов'язково і незалежно заміщеною. Зокрема, Z^2 являє собою $-H$ або необов'язково заміщений C_1-C_6 -алкіл.

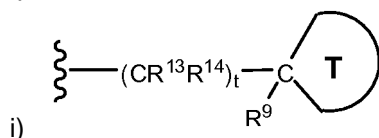
Z^3 в структурній формулі (IA) являє собою $-H$, $-OH$, галоген, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл), $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂, $-O(C_1-C_4$ -алкіл) або C_1-C_6 -алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4$ -алкілу). Зокрема, Z^3 являє собою $-H$, $-O(C_1-C_4$ -алкіл) або C_1-C_6 -алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4$ -алкілу). Зокрема, Z^3 являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4$ -алкілу). Зокрема, Z^3 являє собою $-H$.

R^1 являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл. Зокрема, R^1 являє собою $-H$.

R^2 являє собою $-H$; $-F$; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ -алкіл); $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂; $-C=N-OH$; циклопропіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $-OCH_3$ і $-CH_3$; або C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4$ -алкілу). Зокрема, R^2 являє собою $-H$, $-CH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл) або $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂. Зокрема, R^2 являє собою $-H$, $-F$, $-CH_3$, $-CH_2OH$ або $-NH_2$. Зокрема, R^2 являє собою $-H$ або $-CH_3$.

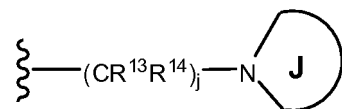
R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-OH$, $-O(C_1-C_4$ -алкіл), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл), $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂, $-Br$, $-CN$ або C_1-C_4 -аліфатичну групу, яка необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу)₂, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл), $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂, $-Br$, $-O(C_1-C_4$ -алкіл), $-CN$, $-C_1-C_4$ -галогеналкіл, $-OH$ або $-C_1-C_4$ -аліфатичну групу. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл), $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂, $-Br$, $-O(C_1-C_4$ -алкіл), $-CHCH(CH_3)$, $-CHCH_2$, $-CN$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-OH$ або $-C_1-C_4$ -алкіл. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ -алкіл), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл) або $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ або $-N(CH_3)_2$. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-Cl$ або $-F$. Зокрема, R^3 являє собою $-Cl$. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-O(C_1-C_4$ -алкіл), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл) або $-N(C_1-C_4$ -алкіл)₂. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ або $-N(CH_3)_2$. Зокрема, R^3 являє собою $-F$ або $-Cl$.

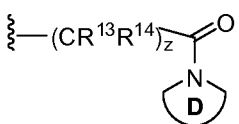
R^4 являє собою i) C_3-C_{10} -неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A ; ii) C_1-C_6 -аліфатичну групу (наприклад, C_1-C_6 -алкільну або C_2-C_6 -алкенільну групу), необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з J^C ; C_3-C_8 -неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^A ; і 5-10-членну гетероарильну групу або 4-10-членний неароматичний гетероцикл, кожний необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками J^B ; або iii) 4-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B . Зокрема, R^4 являє собою i) необов'язково заміщене C_3-C_{10} -карбоциклічне кільце; ii) C_1-C_6 -аліфатичну групу (наприклад, C_1-C_6 -алкільну або C_2-C_6 -алкенільну групу), яка заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає J^C ; необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл і необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл; або iii) необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл. Зокрема, C_1-C_6 -аліфатична група, представлена як R^4 , заміщена $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR^5R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR^5R^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-N(R)SO_2R^5$, $-NRSO_2NR^5R^5$, необов'язково заміщеним C_3-C_8 -неароматичним карбоциклом і необов'язково заміщеним 4-10-членним неароматичним гетероциклом. Більш конкретно, R^4 являє собою:

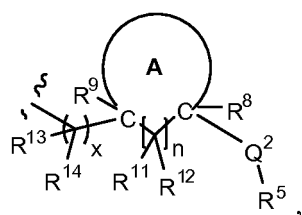


, де кільце T (включаючи кільця A, B і C, описані нижче) являє

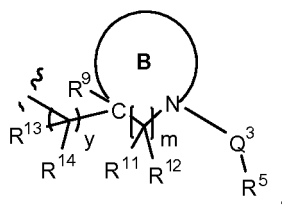
- 5 собою C_3 - C_{10} -неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A , або 3-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B , або кільце T і R^9 необов'язково утворюють неароматичний C_5 - C_{10} -членний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A , або 5-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B ;

ii) , де кільце J являє собою 3-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B ; або

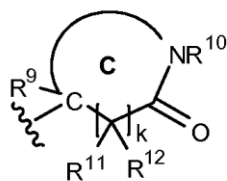
10 iii) , де кільце D являє собою 4-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} . Більш конкретно, R^4 являє собою:



(A)

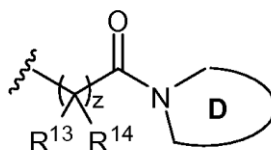


(B)



(C)

або



(D).

- 15 R^5 являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_{10} -неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{C1} ; або iv) 4-10-членну неароматичну гетероциклічну або 5-10-членну гетероарильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{D1} . Зокрема, R^5 являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу (наприклад, C_1 - C_6 -алкілну або C_2 - C_6 -алкенільну групу), необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_8 -неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{C1} ; або iv) 4-8-членну неароматичну гетероциклічну або 5-10-членну гетероарильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{D1} . Необов'язково, R^5 разом з кожним з Q^1 , Q^2 і Q^3 , необов'язково і незалежно, утворює 4-8-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} . Зрозуміло, що неароматичне кільце, утворене з R^5 і Q^1 , може містити частину Q^1 . У деяких варіантах здійснення винаходу R^5 разом з Q^2 і R^8 необов'язково і незалежно утворює 5-7-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} .
- 30 Зокрема, R^5 незалежно являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -алкілну або C_2 - C_6 -алкенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{C1} ; iv) фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; v) 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} ; або vi) 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1} . Зокрема, R^5 незалежно являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -алкілну або C_2 - C_6 -алкенільну групу, необов'язково і незалежно заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; або iii) 4-8-членний неароматичний
- 35

гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} . Зокрема, R^5 незалежно являє собою i) -H; або ii) C_1 - C_6 -алкільну або C_2 - C_6 -алкенільну групу, необов'язково і незалежно заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} .

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси, або, необов'язково, R^6 і R^7 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами. Альтернативно, R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або C_1 - C_4 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6-алкілу)$, $-N(C_1-C_6-алкілу)_2$, $-C(O)OH$, $-(CO)O(C_1-C_6-алкілу)$, $-OC(O)(C_1-C_6-алкілу)$, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси, або, необов'язково, R^6 і R^7 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами. Зокрема, R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -ціаноалкіл, C_2 - C_6 -алкоксіалкіл, C_1 - C_6 -аміноалкіл, C_1 - C_6 -гідроксіалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; або R^8 разом з Q^2 і R^5 необов'язково і незалежно утворює 5-7-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} .

Кожний R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -ціаноалкіл, C_2 - C_6 -алкоксіалкіл, C_1 - C_6 -аміноалкіл, C_1 - C_6 -гідроксіалкіл, C_1 - C_6 -карбоксіалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; або R^9 разом з Q^2 і R^5 необов'язково і незалежно утворює 5-7-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} . Зокрема, кожний R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -ціаноалкіл, C_2 - C_6 -алкоксіалкіл, C_1 - C_6 -аміноалкіл, C_1 - C_6 -гідроксіалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; або R^9 разом з Q^2 і R^5 необов'язково і незалежно утворює 5-7-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} .

Необов'язково, R^9 і кільце T утворюють неароматичний C_5 - C_{10} -членний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A , або 5-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B .

Зокрема, кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксіалкіл, C_2 - C_4 -алкоксіалкіл, $-O(C_1-C_4-алкіл)$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4-алкіл)$ або $-N(C_1-C_4-алкіл)_2$; і кожний R^9 незалежно являє собою -H або C_1 - C_4 -алкіл, більш конкретно -H, $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$.

R^{10} незалежно являє собою -H або C_1 - C_6 -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси, C_2 - C_6 -алкоксіалкокси, C_3 - C_8 -неароматичного карбоциклу, фенілу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу і 5-6-членної гетероарильної групи; де кожна з вказаних карбоциклічної, фенільної, гетероциклічної і гетероарильної груп в замісниках C_1 - C_6 -алкільної групи, представлених R^{10} , необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_1 - C_6 -ціаноалкілу, C_2 - C_6 -алкоксіалкілу, C_1 - C_6 -аміноалкілу, C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси. Зокрема, R^{10} незалежно являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_2 - C_6 -алкоксіалкіл, C_1 - C_6 -гідроксіалкіл, C_1 - C_6 -аміноалкіл або C_1 - C_6 -ціаноалкіл. Зокрема, R^{10} являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4-алкілу)$, $-N(C_1-C_4-алкілу)_2$, $-OCO(C_1-C_4-алкілу)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4-алкілу)$ і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, R^{10} являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл.

R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -

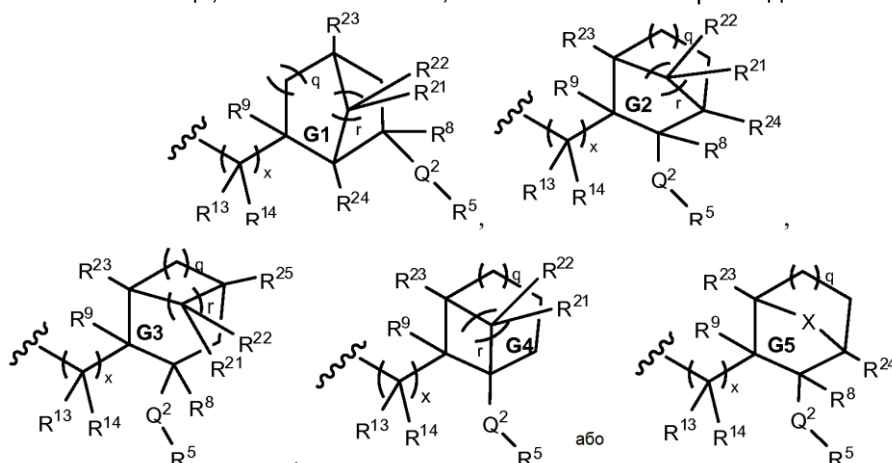
галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; або, необов'язково, R^{13} і R^{14} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами. Зокрема, R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або C_1 - C_4 -алкіл; і R^{13} і R^{14} , кожний

незалежно, являють собою -H або C_1 - C_4 -алкіл або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, вони утворюють циклопропанове кільце. Зокрема, R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або - CH_3 ; і R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H, - CH_3 або - CH_2CH_3 або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, вони утворюють циклопропанове кільце.

Необов'язково, R^{11} і кільце А утворюють містчкове кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками J^A . Кільце А являє собою C_3 - C_{10} -неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A , або 3-10-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^B . Зокрема, кільце А являє

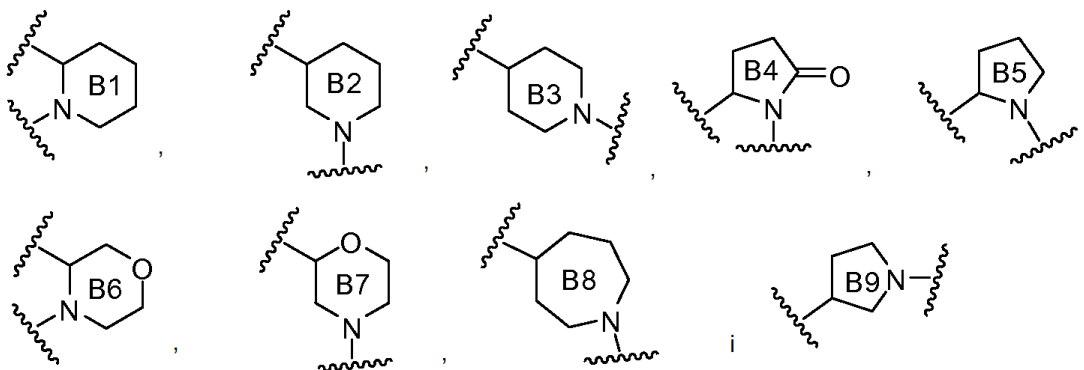
собою необов'язково заміщене C_3 - C_8 -неароматичне карбоциклічне або гетероциклічне кільце. Зокрема, кільце А являє собою C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A . Зокрема, кільце А являє собою неароматичне 4-7- або 5-7-членне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками J^A . Конкретний приклад кільця А являє собою необов'язково заміщене циклогексильне або цикlopентильне кільце.

Необов'язково, кільце А і R^8 утворюють неароматичний 5-10-членний містчковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце А і R^9 необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний містчковий карбоцикл або гетероцикл, кільце А і R^{11} необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний містчковий карбоцикл або гетероцикл, де кожний карбоцикл необов'язково заміщений далі одним або декількома замісниками J^A і де кожний гетероцикл необов'язково заміщений далі одним або декількома замісниками J^B . У деяких варіантах здійснення винаходу містчкові кільця, кожне незалежно, є 6-10-членними. Приклади містчкових кілець включають:



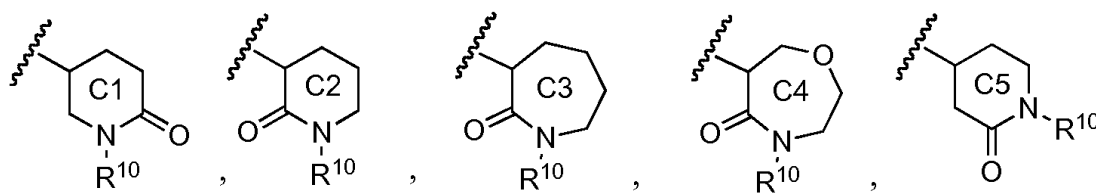
де кожне з кілець G1-G4 незалежно являє собою 5-10-членний неароматичний містчковий карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A , і кільце G5 являє собою 5-10-членний неароматичний містчковий гетероцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^B ; R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; X являє собою -O-, -S- або - NR^9 -; R^9 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; q дорівнює 0, 1 або 2; x дорівнює 0, 1 або 2; r дорівнює 1 або 2. Додатковий приклад містчкових кілець включає адамантильне кільце.

Кільце В являє собою 4-10-членне неароматичне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене далі одним або декількома замісниками J^B . Зокрема, кільце В є 4-8-членним. Зокрема, кільце В є 4-7- або 5-7-членним. Конкретні приклади кільця В включають наступні:



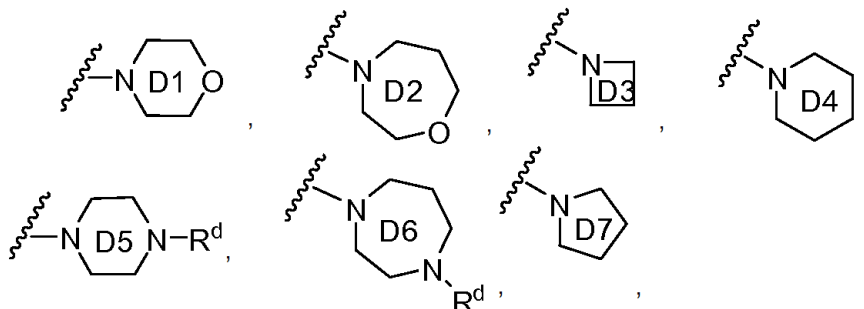
де кожне з кілець B1-B9 є необов'язково заміщеним.

Кільце С являє собою 4-10-членне неароматичне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене далі одним або декількома замісниками J^B. Зокрема, кільце С є 4-8-членним. Зокрема, кільце С є 4-7- або 5-7-членним. Конкретні приклади кільця С включають наступні:



де кожне з кілець C1-C5 є необов'язково і незалежно заміщеним.

Кільце D являє собою 4-10-членне неароматичне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1}. Зокрема, кільце D є 4-8-членним. Зокрема, кільце D є 4-7- або 5-7-членним. Конкретні приклади кільця D включають:



де кожне з кілець D1-D7 необов'язково заміщене.

Зокрема, кожне з кілець A-D незалежно і необов'язково заміщене 4-8- або 4-7-членним кільцем.

15 Кожний Q¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR', -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR', -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR', -NRCO₂-, -OC(O)NR', -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂-, -NRSO₂NR', -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR', -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR', -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR', -NRCO₂-, -OC(O)NR', -S(O)-, -SO₂-, -NRSO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR' або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR', -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR', -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -NHC(O)NHC(O)O-, -N(CH₃)C(O)NHC(O)O-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR', -N(CH₃)C(O)NR', -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR', -S(O)-, -SO₂-, -NHCO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NR' або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
20
25

Кожний Q² незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR', -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR', -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR', -NRCO₂-, -OC(O)NR', -S(O)-, -SO₂-, -NRSO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR' або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -O-, -NR', -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR', -NRC(O)-, -NRC(O)NR', -NRCO₂-, -OC(O)NR', -NRSO₂-, -SO₂NR' або -
30

(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -CO₂-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -NRSO₂- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -SO₂NR'-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OCONR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OCONR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -O-, -NR'-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -CO₂-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OCONR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OCONR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q² незалежно являє собою зв'язок, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою зв'язок, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O- або -CO₂SO₂-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -NRC(O)NRC(O)O- або -C(O)NRC(O)O-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -NRC(O)NHC(O)O- або -C(O)NHC(O)O-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, -N(CH₃)SO₂NH-, -N(CH₃)SO₂N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -NHC(O)NHC(O)O- або -N(CH₃)C(O)NHC(O)O-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- або -NHC(O)NHC(O)O-.

Кожний Q³ незалежно являє собою зв'язок, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою зв'язок, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, кожний Q³ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- або -NHC(O)NHC(O)O-.

Необов'язково, Q² і Q³ разом з R⁵, кожний і незалежно, можуть утворювати 5-7-членне неароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1}. Зрозуміло, що неароматичне кільце, утворене з R⁵ і Q², може включати частину Q². Зрозуміло також, що неароматичне кільце, утворене з R⁵ і Q³, може включати частину Q³.

Кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O- або -CO₂SO₂-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'-, -NRC(O)NRC(O)O- або -C(O)NRC(O)O-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -NRC(O)NHC(O)O- або -C(O)NHC(O)O-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, -N(CH₃)SO₂NH-, -N(CH₃)SO₂N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -NHC(O)NHC(O)O- або -N(CH₃)C(O)NHC(O)O-. Зокрема, кожний Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- або -NHC(O)NHC(O)O-.

Кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -NCO і Q¹-R⁵; або, необов'язково, два J^A і два J^B, відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 4-8-членне кільце (наприклад, спірокільце або конденсоване кільце), яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1}. Зокрема, кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -NCO і Q¹-R⁵; або, необов'язково, два J^A і два J^B, відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1}. 5-7-членне кільце, утворене з J^A або J^B, може бути ароматичним або неароматичним. 5-7-членне кільце, утворене з J^A або J^B, необов'язково може бути конденсоване з кільцем, до якого воно приєднане. У деяких варіантах здійснення винаходу 5-7-членне кільце необов'язково може бути спірокільцем, утвореним двома гемінальними J^A і двома гемінальними J^B, відповідно.

J^C незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -OR⁵, -SR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR'R⁵, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR'R⁵, -NRSO₂R⁵, -NRSO₂NR'R⁵ і -P(O)(OR^a)₂-. Зокрема, J^C незалежно вибраний з групи, що включає -OR⁵, -SR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR'R⁵, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR'R⁵, -NRSO₂R⁵ і -NRSO₂NR'R⁵. Зокрема, J^C вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -

OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵ і -OC(O)NR'R⁵. Зокрема, J^C вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵ і -NRC(O)R⁵. Зокрема, J^C вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)NR'R⁵ і -NRC(O)R⁵. Зокрема, J^C вибраний з групи, що складається з -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)NR'R⁵ і -NRC(O)R⁵.

Кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(=NR)R^c, -C(=NR)NR^bR^c, -NRC(=NR)NR^bR^c, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b, -NRSO₂NR^cR^b, -P(O)(OR^a)₂, -OP(O)(OR^a)₂, -P(O)₂(OR^a) і -CO₂SO₂R^b, або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1}, відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1}. Зокрема, кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b і -NRSO₂NR^cR^b.

Необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1}, відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані. Зрозуміло, що вибір значень кожного J^{C1} і J^{D1} повинен бути таким, щоб в результаті утворювалися стабільні або хімічно можливі сполуки. Наприклад, придатні значення кожного J^{C1} і J^{D1} на атомі вуглецю незалежно включають галоген, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b і -NRSO₂NR^cR^b; і придатні значення J^{D1} на атомі азоту включають R^a, -SO₂R^a, -SO₂N(R)R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b і -C(O)NR(OR^b). Конкретні приклади кожного J^{C1} і J^{D1} на атомі вуглецю незалежно включають галоген, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -C(O)NH(OR^b), -C(O)N(CH₃)(OR^b), -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b і -N(CH₃)SO₂R^b. Конкретні приклади кожного J^{D1} на атомі азоту незалежно включають R^a, -SO₂R^a, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NHR^c, -C(O)N(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -C(O)NH(OR^b) і -C(O)N(CH₃)(OR^b). Більш конкретні приклади кожного J^{C1} і J^{D1} на атомі вуглецю незалежно включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл), -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкіл), -OC(O)(C₁-C₄-алкіл), -C(O)O(C₁-C₄-алкіл), C₃-C₆ циклоалкіл і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як C₁-C₄-алкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл), -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкіл), -OC(O)(C₁-C₄-алкіл), -C(O)O(C₁-C₄-алкіл) і C₃-C₆-циклоалкіл) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Більш конкретні приклади кожного J^{D1} на атомі азоту незалежно включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкіл, -C(O)(C₁-C₄-алкіл), -C(O)O(C₁-C₄-алкіл) і C₃-C₆-циклоалкіл, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Кожний J^{E1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, амідно, C₁-C₆-алкілу, -O(C₁-C₆-алкілу) і -C(O)(C₁-C₆-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Зокрема, кожний J^{E1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₆-алкілу, -O(C₁-C₆-алкілу), -C(O)(C₁-C₆-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-алкілу), -C(O)N(C₁-C₆-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₆-алкілу), -C(O)O(C₁-C₆-алкілу), -OC(O)(C₁-C₆-алкілу), -NHC(O)(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкіл)C(O)(C₁-C₆-алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Зрозуміло, що вибір придатних J^{E1} повинен бути

таким, щоб в результаті утворювалися стабільні або хімічно можливі сполуки. Наприклад, придатні замісники на атомі вуглецю незалежно включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_6 -алкіл, $-O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$ і $-CO_2H$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси. Наприклад, придатні замісники на атомі азоту незалежно включають C_1-C_6 -алкіл, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$ і $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси.

R і R' , кожний незалежно, являють собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, C_1-C_6 -аміноалкокси, C_1-C_6 -ціаноалкокси, C_1-C_6 -гідроксіалкокси і C_2-C_6 -алкоксіалкокси. Зокрема, R і R' , кожний незалежно, являють собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, C_1-C_6 -галогеналкокси, C_1-C_6 -аміноалкокси, C_1-C_6 -ціаноалкокси, C_1-C_6 -гідроксіалкокси і C_1-C_6 -алкоксіалкокси. Зокрема, R і R' , кожний незалежно, являють собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$ і $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$. Зокрема, R і R' , кожний незалежно, являють собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл (наприклад, $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$).

Необов'язково, R' разом з R^5 і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворює 5-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1} . Зокрема, неароматичний гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_6 -алкілу, C_2-C_6 -алкенілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-CO_2R^B$; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, неароматичний гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси.

Кожний R^* незалежно являє собою: i) $-H$; ii) C_1-C_6 -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_3-C_8 -неароматичного карбоциклу, 5-6-членного неароматичного гетероциклу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$; де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як $-O(C_1-C_6\text{-алкіл})$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси; і де кожний вказаний C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл, 5-6-членний неароматичний гетероцикл, феніл і 5-6-членний гетероарил незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1} ; або iii) C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл або 4-8-членний неароматичний гетероцикл, кожний з яких незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1} . Зокрема, кожний R^* незалежно являє собою: i) $-H$; ii) C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -

алкілу), $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$; або iii) 5-10-членну гетероарильну групу або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна з яких необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$.

Зокрема, R^a незалежно являє собою: i) $C_1-C_6\text{-аліфатичну}$ групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$; і $C_3-C_7\text{-неароматичну}$ карбоциклічну групу, фенільну групу, 4-7-членну неароматичну гетероциклічну групу або 5-6-членну гетероарильну групу, кожна з яких необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$; ii) $C_3-C_7\text{-неароматичну}$ карбоциклічну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$; iii) 4-7-членну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$; iv) 5-6-членну гетероарильну групу або фенільну групу, кожна з яких необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$. Кожна з алкільних груп, що належить до значень R^a , включаючи її замісники, незалежно і необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$.

Зокрема, необов'язково заміщена $C_1-C_6\text{-аліфатична}$ група, представлена R^a , є необов'язково заміщеною $C_1-C_6\text{-алкільною}$ групою.

R^b і R^c , кожний незалежно, являють собою R^a або $-H$; або, необов'язково, R^b і R^c , разом з атомом(ами) азоту, до якого(их) вони приєднані (наприклад, представлені $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$ або $-OCONR^bR^c$), кожний незалежно, утворюють неароматичне 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} . Придатні конкретні замісники для гетероциклічного кільця, утвореного з R^b і R^c , незалежно включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, амід, $C_1-C_6\text{-алкіл}$, $C_1-C_6\text{-галогеналкіл}$, $C_1-C_6\text{-ціаноалкіл}$, $C_2-C_6\text{-алкоксалкіл}$, $C_1-C_6\text{-аміноалкіл}$, $C_1-C_6\text{-гідроксалкіл}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, $C_1-C_6\text{-галогеналкокси}$, $C_1-C_6\text{-аміноалкокси}$, $C_1-C_6\text{-ціаноалкокси}$, $C_1-C_6\text{-гідроксалкокси}$, $C_2-C_6\text{-алкоксалкокси}$ і $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$. Конкретні придатні замісники для гетероциклічного кільця, утвореного з R^b і R^c , незалежно включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкіл})_2$, $C_1-C_4\text{-алкіл}$, $C_1-C_4\text{-галогеналкіл}$, $C_1-C_4\text{-гідроксалкіл}$, $C_2-C_4\text{-алкоксалкіл}$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$, $C_1-C_4\text{-галогеналкокси}$, $C_1-C_4\text{-гідроксалкокси}$, $C_2-C_4\text{-алкоксалкокси}$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-OC(O)(C_1-C_4\text{-алкіл})$ і $-CO_2H$.

Зрозуміло, що вибір придатних замісників для гетероциклічного кільця, утвореного з R^b і R^c , повинен бути таким, щоб в результаті утворювалися стабільні або хімічно можливі сполуки. Наприклад, придатні замісники на атомі вуглецю незалежно включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $C_1-C_6\text{-алкіл}$, $C_1-C_6\text{-галогеналкіл}$, $C_1-C_6\text{-гідроксалкіл}$, $C_2-C_6\text{-алкоксалкіл}$, $C_1-C_6\text{-аміноалкіл}$, $C_1-C_6\text{-ціаноалкіл}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, $C_1-C_6\text{-галогеналкокси}$, $C_1-C_6\text{-аміноалкокси}$, $C_1-C_6\text{-ціаноалкокси}$, $C_1-C_6\text{-гідроксалкокси}$, $C_2-C_6\text{-алкоксалкокси}$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$ і $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$. У іншому прикладі придатні замісники на атомі вуглецю незалежно включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкіл})_2$, $C_1-C_4\text{-алкіл}$, $C_1-C_4\text{-галогеналкіл}$, $C_1-C_4\text{-гідроксалкіл}$, $C_2-C_4\text{-алкоксалкіл}$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$, $C_1-C_4\text{-галогеналкокси}$, $C_2-C_4\text{-гідроксалкокси}$,

C_2 - C_4 -алкоксіалкокси, $-CO(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкіл})$ і $-CO_2H$. Наприклад, придатні замісники на атомі азоту незалежно включають C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -гідроксіалкіл, C_2 - C_6 -алкоксіалкіл, C_1 - C_6 -аміноалкіл, C_1 - C_6 -ціаноалкіл, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$ і $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$. У іншому прикладі придатні замісники на атомі азоту незалежно включають C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксіалкіл, C_2 - C_4 -алкоксіалкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_2 - C_4 -гідроксіалкокси, $-CO(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкіл})$ і $-CO_2H$.

Кожний R^d незалежно являє собою $-H$, C_1 - C_6 -алкіл або $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, кожний R^d незалежно являє собою $-H$ або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси.

r незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4. Зокрема, r незалежно дорівнює 1 або 2.

k , n і m , кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2. Альтернативно, коли кільця A і B є 3-6-членними, n і m , кожний незалежно, дорівнюють 0 або 1, і k незалежно являє собою 0, 1 або 2; і, коли кільця A і B є 7-8-членними, n і m , кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2, і k незалежно являє собою 0, 1 або 2.

x і y , кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2.

z дорівнює 1 або 2.

Другий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою $-H$ або $-CH_3$.

R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкіл})$ або $-N(C_1-C_4\text{-алкіл})_2$.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Третій варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою $-H$ або $-CH_3$.

R^4 являє собою i) необов'язково заміщене C_3 - C_{10} -карбоциклічне кільце; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу (наприклад, C_1 - C_6 -алкільну або C_2 - C_6 -алкенільну групу), яка заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає J^C , необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл і необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл; або iii) необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Четвертий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою $-H$ або $-CH_3$.

R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкіл})$ або $-N(C_1-C_4\text{-алкіл})_2$.

R^4 вибраний з формул A-D, представлених вище.

Інші змінні структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення, є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

П'ятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою $-H$ або $-CH_3$.

R^3 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHMe$ або $-NMe_2$.

R^4 являє собою i) необов'язково заміщене C_3 - C_{10} -карбоциклічне кільце; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу (наприклад, C_1 - C_6 -алкільну або C_2 - C_6 -алкенільну групу), яка заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає J^C , необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл і необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл; або iii) необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Шостий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою -H або -CH₃.

R^3 являє собою -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) або -N(CH₃)₂.

R^4 вибраний з формул A-D, вказаних вище.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи конкретні значення змінних, є, кожне і незалежно, такими, як, кожне і незалежно, описані вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Сьомий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою -H або -CH₃.

R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

R^4 являє собою i) необов'язково заміщене C₃-C₁₀-карбоциклічне кільце; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу (наприклад, C₁-C₆-алкільну або C₂-C₆-алкенільну групу), яка заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає J^C, необов'язково заміщений C₃-C₈-неароматичний карбоцикл і необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл; або iii) необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як, кожне і незалежно, описані вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Восьмий варіант значень змінних структурної формули (I) є наступним.

R^2 являє собою -H або -CH₃.

R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

R^4 вибраний з формул A-D, вказаних вище.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як, кожне і незалежно, описані вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Дев'ятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою -H.

R^3 являє собою -H або -Cl.

R^4 являє собою i) необов'язково заміщене C₃-C₁₀-карбоциклічне кільце; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу (наприклад, C₁-C₆-алкільну або C₂-C₆-алкенільну групу), яка заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає J^C, необов'язково заміщений C₃-C₈-неароматичний карбоцикл і необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл; або iii) необов'язково заміщений 4-10-членний неароматичний гетероцикл.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як, кожне і незалежно, описані вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Десятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R^2 являє собою -H.

R^3 являє собою -H або -Cl.

R^4 вибраний з формул A-D, вказаних вище.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як, кожне і незалежно, описані вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Одинадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані в першій, другій, третій, четвертій, п'ятій, шостій, сьомій, восьмій, дев'ятій або десятій групах змінних структурних формул (I) і (IA).

Z^1 являє собою -H, C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆-алкіл), -CONH₂, -CONH(C₁-C₆-алкіл) або -CON(C₁-C₆-алкіл)₂; і Z^2 являє собою -H, C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкіл) або -N(C₁-C₆-алкіл)₂; де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -CO₂(C₁-C₆-алкіл), -NH(C₁-C₆-алкіл) і -N(C₁-C₆-алкіл)₂) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Дванадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані в першій, другій, третій, четвертій,

п'ятій, шостій, сьомій, восьмій, дев'ятій або десятій групах змінних структурних формул (I) і (IA).

Z^1 являє собою -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 -галогеналкіл (наприклад, $-CF_3$), C_1 - C_4 -алкіл, $-O(C_1$ - C_4 -алкіл) або -CN.

Z^2 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, $-O(C_1$ - C_6 -алкіл), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 -алкіл) або $-N(C_1$ - C_6 -алкіл) $_2$; де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як C_1 - C_6 -алкіл, $-O(C_1$ - C_6 -алкіл), $-NH(C_1$ - C_6 -алкіл) і $-N(C_1$ - C_6 -алкіл) $_2$) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 -алкілу), $-N(C_1$ - C_4 -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Тринадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані для першої групи, другої групи, третьої групи, четвертої групи, п'ятої групи, шостої групи, сьомої групи, восьмої групи, дев'ятої групи або десятої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Z^1 являє собою -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 -галогеналкіл (наприклад, $-CF_3$), C_1 - C_4 -алкіл, $-O(C_1$ - C_4 -алкіл) або -CN.

Z^2 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 -алкілу), $-N(C_1$ - C_4 -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Чотирнадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої, дев'ятої або десятої груп змінних структурних формул (I) і (IA).

Z^1 являє собою -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ або -CN.

Z^2 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 -алкілу), $-N(C_1$ - C_4 -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовлені умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

У п'ятнадцятій групі змінних структурних формул (I) і (IA) значення змінних, за винятком R^* , R і R' , структурних формул (I) і (IA), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої, дев'ятої, десятої, одинадцятої, дванадцятої, тринадцятої або чотирнадцятої груп змінних структурних формул (I) і (IA); і, коли це прийнятно:

кожний R^* незалежно являє собою: i) -H; ii) C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 -алкілу), $-N(C_1$ - C_4 -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси; або iii) 3-7-членне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 -алкілу), $-N(C_1$ - C_4 -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу), C_1 - C_4 -алкокси і C_1 - C_6 -алкілу, де кожний алкіл необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 -алкілу), $-N(C_1$ - C_4 -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси; і

R і R' , кожний незалежно, являють собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 -алкілу), $-N(C_1$ - C_6 -алкілу) $_2$ і $-O(C_1$ - C_6 -алкілу); або, необов'язково, R' разом з R^5 і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1} .

Шістнадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

Кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо і Q^1 - R^5 ;

або, необов'язково, два J^A і два J^B , відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з кільцем, до якого вони приєднані.

5 Q^1 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR⁻-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR⁻-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR⁻-, -NRCO₂-, -OC(O)NR⁻-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR⁻-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR⁻ або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

10 Кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b і -NRSO₂NR^cR^b, або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

15 Значення інших змінних структурних формул (I) і (IA), включаючи особливі значення змінних і обумовленні умови, є для кожної і незалежно такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої, дев'ятої, десятої, одинадцятої, дванадцятої, тринадцятої або чотирнадцятої груп змінних структурних формул (I) і (IA).

Сімнадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R¹ являє собою -H.

20 R² являє собою -H, -CH₃, -CH₂OH або -NH₂. Альтернативно, R² являє собою -H або -CH₂OH.

R³ являє собою -H, -F, -Cl, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл. Альтернативно, R³ являє собою -H, -F або -Cl.

Z¹ являє собою -H, -F або -Cl.

25 Z² являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C₁-C₄-алкілу).

Z³ являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C₁-C₄-алкілу).

30 Інші змінні є такими, як описано вище для будь-якої групи змінних структурних формул (IA) і (I), як прийнятно.

Вісімнадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R¹ являє собою -H.

R² являє собою -H або -CH₂OH.

35 R³ являє собою -H, -F або -Cl. Альтернативно, R³ являє собою -F або -Cl.

Z¹ являє собою -H, -F або -Cl.

Z² і Z³ являють собою -H.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої групи змінних структурних формул (IA) і (I).

40 Дев'ятнадцятий варіант значень змінних структурних формул (I) і (IA) є наступним.

R⁵ являє собою: i) -H; ii) необов'язково заміщену C₁-C₆-алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C₃-C₇-неароматичний карбоцикл; iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; v) необов'язково заміщену фенільну групу; vi) необов'язково заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичний гетероцикл; і

вказана алкільна група, представлена R⁵, необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу), C₁-C₄-алкокси, -NRCO(C₁-C₄-алкілу), -CONR(C₁-C₄-алкілу), -NRCO₂(C₁-C₄-алкілу), C₃-C₇-неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} , 4-7-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ; і фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ; і

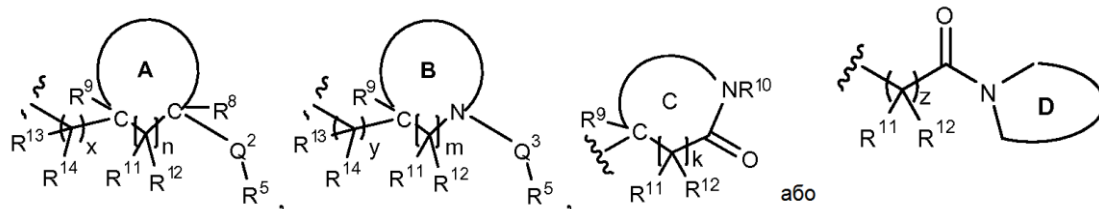
55 де кожний з вказаних карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарила, представлених R⁵, незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -

CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

R¹, R², R³, Z¹, Z² і Z³, кожний незалежно, мають значення, як описано для сімнадцятої або вісімнадцятої групи змінних вище.

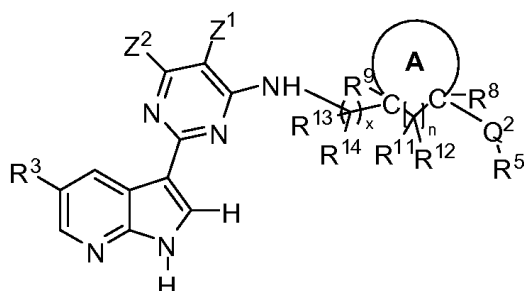
Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У деяких варіантах здійснення винаходу змінні структурних формул (IA) і (I) є, кожна і незалежно, описаними вище для будь-якої групи змінних, за умови, що: R⁴ являє собою:

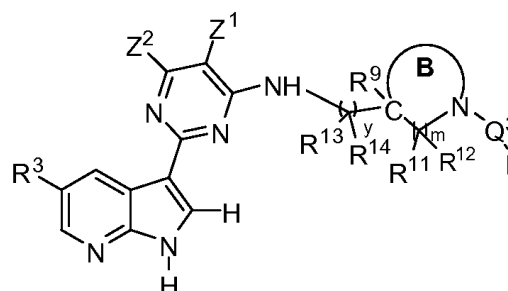


n і m, кожний незалежно, дорівнюють 0 або 1, коли кільця A і B є 3-6-членними; або n і m, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2, коли кільця A і B є 7-10-членними; і за умови, що, якщо Y¹ являє собою зв'язок, тоді R⁵ не є ні -H, ні C₁-C₆-аліфатичною групою; і за умови, що, якщо кожний Q² і Q³ незалежно являють собою зв'язок, тоді R⁵ не є ні -H, ні C₁-C₆-аліфатичною групою.

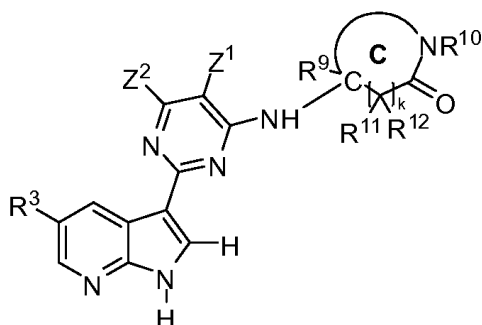
У іншому варіанті здійснення винаходу, даний винахід стосується застосування сполук, представлених будь-якою зі структурних формул (II), (III), (IV) і (V), вказаних нижче, або їх фармацевтично прийнятних солей, за будь-яким з призначень, описаних вище:



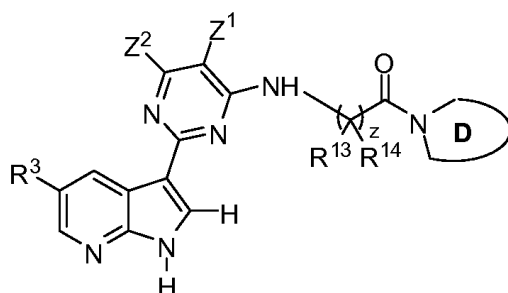
(II)



(III)



(IV)



(V).

Перша група змінних структурних формул (II)-(V) є наступною.

Z¹ являє собою -H, -F, -Cl, C₁-C₄-галогеналкіл (наприклад, -CF₃), C₁-C₄-алкіл, -O(C₁-C₄-алкіл) або -CN.

Z² являє собою -H, C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкіл) або -N(C₁-C₆-алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

R³ являє собою -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(C₁-C₄-алкіл), -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂. Зокрема, R³ являє собою -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) або -N(CH₃)₂. Зокрема, R³ являє собою -H, -Cl або -F. Зокрема, R³ являє собою -Cl.

Кожний R і R' незалежно являє собою -H або C₁-C₆-алкіл.

Визначення кілець A-D формул (II)-(V), включаючи конкретні змінні, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA), де кожне з кілець A-D незалежно являє собою необов'язково заміщене 4-7-членне кільце.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Друга група змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) є наступною.

Z^1 являє собою -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃ або -CN.

Z^2 являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (II)-(V).

Третя група змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) є наступною.

Z^1 являє собою -H, -F або -CN.

Z^2 являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (II)-(V).

Четверта група змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) є наступною.

Z^1 являє собою -H, -F або -CN.

Z^2 являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

R^3 являє собою -H, -Cl або -F.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (II)-(V).

П'ята група змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) є наступною.

Z^1 являє собою -H, -F або -CN.

Z^2 являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

R^3 являє собою -H, -Cl, -F, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) або -N(CH₃)₂.

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксialкіл, C₂-C₄-алкоксialкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Кожний R^9 незалежно являє собою -H або -CH₃.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (II)-(V).

Шоста група змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) є наступною.

Z^1 являє собою -H, -F або -CN.

Z^2 являє собою -H або необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл.

R^3 являє собою -H, -Cl або -F.

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-

галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Кожний R⁹ незалежно являє собою -H або -CH₃.

R¹¹ і R¹², кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃.

5 R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (II)-(V).

10 У сьомій групі змінних структурних формул (II)-(V), значення для змінних, за винятком R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴, структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої або четвертої груп змінних структурних формул (II)-(V); і

R⁶ і R⁷, кожний незалежно, являють собою -H або -C₁-C₄-алкіл або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, вони утворюють циклопропанове кільце.

15 Кожний R⁸ незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Кожний R⁹ незалежно являє собою -H або -C₁-C₄-алкіл.

R¹¹ і R¹², кожний незалежно, являють собою -H або -C₁-C₄-алкіл.

20 R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H або -C₁-C₄-алкіл або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, вони утворюють циклопропанове кільце.

У восьмій групі змінних структурних формул (II)-(V), значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (II)-(V).

25 Є умова, що, коли Q²-R⁵ являє собою -OR⁵ або -NR⁵R⁵, кільце A додатково заміщене одним або декількома замісниками J^A, відмінними від -H.

Є умова, що, якщо Q³ являє собою -C(O)-, тоді R⁵ являє собою заміщену C₁-C₆-аліфатичну групу (наприклад, C₁-C₆-алкілну групу або C₂-C₆-алкенільну групу); необов'язково заміщений C₃-C₈-неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. У одному варіанті здійснення винаходу C₁-C₆-аліфатична група є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1}, де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C₃-C₈-неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи, необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRCO₂R^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b і -NRSO₂NR^cR^b; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{Df}, відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У дев'ятій групі змінних структурних формул (II)-(V), значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, кожне і незалежно є таким, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

45 Десята група змінних структурних формул (II)-(V) є наступною.

Кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо і Q¹-R⁵; або, необов'язково, два J^A і два J^B, відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з кільцем, до якого вони приєднані.

50 Q¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹.

55 Q² незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹.

Q³ незалежно являє собою зв'язок, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹.

60 R⁵ являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1}; iii) C₃-C₈-неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, де кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або

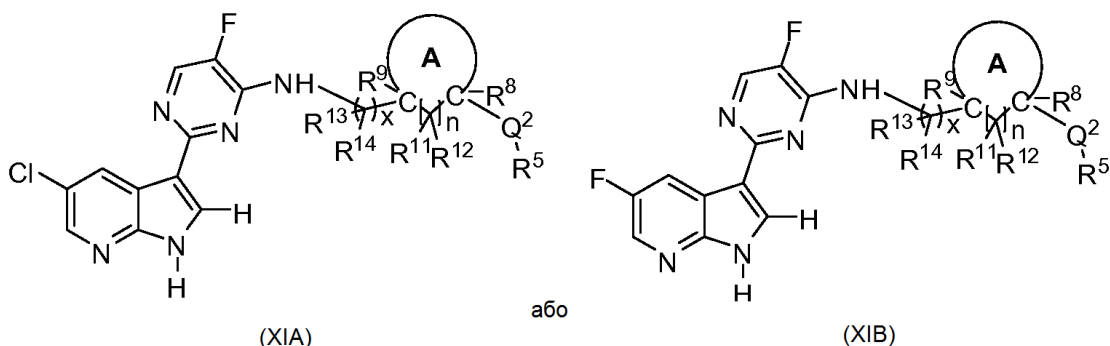
декількома замісниками J^{C1} ; або iv) 4-8-членну неароматичну гетероциклічну або 5-10-членну гетероарильну групу, де кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{D1} .

5 Кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a , - OR^b , - SR^b , - $S(O)R^a$, - SO_2R^a , - NR^bR^c , - $C(O)R^b$, - $C(O)OR^b$, - $OC(O)R^b$, - $NRC(O)R^b$, - $C(O)NR^bR^c$, - $NRC(O)NR^bR^c$, - $NRC(O)OR^b$, - $OCONR^bR^c$, - $C(O)NRCO_2R^b$, - $NRC(O)NRC(O)OR^b$, - $C(O)NR(OR^b)$, - $SO_2NR^cR^b$, - $NRSO_2R^b$ і - $NRSO_2NR^cR^b$, або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

Кільце А являє собою C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, неов'язково і незалежно далі заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, 15 четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої або дев'ятої груп змінних структурних формул (II)-(V).

У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід стосується застосування сполук, представлених структурною формулою, наведеною нижче, (XIA) або (XIB), або їх фармацевтично прийнятних солей за будь-яким з призначень, описаних вище:



20 Перша група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Кільце А являє собою 5-7-членне неароматичне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_6 -алкілу, C_2-C_6 -алкенілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-O(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-OC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-NHC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкіл) $C(O)(C_1-C_6$ -алкілу) і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, кільце А являє собою 5-7-членне неароматичне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4$ -алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ -алкілу), $-OC(O)(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, кільце А являє собою 5-7-членне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ -алкілу), $-NH(C_1-C_2$ -алкілу) $_2$, C_1-C_2 -алкілу, C_1-C_2 -галогеналкілу, C_1-C_2 -гідроксіалкілу, C_2-C_4 -алкоксіалкілу, C_1-C_2 -алкокси, C_1-C_2 -гідроксіалкокси, C_1-C_2 -галогеналкокси, C_2-C_4 -алкоксіалкокси, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу).

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -Н або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R⁸ незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Кожний R⁹ незалежно являє собою -H або -CH₃.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до

якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R і R' незалежно являє собою -H або C₁-C₆-алкіл.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Друга група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення кільця A, R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Змінна x дорівнює 0 або 1, і змінна n дорівнює 0 або 1.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Третя група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення кільця A, R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для другої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Q² являє собою -O-, -NR', -CO-, -CO₂-, -C(O)NR', -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OCONR', -NRSO₂-, -SO₂NR' або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Зокрема, Q² являє собою -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR', -N(CH₃)C(O)NR', -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR', -NHCO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Четверта група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення кільця A, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для третьої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

R⁵ незалежно являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу (наприклад, C₁-C₆-алкільну або C₂-C₆-алкенільну групу), необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1}; iii) C₃-C₈-неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{C1}; iv) фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1}; v) 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1}; або vi) 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1}.

Кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHCO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b і -N(CH₃)SO₂R^b.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

П'ята група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для четвертої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Кільце A необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

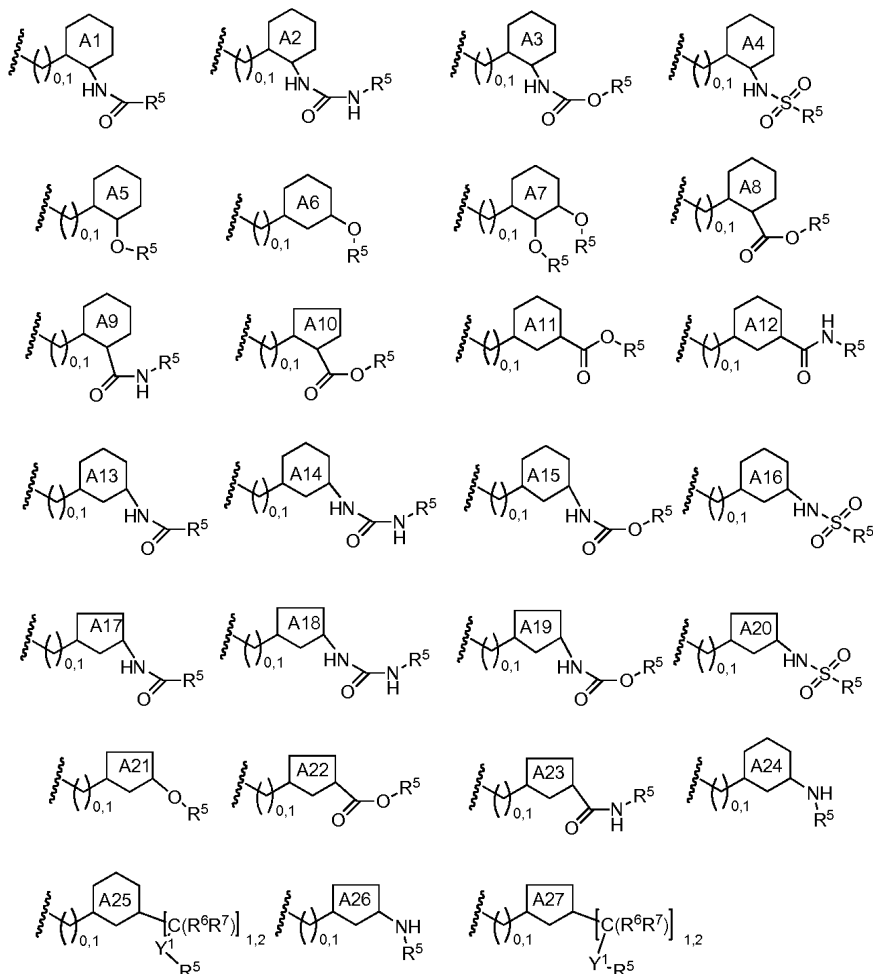
Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Шоста група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є,

кожне і незалежно, такими, як описано вище для п'ятої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -(кільце A)- Q^2-R^5 незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



5

де кожне з кілець A1-A27 незалежно і необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками. Придатні замісники описані вище для кільця A в першій групі змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Сьома група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення групи $-(CR^{13}R^{14})_x$ -(кільце A)- Q^2-R^5 , Q^2 , R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для шостої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Кожний R⁵ незалежно являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, C₃-C₈-неароматичного карбоциклу, фенілу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу і 5-6-членного гетероарилу; або iii) C₃-C₇-неароматичний карбоцикл, 4-7-членний неароматичний гетероцикл, фенільну групу або 5-6-членне гетероарильне кільце, кожне з яких необов'язково і незалежно заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу) і -CO₂H; де кожна з вказаних алкільних груп в замісниках аліфатичної групи, карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарильної групи, представленої R⁵, незалежно і необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу),

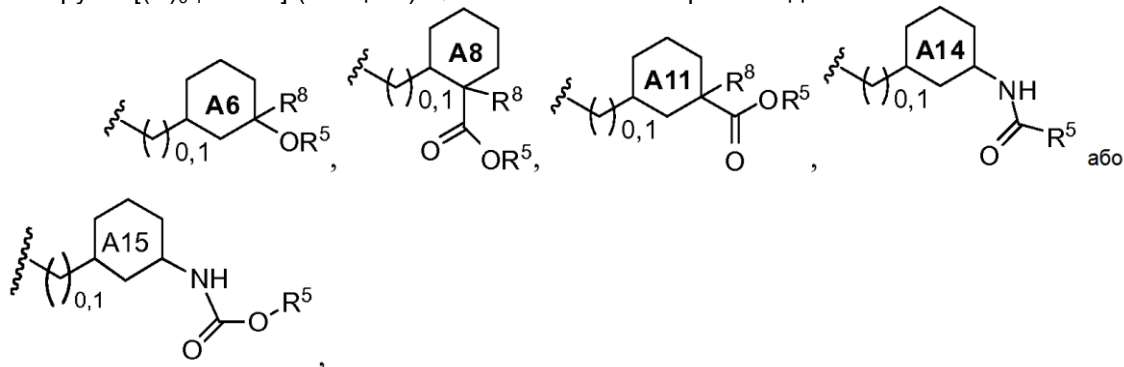
-CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси; і де кожний з вказаних карбоциклу, фенілу, гетероциклу і гетероарила для замісників C₁-C₆-аліфатичної групи, представленої R⁵, незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Восьма група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -(кілець A)-Q²-R⁵ незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



де кожне з кілець A6, A8, A11, A14 і A15 необов'язково і незалежно додатково заміщене.

R⁸ незалежно являє собою галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Дев'ята група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення групи $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -(кілець A)-Q²-R⁵, Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для восьмої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

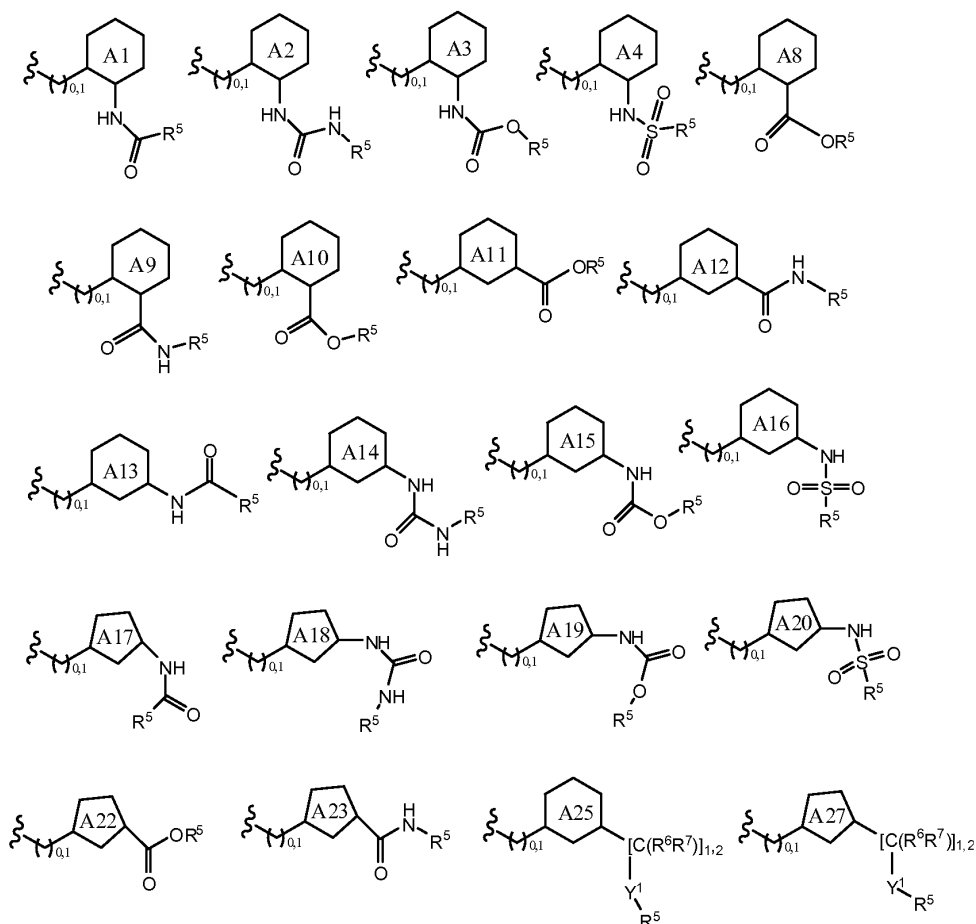
R⁵ являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену C₁-C₆-алкільную групу; iii) необов'язково заміщений C₃-C₇-неароматичний карбоцикл; або iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл. Кожна з вказаних алкільних груп, представлених R⁵, необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу), C₁-C₄-алкокси, необов'язково заміщеного C₃-C₇-неароматичний карбоциклу і необов'язково заміщеного 4-7-членного неароматичного гетероциклу. Кожний з вказаних карбоциклів і гетероциклів, які представлені R⁵ і належать до замісників C₁-C₆-алкільної групи, представленої R⁵, незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як C₁-C₄-алкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH(C₁-C₄-алкіл), -N(C₁-C₄-алкіл)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкіл), -OC(O)(C₁-C₄-алкіл) і -C(O)O(C₁-C₄-алкіл)) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Десята група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

Значення Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -(кілець A)-Q²-R⁵ незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



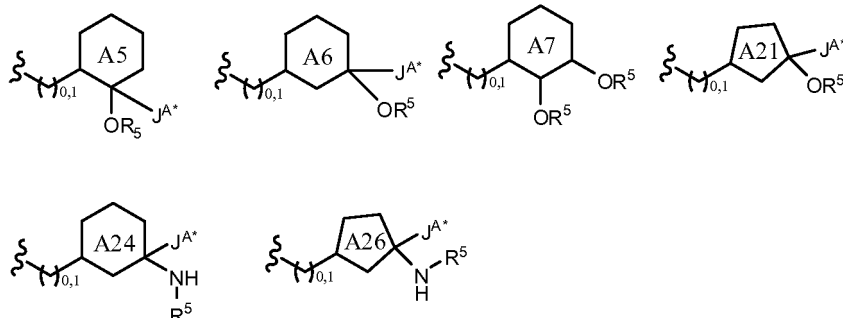
де кожне з кілець A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25 і A27 незалежно і необов'язково додатково заміщене. Придатні замісники описані вище для кільця A в першій групі змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

- 5 Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Одинадцята група змінних структурних формул (XIA) і (XIB) є наступною.

- 10 Значення Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої групи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -(кілець A)-Q²-R⁵ незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



- 15 де кожне з кілець A5-A7, A21, A24 і A26 незалежно і необов'язково додатково заміщене. Придатні замісники описані вище для кільця A в першій групі змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

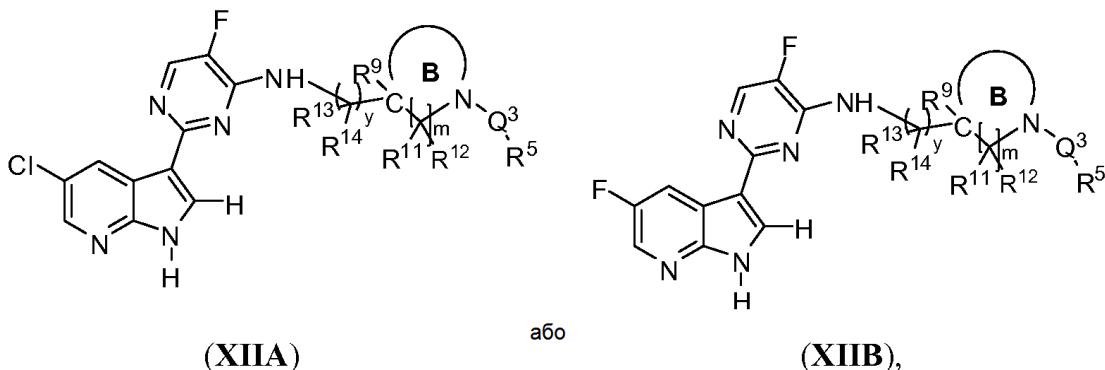
Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

- 20 У дванадцятій групі змінних структурних формул (XIA) і (XIB), значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для

першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

У тринадцятій групі змінних структурних формул (XIA) і (XIB) значення змінних, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для шістнадцятої групи змінних структурних формул (I) і (IA) або в десятій групі змінних структурних формул (II)-(V).

5 У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід стосується застосування сполуки, представлені нижче структурними формулами (XIIA) або (XIIB), або її фармацевтично прийнятної солі, за будь-яким з призначень, описаних вище:



Перша група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIВ) є наступною.

Кільце В являє собою 4-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_6 -алкілу, C_2-C_6 -алкенілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-O(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-OC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-NHC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкіл) $C(O)(C_1-C_6$ -алкілу) і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, кільце В необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4$ -алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, кільце В необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ -алкілу), $-NH(C_1-C_2$ -алкілу) $_2$, C_1-C_2 -алкілу, C_1-C_2 -галогеналкілу, C_1-C_2 -гідроксіалкілу, C_2-C_4 -алкоксіалкілу, C_1-C_2 -алкокси, C_1-C_2 -гідроксіалкокси, C_1-C_2 -галогеналкокси, C_2-C_4 -алкоксіалкокси, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу).

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

R^9 являє собою -H або $-CH_3$.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R і R' незалежно являє собою -H або C₁-C₆-алкіл.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Друга група змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) є наступною.

Значення кільця $B, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ і R^{14} , включаючи конкретні значення, ϵ , кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (XIIA) і (XII B).

Змінна y дорівнює 0 або 1.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Третя група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення кільця B, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ і у, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для другої групи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

Q³ незалежно являє собою -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Четверта група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення кільця B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ і у, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для третьої групи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

R⁵ незалежно являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу (наприклад, C₁-C₆-алкільну або C₂-C₆-алкенільну групу), необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1}; iii) C₃-C₈-неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{C1}; iv) фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1}; v) 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1}, або vi) 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1}.

Кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a, -OR^b, -SR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHCO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b і -N(CH₃)SO₂R^b.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

П'ята група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення кільця B, Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ і у, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для четвертої групи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

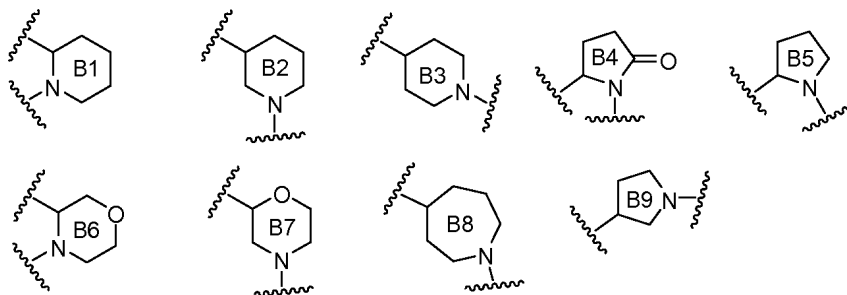
Кільце B необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Шоста група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ і у, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для п'ятої групи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

Кільце B незалежно вибране з однієї зі структур, вказаних нижче:



де кожне з кілець B1-B9 необов'язково і незалежно заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно

заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$. Зокрема, кожне з кілець В1-В9 необов'язково і незалежно заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкілу}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкокси}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкокси}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Сьома група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення кільця В, Q^3 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , і у, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для шостої групи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

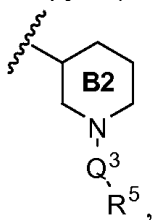
Кожний R^5 незалежно являє собою i) $-\text{H}$; ii) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-аліфатичну}$ групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-неароматичного}$ карбоциклу, фенілу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу і 5-6-членного гетероарилу; або iii) $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-неароматичний}$ карбоцикл, 4-7-членний неароматичний гетероцикл, фенільну групу або 5-6-членне гетероарильне кільце, кожне з яких необов'язково і незалежно заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $-\text{CO}_2\text{H}$; де кожна з вказаних алкільних груп в замісниках аліфатичної групи, карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарильної групи, представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$; і де кожний з вказаних карбоциклу, фенілу, гетероциклу і гетероарилу для замісників $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-аліфатичної}$ групи, представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Восьма група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення Q^3 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} і у, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої групи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

Група (кільце В)- $\text{Q}^3\text{-R}^5$ являє собою



де кільце В2 необов'язково і незалежно додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкілу}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкокси}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкокси}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Дев'ята група змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення групи (кільце В)- $\text{Q}^3\text{-R}^5$, Q^3 , R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і у, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для восьмої групи змінних

структурних формул (XIIA) і (XIIВ).

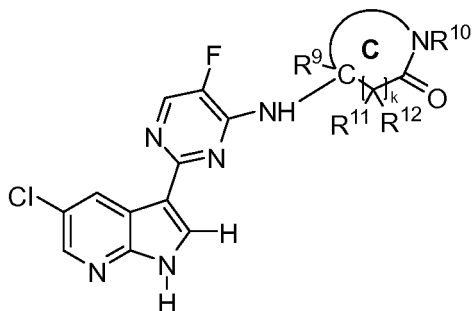
R^5 являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл; або iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл, де вказана алкільна група, представлена R^5 , необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, C_1 - C_4 -алкокси, необов'язково заміщеного C_3 - C_7 -неароматичного карбоциклу і необов'язково заміщеного 4-7-членного неароматичного гетероциклу. Кожний з вказаних карбоциклів і гетероциклів, які представлені R^5 і належать до замісників C_1 - C_6 -алкільної групи, представлена R^5 , незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-C(O)O(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $-CO_2H$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIВ), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

У десятій групі змінних структурних формул (XIIA) і (XIIВ), значення змінних, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

У одинадцятій групі змінних структурних формул (XIIA) і (XIIВ), значення змінних, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для шістнадцятої групи змінних структурних формул (I) і (IA) або для десятої групи змінних структурних формул (II)-(V).

У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід загалом стосується застосування сполук, представлених структурною формулою (XIII) нижче, або їх фармацевтично прийнятних солей, за будь-яким з призначень, описаних вище:



(XIII).

Перша група змінних структурної формули (XIII) є наступною.

Кільце С являє собою 5-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, кільце С необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, кільце С необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано,

гідрокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкілу}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкокси}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкокси}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$.

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою $-\text{H}$ або $-\text{CH}_3$ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

R^9 являє собою $-\text{H}$ або $-\text{CH}_3$.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою $-\text{H}$ або $-\text{CH}_3$.

Кожний R і R' незалежно являє собою $-\text{H}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$.

Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Друга група змінних структурної формули (XIII) є наступною.

Значення кільця C , R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} і R^{12} , включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурної формули (XIII).

R^{10} являє собою $-\text{H}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$.

Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Третя група змінних структурної формули (XIII) є наступною.

Значення R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} , включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурної формули (XIII).

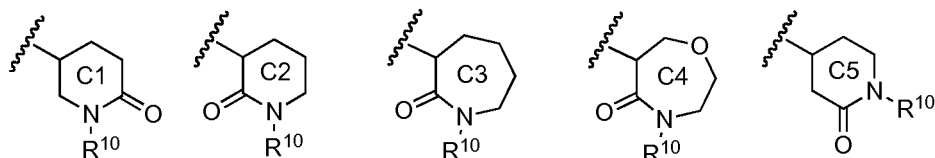
Кільце C являє собою 5-7-членну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково додатково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$.

Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Четверта група змінних структурної формули (XIII) є наступною.

Значення R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} , включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для другої групи змінних структурної формули (XIII).

Кільце C незалежно вибране з:

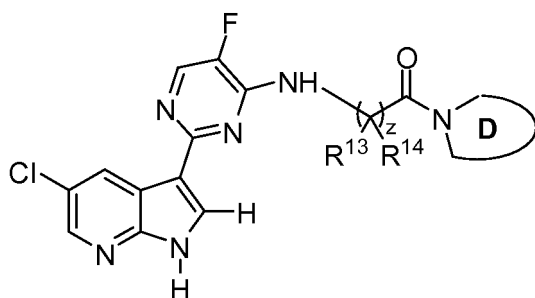


де кожне з кілець C1-C5 є необов'язково і незалежно заміщеним. Придатні замісники описані вище для кільця C для першої групи змінних структурної формули (XIV).

Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

У п'ятій групі змінних структурної формули (XIII), значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід загалом стосується застосування сполук, представлених нижче структурною формулою (XIV), або їх фармацевтично прийнятних солей, по будь-якому із застосувань, описаних вище:



(XIV).

Перша група змінних структурної формули (XIV) є наступною.

Кільце D являє собою 4-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -O(C₁-C₆-алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-алкілу), -C(O)N(C₁-C₆-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₆-алкілу), -OC(O)(C₁-C₆-алкілу), -NHC(O)(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкіл)C(O)(C₁-C₆-алкілу) і -CO₂R^b; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Зокрема, кільце D необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Зокрема, кільце D необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₂-алкілу), -NH(C₁-C₂-алкілу)₂, C₁-C₂-алкілу, C₁-C₂-галогеналкілу, C₁-C₂-гідроксіалкілу, C₂-C₄-алкоксіалкілу, C₁-C₂-алкокси, C₁-C₂-гідроксіалкокси, C₁-C₂-галогеналкокси, C₂-C₄-алкоксіалкокси, -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу).

R⁶ і R⁷, кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний з R і R', незалежно, являє собою -H або C₁-C₆-алкіл.

Значення інших змінних структурної формули (XIV), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Друга група змінних структурної формули (XIV) є наступною.

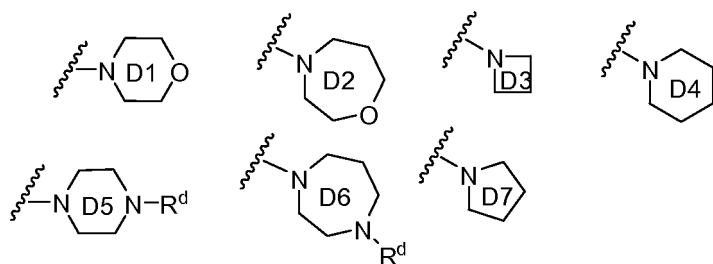
Значення кільця D, R, R', R⁶, R⁷, R¹³ і R¹⁴, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурної формули (XIV).

Значення z дорівнює 1.

Значення інших змінних структурної формули (XIV), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

Третя група змінних структурної формули (XIV) є наступною.

Значення z, R, R', R⁶, R⁷, R¹³ і R¹⁴, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для другої групи змінних структурної формули (XIV). Кільце D незалежно вибране з групи, що включає:



де кожне з кілець D1-D7 є необов'язково і незалежно заміщеним. Придатні замісники описані вище для кільця D в першій групі змінних структурної формули (XIV).

Кожний R^d незалежно являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл або $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, де кожна з вказаних алکیلних груп є необов'язково і незалежно заміщеною однією або декількома групами, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, кожний R^d незалежно являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково і незалежно заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурної формули (XIV), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

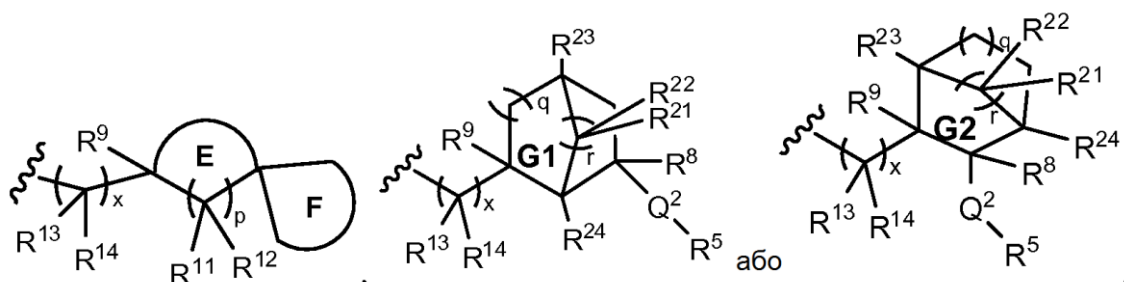
У четвертій групі змінних структурної формули (XIV), значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (I) і (IA).

У іншому варіанті здійснення винаходу сполуки структурних формул (I)-(IV) і (XI)-(XIV) і їх фармацевтично прийнятні солі, незалежно, описані вище; і, за умови, якщо прийнятно, коли Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 не є ні -H, ні незаміщеною C_1 - C_6 -аліфатичною групою. Зокрема, коли Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 являє собою заміщену C_1 - C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл і необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. Зокрема, C_1 - C_6 -аліфатична група, представлена R^5 , є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з: необов'язково заміщеного C_3 - C_8 -неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи, необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRCO_2R^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^bR^c$; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{Df} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки структурних формул (IA)-(IV) і (XI)-(XIV) і їх фармацевтично прийнятні солі, незалежно, описані вище; і, за умови, якщо прийнятно, коли Q^2 являє собою зв'язок, тоді R^5 не є ні -H, ні C_1 - C_6 -аліфатичною групою; і, за умови, що, якщо Q^3 являє собою зв'язок, тоді R^5 не є ні -H, ні C_1 - C_6 -аліфатичною групою. Зокрема, коли Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, являють собою зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. Зокрема, коли Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, являють собою зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл або необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де кожна із змінних формули незалежно описана вище; і де:

R^4 являє собою:



Кільце Е являє собою C_4 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Кільце F являє собою 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1} .

Кожне з кілець G1 і G2 незалежно являє собою 5-10-членний неароматичний місточковий карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Q^2 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'- або $-(CR^6R^7)_p-Y^1$.

R^5 являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл; або iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичний гетероцикл. Алкільна група, представлена R^5 , необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу), C_1 - C_4 -алкокси, необов'язково заміщеного C_3 - C_7 -неароматичного карбоциклу і необов'язково заміщеного 4-7-членного неароматичного гетероциклу; де кожний з вказаних карбоциклів і гетероциклів, які представлені R^5 і належать до замісників C_1 - C_6 -алкільної групи, представлені R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -O(C_1 - C_4 -алкілу), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -C(O)O(C_1 - C_4 -алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Кожний з R^8 і R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксialкіл, C_2 - C_4 -алкоксialкіл, -O(C_1 - C_4 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкіл) або -N(C_1 - C_4 -алкіл)₂.

R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксialкокси і C_2 - C_6 -алкоксialкокси; або, необов'язково, R^{13} і R^{14} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами.

R^{21} , R^{22} , R^{23} і R^{24} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксialкокси і C_2 - C_6 -алкоксialкокси.

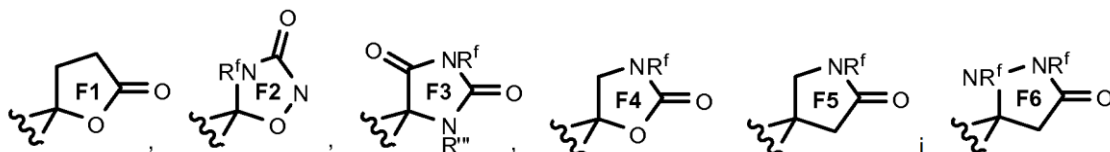
p і q, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2.

x дорівнює 0, 1 або 2.

r дорівнює 1 або 2.

Значення інших змінних структурної формули (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої з від першої до п'ятнадцятої груп змінних структурної формули (I).

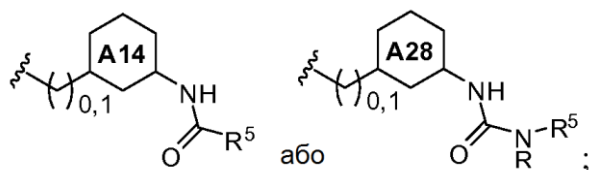
У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки, представлені структурною формулою (I), або їх фармацевтично прийнятні солі незалежно описані вище в попередній частині; і кільце F вибране з будь-яких кілець F1-F6:



кожне з кілець F1-F6 необов'язково і незалежно заміщене; і

кожний R^f незалежно являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки, представлені структурною формулою (XIA) або (XIB), або їх фармацевтично прийнятні солі мають значення, описані вище; і група $-[C(R^{13}R^{14})]_x$ - (кілець A)- Q^2 - R^5 незалежно являє собою:



де

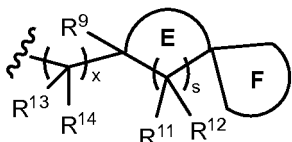
кожне з кілець A14 і A28 необов'язково і незалежно додатково заміщене; і

значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої з від першої до одинадцятої груп змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки, представлені структурною формулою (XIA) або (XIB), або їх фармацевтично прийнятні солі незалежно описані вище в попередній частині; і R^5 являє собою необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл або необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичним гетероцикл. Зокрема, R^5 являє собою необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичним гетероцикл.

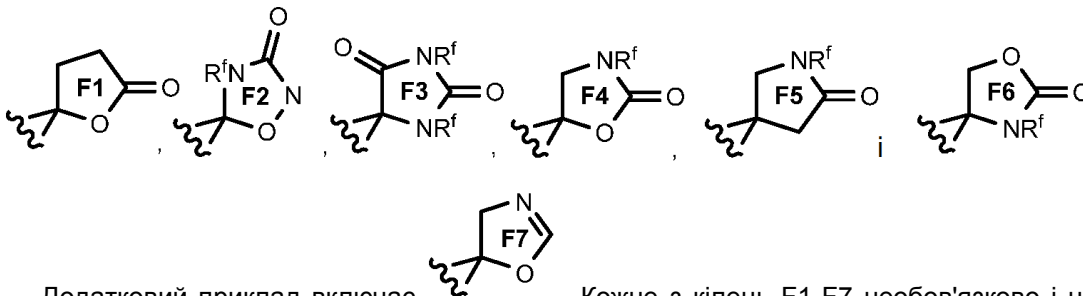
У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де:

R^4 являє собою:



Кілець E являє собою C_4 - C_{10} -неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Кілець F являє собою 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1} . Конкретні приклади кільця F включають:



Додатковий приклад включає . Кожне з кілець F1-F7 необов'язково і незалежно заміщене. Приклади замісників кільця F (включаючи кільця F1-F7) включають галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси і C_1 - C_4 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C_1 - C_4 -алкілу).

R^f незалежно являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково і незалежно заміщений одним

або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси.

5 R⁹ незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-ціаноалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₁-C₆-аміноалкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₁-C₆-карбоксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси або C₂-C₆-алкоксіалкокси.

10 R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси.

Необов'язково, R¹³ і R¹⁴, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами.

15 s дорівнює 0, 1 або 2.

x дорівнює 0, 1 або 2.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої з груп змінних структурних формул (IA) і (I).

20 У ще одному варіанті здійснення винаходу, сполуки представлені структурною формулою (I) або (IA) або їх фармацевтично прийнятними солями, де:

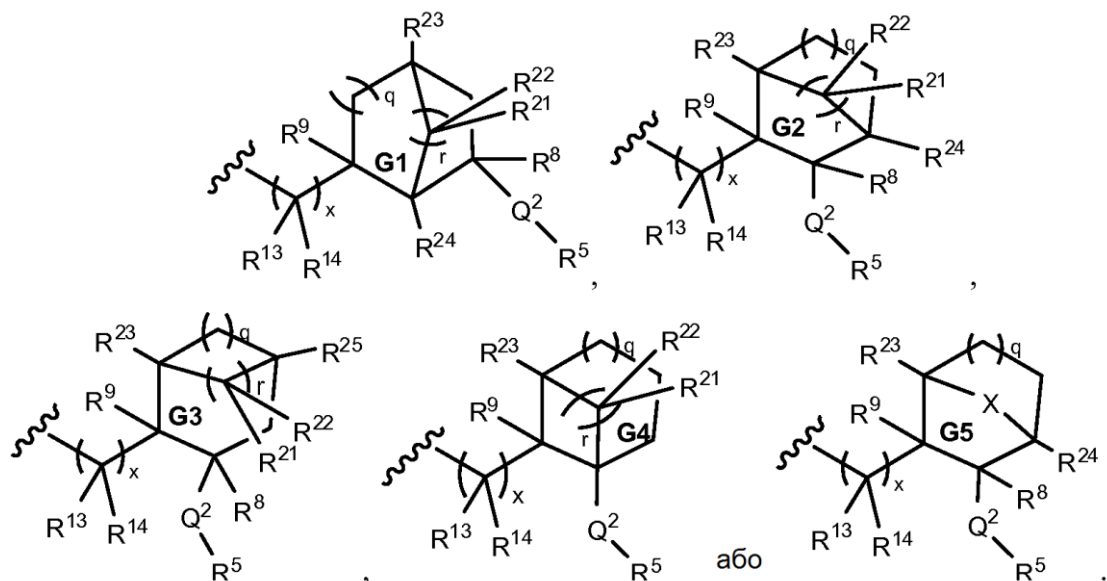
кільце E являє собою C₄-C₈-неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A.

R⁹ незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

25 Інші змінні, кожна і незалежно, мають значення, описані в попередній частині.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де:

R⁴ являє собою:



30 Кожне з кілець G1-G4 незалежно являє собою 5-10-членне неароматичне містчове кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками J^A.

Кільце G5 являє собою 5-10-членне неароматичне містчове кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками J^B.

X являє собою -O-, -S- або -NR^q-.

35 R⁸ і R⁹, кожний незалежно, являють собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-ціаноалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₁-C₆-аміноалкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₁-C₆-карбоксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси або C₂-C₆-алкоксіалкокси.

40 R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси.

Необов'язково, R^{13} і R^{14} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами.

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно
5
вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси. Зокрема, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома
10
замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -O(C_1 - C_6 -алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_1 - C_6 -алкілу), -C(O)N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_6 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_6 -алкілу), -NHC(O)(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкіл)C(O)(C_1 - C_6 -алкілу).

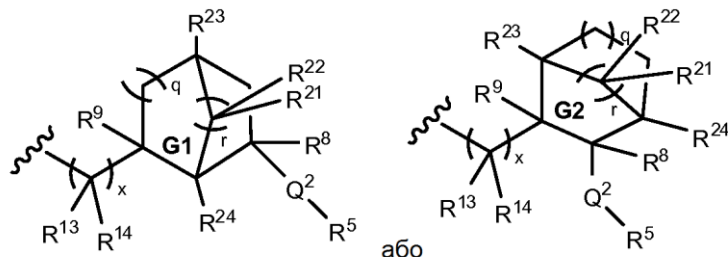
R^9 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси,
15
аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси.

q дорівнює 0, 1 або 2; x дорівнює 0, 1 або 2; і r дорівнює 1 або 2.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою
20
(IA) або (I) їх фармацевтично прийнятними солями, де:

R^4 являє собою:



де кільця G1 і G2 являють собою, кожне і незалежно, 5-10-членне неароматичне місточкове
25
кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками J^A .

Кожний з R^8 і R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксіалкіл, C_2 - C_4 -алкоксіалкіл, -O(C_1 - C_4 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкіл) або -N(C_1 - C_4 -алкіл)₂.

R^{21} , R^{22} , R^{23} і R^{24} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH або C_1 - C_6 -алкіл,
30
необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси.

Q^2 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-,
35
-C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Альтернативно, Q^2 незалежно являє собою -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -CO₂SO₂-, -P(O)₂O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Альтернативно, Q^2 незалежно являє собою -O- або -CO₂-.

У деяких варіантах здійснення винаходу кільця E і G (включаючи G1-G5) необов'язково і
40
незалежно заміщені ще одним або декількома замісниками J^A (для карбоциклу) або J^B (для гетероциклу), де кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -NCO і Q^1 -R⁵, і де

Q^1 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-,
45
-C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-, і Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'- або -NRSO₂NR'-.
50
Альтернативно, Q^1 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-, і Y¹ незалежно являє собою -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-.

У ще одному варіанті здійснення винаходу Q^1 і Y¹, кожний незалежно, мають значення,

описані вище в попередній частині опису, і

R^5 незалежно являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{C1} ; iv) фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; v) 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} , або vi) 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1} ; і

кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a , -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHCO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b і -N(CH₃)SO₂R^b.

У деяких окремих випадках варіантів здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I), де:

R^1 являє собою -H.

R^2 являє собою -H, -CH₃, -CH₂OH, або -NH₂. Зокрема, R^2 являє собою -H або -CH₂OH.

R^3 являє собою -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -галогеналкіл. Альтернативно, R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^1 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^2 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C_1 - C_4 -алкілу).

Z^3 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C_1 - C_4 -алкілу).

R^5 являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл; iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; v) необов'язково заміщену фенільну групу; vi) необов'язково заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичним гетероцикл; і

вказана алкільна група, представлена R^5 , необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу), C_1 - C_4 -алкокси, -NRCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CONR(C_1 - C_4 -алкілу), -NRCO₂(C_1 - C_4 -алкілу), C_3 - C_7 -неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} , 4-7-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ; і фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ; і

де кожний з вказаних карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарилу, представлених R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -O(C_1 - C_4 -алкілу), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -C(O)O(C_1 - C_4 -алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Інші змінні, включаючи R^4 , який включений в спірокільце, представлене кільцями E і F, або містчкове кільце, представлене кільцями G1-G5, кожна і незалежно, мають значення, описані в попередніх чотирьох варіантах здійснення винаходу.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I), де значення змінних, кожне і незалежно, описані в попередньому варіанті здійснення винаходу, за винятком наступних:

Z^2 являє собою -H;

Z^3 являє собою -H;

R^5 незалежно являє собою: i) -H або ii) C_1 - C_6 -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -O(C_1 - C_4 -алкілу), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -C(O)O(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, C_3 - C_8 -неароматичного карбоциклу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу;

де кожна з вказаних алкільних груп, що належать до замісників C_1 - C_6 -алкільної групи,

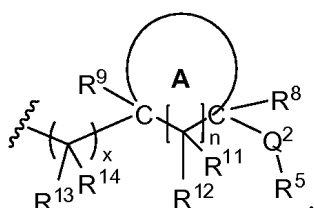
представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$; і

5 де кожний з вказаних карбоциклу, фенілу, гетероциклу і гетероарилу, що належать до замісників $C_1-C_6\text{-алкільної}$ групи, представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_4\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$.

10 У ще одному варіанті здійснення винаходу кожне з кілець E, G1-G5 незалежно і необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$. Зокрема, кожне з кілець E, G1-G5 незалежно і необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$ і $C_1-C_4\text{-алкілу}$, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$.

25 У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де:

R^4 являє собою:



30 Кільце A являє собою неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^8 необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^9 необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^{11} необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, де кожний з вказаних карбоциклів незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A і де кожний карбоцикл незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B .

35 R^1 являє собою -H.

R^2 являє собою -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ або $-NH_2$. Зокрема, R^2 являє собою -H або $-CH_2OH$.

R^3 являє собою -H, -F, -Cl, $C_1-C_4\text{-алкіл}$ (наприклад, $-CH_3$ або $-C_2H_5$) або $C_1-C_4\text{-галогеналкіл}$ (наприклад, $-CF_3$). Альтернативно, R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^1 являє собою -H, -F або -Cl.

40 Z^2 являє собою -H або $C_1-C_6\text{-алкіл}$, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$.

45 Z^3 являє собою -H або $C_1-C_6\text{-алкіл}$, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$.

Q^2 незалежно являє собою $-O-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ або $-(CR^6R^7)_p-Y^1$.

50 Y^1 являє собою $-O-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ або $-CO_2SO_2-$.

R^5 являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену $C_1-C_6\text{-алкільну}$ групу; iii) необов'язково заміщений $C_3-C_7\text{-неароматичний}$ карбоцикл; iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; v) необов'язково заміщену фенільну групу; vi) необов'язково заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до

якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичним гетероцикл; і

вказана алкільна група, представлена R^5 , необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, - $OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - CO_2H , - $CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$, - $NRCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $CONR(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $NRCO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $C_3-C_7\text{-неароматичного карбоциклу}$, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} , 4-7-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ; і фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ;

де кожний з вказаних карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарила, представлених R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_4\text{-алкілу}$, - $O(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, - $C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $OC(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $C(O)O(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і - CO_2H , де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, - $OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - CO_2H , - $CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$.

Кожний з R^8 і R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, $C_1-C_4\text{-алкіл}$, $C_1-C_4\text{-галогеналкіл}$, $C_1-C_4\text{-гідроксialкіл}$, $C_2-C_4\text{-алкоксialкіл}$, - $O(C_1-C_4\text{-алкіл})$, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4\text{-алкіл})$ або - $N(C_1-C_4\text{-алкіл})_2$.

R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген або $C_1-C_6\text{-алкіл}$, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси і $C_1-C_6\text{-алкокси}$.

Кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, - NH_2 , - $NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, - $N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, - $O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, - $C(O)NH_2$, - $C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, - $C(O)N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, - $C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, - $OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, - $NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, - $N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і - CO_2R^5 ; де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, - $OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - $CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, - CO_2H , - $CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$.

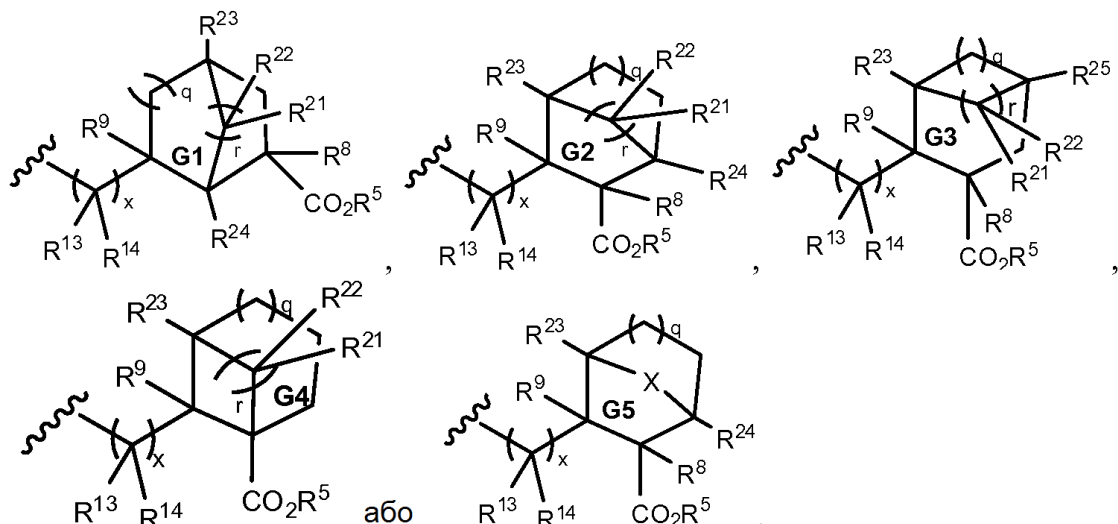
n дорівнює 0 або 1.

x дорівнює 0 або 1.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де

R^4 являє собою:



Кожне з кілець G1-G4 незалежно являє собою 5-10-членний неароматичний місточковий карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A , і кільце G5 являє собою 5-10-членний неароматичний місточковий гетероцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^B .

X являє собою -O-, -S- або - NR^q -.

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, $C_1-C_6\text{-алкокси}$ або

C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C₁-C₆-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -O(C₁-C₆-алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-алкілу), -C(O)N(C₁-C₆-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₆-алкілу), -OC(O)(C₁-C₆-алкілу), -NHC(O)(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкіл)C(O)(C₁-C₆-алкілу).

R⁹ являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси.

q дорівнює 0, 1 або 2.

r дорівнює 1 або 2.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як розкрито вище в попередній частині опису.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де змінні є, кожна і незалежно, такими, як розкрито вище в попередній частині опису, за винятком тих, які описані нижче.

R¹ являє собою -H.

R² являє собою -H.

R³ являє собою -H, -F, -Cl, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл. Альтернативно, R³ являє собою -H, -F або -Cl.

Z¹ являє собою -H, -F або -Cl.

Z² являє собою -H.

Z³ являє собою -H.

X являє собою -O-.

R⁵ являє собою -H, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл або необов'язково заміщений феніл.

Кожний R⁸ незалежно являє собою -H, галоген, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл або -O(C₁-C₄-алкіл).

Кожний з R⁹, R¹³ і R¹⁴ незалежно являє собою -H або C₁-C₄-алкіл.

R²¹, R²², R²³, R²⁴ і R²⁵, кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C₁-C₆-алкокси або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁-C₆-алкілу і -O(C₁-C₆-алкілу). Зокрема, R²¹, R²², R²³, R²⁴ і R²⁵, кожний незалежно, являють собою -H, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл.

Кожне з кілець G1-G5 незалежно і необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -O(C₁-C₆-алкілу), C₁-C₄-алкілу, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси і C₁-C₄-алкокси.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I)-(V) (в даному описі відсилання до структурних формул (I)-(IV) включають структурні формули (I), (IA), (II), (III), (IV), (V) і (VI)) і (XIA)-(XIV) (в даному описі відсилання до структурних формул (XIA)-(XIV) включають структурні формули (XIA), (XIB), (XIIA), (XIIB), (XIII) і (XIV)), де значення змінних, що стосуються їх, є незалежно описаними вище в будь-якому з варіантів здійснення винаходу, за винятком випадку, коли R³ являє собою C₁-C₆-алкіл, такий як метил або етил.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV), де значення змінних, що стосуються їх, є незалежно описаними вище в будь-якому з варіантів здійснення винаходу, за винятком випадку, коли x дорівнює 0.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I), (IA), (II), (VI), (XIA) і (XIB), де значення змінних, що стосуються їх, є незалежно описаними вище в будь-якому з варіантів здійснення винаходу, за винятком випадку, коли кільце A є місточковим.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I), (IA), (II), (VI), (XIA) і (XIB), де значення змінних, що стосуються їх, є незалежно описаними вище в будь-якому з варіантів здійснення винаходу, за винятком випадку, коли Q² незалежно являє собою -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-; або, альтернативно, Q² незалежно являє собою -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -

$\text{SO}_2\text{N(R)-}$, $\text{-NRSO}_2\text{NR-}$, -P(O)(OR)O- , $\text{-OP(O)(OR}^a\text{)O-}$, $\text{-P(O)}_2\text{O-}$, $\text{-CO}_2\text{SO}_2\text{-}$ або $\text{-(CR}^6\text{R}^7\text{)}_p\text{-Y}^1\text{-}$.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV), де значення змінних, що стосуються них, є незалежно описаними вище в будь-якому з варіантів здійснення винаходу, за винятком випадку, коли, якщо Q^2 являє собою -O- або -NR-, тоді кільце А додатково заміщене J^A , відмінним від -H; і, за умови, що, якщо Q^3 являє собою -C(O)-, тоді R^5 являє собою заміщену $\text{C}_1\text{-C}_6$ -аліфатичну групу; необов'язково заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8$ -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. У конкретному варіанті здійснення винаходу, коли Q^2 являє собою -O- або -NR-, тоді кільце А додатково заміщене J^A , відмінним від -H, в гемінальному положенні відносно $\text{-Q}^2\text{R}^5$.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується застосування будь-якої сполуки, вибраної із сполук, показаних на фіг. 3, 4, 5, 6, 7 і 8, або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з призначень, описаних вище.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV), і змінні, кожна незалежно, є такими, які вказані для сполук на фіг. 1-8.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполук, описаних в будь-якому з варіантів здійснення, включаючи різні групи змінних структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV), описаних вище, або їх фармацевтично прийнятних солей за будь-яким з призначень, описаних вище, за умови, що, коли R^3 являє собою -Cl, Z^1 являє собою -F і Z^2 являє собою -H, тоді R^4 не є 2-NH₂-циклогексил.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки, описані в цьому документі, або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані для зниження вірусного титру в біологічному зразку (наприклад, інфікованій клітинній культурі) або у людини (наприклад, легеневого вірусного титру у пацієнта).

Використовувані в цьому документі терміни "стан, зумовлений вірусом грипу", "інфекція - грип" або "грип" використовуються взаємозамінно для позначення захворювання, викликаного інфекцією вірусу грипу.

Грип являє собою інфекційне захворювання, яке уражує птахів і ссавців, викликане вірусами грипу. Віруси грипу являють собою РНК-вмісні віруси сімейства ортоміксовірусів, які включають п'ять родів: вірус грипу А, вірус грипу В, вірус грипу С, ізавірус і тогатовірус. Рід вірусу грипу А має один різновид - вірус грипу А, який може поділятися на різні серотипи, виходячи з відповіді антитіла на ці віруси: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 і H10N7. Рід вірусу грипу В має один різновид - вірус грипу В. Грип В майже виключно інфікує людей і менш поширений, ніж грип А. Рід вірусу грипу С має один різновид - вірус грипу С, який інфікує людей і свиней і може викликати важке захворювання і локальні епідемії. Проте, вірус грипу С менш поширений, ніж інші типи, і звичайно, як представляється, викликає легке захворювання у дітей.

У деяких варіантах здійснення винаходу грип або віруси грипу асоційовані з вірусом грипу А або В. В деяких варіантах здійснення винаходу грип або віруси грипу асоційовані з вірусом грипу А. В деяких конкретних варіантах здійснення винаходу вірусом грипу А є H1N1, H2N2, H3N2 або H5N1.

У людини звичайними симптомами грипу є озноб, жар, фарингіт, м'язові болі, сильний головний біль, кашель, млявість і загальний дискомфорт. У більш серйозних випадках грип викликає пневмонію, яка може привести до смерті, особливо у маленьких дітей і людей похилого віку. Хоч його часто плутають з простудою, грип являє собою більш серйозне захворювання і викликається різними типами вірусу. Грип може викликати нудоту і блювання, особливо у дітей, але ці симптоми більш типові для непов'язаного з грипом гастроентериту, який іноді називають "шлунковим грипом" або "24-годинним грипом".

Симптоми грипу можуть початися раптово протягом одного-двох днів після інфікування. Звичайно першими симптомами є озноб або відчуття холоду, однак при інфікуванні також звичайно на початку виникає підвищення температури тіла в межах 38-39 °C (приблизно 100-103 °F). Багато які люди настільки хворі, що вони не підіймаються з ліжка протягом декількох днів, відчуваючи біль у всьому організмі, найбільш сильний в спині і ногах. Симптоми грипу можуть включати болі в організмі, зокрема в суглобах і горлі, сильне відчуття холоду і підвищення температури, стомлення, головний біль, подразнені сльозоточиві очі, почервоніння очей, шкірного покриву (особливо обличчя), порожнини рота, горла і носа, біль в животі (у дітей з грипом В). Симптоми грипу є неспецифічними, перекриваючись багатьма патогенами (подібними до грипу захворюваннями). Звичайно для підтвердження діагнозу необхідні дані лабораторних досліджень.

Терміни "захворювання", "розлад" і "стан" можуть в цьому документі бути використані взаємозамінно і стосуються медичного або патологічного стану, опосередкованого вірусом грипу.

Використовувані в цьому документі терміни "суб'єкт" і "пацієнт" застосовуються взаємозамінно. Терміни "суб'єкт" і "пацієнт" стосуються тварини (наприклад, птахів, таким як курка, перепел або індичка, або ссавців), зокрема "ссавця" включаючи неприматів (наприклад, корів, свиней, коней, овець, кроликів, морських свинок, щурів, кішок, собак, мишей) і приматів (наприклад, мавп, шимпанзе і людини), і більш конкретно людини. У одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою тварину, що не належить до людського роду, таку як сільськогосподарська тварина (наприклад, кінь, корова, свиня або вівця) або домашня тварина (наприклад, собака, кішка, морська свинка або кролик). У переважному варіанті здійснення суб'єкт являє собою "людину".

Використовуваний в цьому документі термін "біологічний зразок" включає, без обмеження, клітинні культури або їх екстракти; матеріал біопсії, одержаний від ссавця, або його екстракти; і кров, слину, сечу, кал, сперму, слизи або інші рідини організму або їх екстракти.

Використовуваний в цьому документі вираз "множинність зараження" або "МОІ" означає співвідношення інфекційних агентів (наприклад, фаг або вірус) до інфекційних мішеней (наприклад, клітина). Наприклад, у випадку групи клітин, заражених частинками вірусної інфекції, множинність зараження або МОІ являє собою співвідношення, визначене числом частинок вірусної інфекції, що знаходяться в клітині, ділене на число клітин-мішеней, присутніх в цій клітині.

Використовуваний в цьому документі термін "інгібування реплікації вірусів грипу" включає як зниження кількості вірусних реплікацій (наприклад, зниження щонайменше на 10 %), так і повне пригнічення вірусних реплікацій (тобто 100 % зниження кількості вірусних реплікацій). У деяких варіантах здійснення реплікація вірусів грипу інгібується щонайменше на 50 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 % або щонайменше на 95 %.

Реплікація вірусу грипу може бути визначена будь-яким придатним методом, добре відомим в даній галузі. Наприклад, може бути визначений титр вірусу грипу в біологічному зразку (наприклад, інфікованій клітинній культурі) або у людини (наприклад, титр вірусу в легенях у пацієнта). Більш конкретно, для досліджень з використанням клітин в кожному випадку клітини культивують *in vitro*, вірус додають до культури в присутності або за відсутності випробуваної речовини і після відповідного періоду часу визначають вірусозалежну критичну точку. Для типових досліджень можуть бути використані клітини Madin-Darby canine kidney (MDCK) і штам грипу, адаптований до стандартної тканинної культури, A/Puerto Rico/8/34. Перший тип дослідження клітин, який може бути використаний у винаході, оснований на загибелі інфікованих клітин-мішеней, процес, званий цитопатичним ефектом (CPE), де вірусна інфекція викликає екстракцію ресурсів клітини і можливі лізиси клітини. У першому типі дослідження клітин інфікують невелику фракцію клітин в ямках титраційного мікропланшета (звичайно 1/10-1/1000), вірусу дозволяють пройти декілька циклів реплікації протягом 48-72 годин, потім визначають кількість загиблих клітин, оцінюючи зниження в клітинному вмісті АТР в порівнянні з незараженим контролем. Другий тип дослідження клітин, який може бути використаний у винаході, оснований на множенні вірусоспецифічних РНК-молекул в інфікованих клітинах, використовуючи рівні РНК, які безпосередньо вимірюють, застосовуючи метод розгалуженої ДНК-гібридизації (bDNA). У другому типі клітинних досліджень невелику кількість клітин спочатку інфікують в ямках титраційного мікропланшета, вірус залишають реплікуватися в інфікованих клітинах і поширюватися в додаткові ряди клітин, потім клітини лізуються, і визначають клітини, що містять РНК вірусів. Це дослідження зупиняють передчасно, звичайно через 18-36 годин, в той час як всі клітини-мішені всі ще життєздатні. Вірусну РНК кількісно аналізують шляхом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами, що покривають поверхню ямок планшета для досліджень, з подальшим посиленням сигналу шляхом гібридизації з додатковими зондами, пов'язаними з репортерним ферментом.

Використовуваний в цьому документі "титр вірусу (або титр)" являє собою показник вірусної концентрації. При встановленні титру можна використовувати послідовне розведення з одержанням з аналітичної процедури приблизних кількісних даних, які по суті оцінюються тільки як позитивні або негативні. Титр відповідає найбільшому коефіцієнту розведення, який все ще приводить до показань з позитивним знаком; наприклад позитивні показання в перших 8 послідовних подвійних розчиненнях переводить на титр 1:256. Конкретним прикладом є вірусний титр. Для встановлення титру необхідно виконати декілька розведень, наприклад 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , ..., 10^{-8} . Найнижча концентрація вірусу, при якій все ще інфікуються клітини, є титром

вірусу.

Використовувані в цьому документі терміни "лікування" і "лікувати" стосуються як терапевтичного, так і профілактичного лікування. Наприклад, терапевтичне лікування включає зменшення або ослаблення розвитку, тяжкості і/або тривалості станів, опосередкованих вірусами грипу, або поліпшення одного або декількох симптомів (зокрема, одного або декількох видимих симптомів) станів, опосередкованих вірусами грипу, одержаних внаслідок введення одного або декількох терапевтичних засобів (наприклад, одного або декількох терапевтичних засобів, таких як сполука або композиція за винаходом). У конкретних варіантах здійснення, терапевтичне лікування включає поліпшення щонайменше одного вимірюваного фізичного параметра стану, зумовленого вірусом грипу. У інших варіантах здійснення терапевтичне лікування включає пригнічення розвитку стану, опосередкованого вірусом грипу, або фізично, наприклад шляхом стабілізації видимого симптому, або фізіологічно, наприклад стабілізацією фізичного параметра, або обома. У інших варіантах здійснення терапевтичне лікування включає скорочення або стабілізацію інфекцій, опосередкованих вірусом грипу. Протівірусні препарати можуть застосовуватися групою людей, що піддаються лікуванню, які вже хворіють грипом, для зменшення тяжкості симптомів і скорочення кількості днів, протягом яких вони хворі.

Термін "хіміотерапія" стосується застосування лікарських препаратів, наприклад низькомолекулярних препаратів (не "вакцин"), для лікування розладу або захворювання.

Використовувані в цьому документі терміни "профілактика" або "профілактичне застосування" і "профілактичне лікування" стосуються будь-якої медичної або санітарної процедури, мета якої полягає в тому, щоб запобігти захворюванню, а не лікувати або піддавати терапії. Використовувані в цьому документі терміни "запобігати", "запобігання" і "який запобігає" стосуються зниження ризику набуття або розвитку даного стану, або зниження або усунення рецидиву або вказаного стану у суб'єкта, який не є хворим, але який був біля або може знаходитися біля хворої людини. Термін "хіміопротифілактика" стосується застосування лікарських препаратів, наприклад низькомолекулярних препаратів (не "вакцин"), для профілактики розладу або захворювання.

Використовуваний в цьому документі термін "профілактичне застосування" стосується застосування в ситуаціях, в яких був виявлений спалах епідемії, для запобігання контактній інфекції або поширення інфекції в місцях, де велика кількість людей, які мають високий ризик набуття серйозних ускладнень грипу, знаходиться в близькому контакті (наприклад, в лікарняній палаті, дитячому саду, в'язниці, притулку для людей похилого віку і т. д.). Це також включає застосування серед групи людей, які потребують захисту від грипу, але які або не одержують захисту після щеплення (наприклад, через слабку імунну систему), або у випадку, коли вакцина недоступна їм, або коли вони не можуть одержати вакцину через побічні ефекти. Вказаний термін включає також застосування протягом двох тижнів після щеплення, оскільки протягом цього часу вакцина все ще неефективна. Профілактичне застосування може також включати вплив на людину, яка не хвора грипом або не має високого ризику набуття ускладнень, для зниження імовірності інфікування грипом і передачі його людині, що має високий ризик захворювання і знаходиться в тісному контакті з ним (наприклад, працівники системи охорони здоров'я, персонал притулків для людей похилого віку і т. д.).

Відповідно до визначення американського CDC (Центр по контролю і профілактиці захворювань) "спалах" грипу визначається як раптове посилення гострого гарячкового захворювання дихальних шляхів (AFRI), що відбувається протягом 48-72 годин в групі людей, які знаходяться в безпосередній близькості один від одного (наприклад, в одній установі, що надає можливість мешкання і одержання послуг по догляду, в одній сім'ї і т. д.), понад нормальну фонову величину або коли будь-яка людина в групі людей має позитивний результат на грип. Один випадок підтвердженого грипу будь-яким методом тестування розглядається як спалах епідемії.

"Кластер" визначається як група з трьох або більше випадків AFRI, що відбуваються протягом 48-72 годин в групі людей, які знаходяться в безпосередній близькості один від одного (наприклад, в одній установі, що надає можливість мешкання і одержання послуг по догляду, в одній сім'ї і т. д.).

Використовувані в цьому документі терміни "індексний випадок", "первинний випадок" або "нульовий пацієнт" означають першого пацієнта в популяційній групі епідеміологічного дослідження. У більшості випадків при застосуванні відносно таких пацієнтів в епідеміологічних дослідженнях термін не друкується із великої букви. Коли термін використовують для звернення до конкретної людини, то замість імені цієї людини в звіті про певне дослідження термін застосовують із великої букви, наприклад Нульовий пацієнт. Часто вчені шукають індексний випадок, щоб визначити, яким чином хвороба поширюється і яка місткість хвороби між

спалахами епідемії. Потрібно врахувати, що індексний випадок є першим пацієнтом, який вказує на присутність спалаху епідемії. Більш ранні випадки можуть бути знайдені і помічені первинно, вторинно, третинно і т. д.

У одному варіанті здійснення способи за винаходом є профілактичною або "попереджувальною" мірою для пацієнта, зокрема для людини, що має схильність до ускладнень внаслідок інфікування вірусом грипу. Використовуваний в цьому документі термін "попереджувальний", як, наприклад, "попереджувальне застосування", "попереджувальне" і т. д., стосується профілактичного застосування в ситуаціях, в яких був підтверджений "індексний випадок" або "спалах епідемії", для запобігання поширенню інфекції у іншій частині співтовариства або групи населення.

У іншому варіанті здійснення способи за винаходом застосовують як "попереджувальну" міру для членів співтовариства або групи населення, зокрема людей, для запобігання поширенню інфекції.

Використовуваний в цьому документі термін "ефективна кількість" стосується кількості, достатньої для викликання бажаної біологічної відповіді. У даному винаході бажана біологічна відповідь повинна пригнічувати реплікацію вірусу грипу, зменшувати кількість вірусів грипу або зменшувати або ослаблювати тяжкість, тривалість, розвиток або початок інфекції вірусами грипу, запобігати поширенню інфекції вірусами грипу, запобігати рецидиву, розвитку, початку або розвитку симптому, пов'язаного з інфекцією вірусами грипу, або посилювати або поліпшувати профілактичний або терапевтичний ефект(и) інших терапевтичних засобів, застосовуваних проти інфекцій грипу. Точна кількість сполуки, що вводиться суб'єкту, буде залежати від способу введення, виду і тяжкості інфекції і ознак суб'єкта, таких як загальний стан здоров'я, вік, стать, вага тіла і переносимість лікарських препаратів. Фахівець в даній галузі буде здатний визначити відповідні дози залежно від цих і інших факторів. При спільному введенні з іншими протівірусними засобами, наприклад при спільному введенні з протигрипозним лікарським засобом, "ефективна кількість" додаткового засобу буде залежати від типу використовуваного лікарського засобу. Придатні дози відомі для схвалених засобів і можуть бути визначені фахівцем в даній галузі відповідно до стану суб'єкта, типу захворювання, що піддається лікуванню, і кількості застосовуваної сполуки, описаної в цьому документі. У випадках, коли кількість точно не визначена, ефективна кількість повинна бути розрахунковою. Наприклад, описані в цьому документі сполуки можуть бути введені суб'єкту в межах дози, що складає від приблизно 0,01 до 100 мг/кг ваги тіла/добу для терапевтичного або профілактичного лікування.

Як правило, режими дозування можуть бути вибрані залежно від ряду факторів, включаючи захворювання, що піддається лікуванню, і тяжкість розладу; активність конкретної застосовуваної сполуки; конкретну застосовувану композицію; вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать і режим харчування пацієнта; час введення, спосіб введення і швидкість виведення конкретної застосовуваної сполуки; функціонування нирок і печінки суб'єкта; і конкретну застосовувану сполуку або її сіль, тривалість лікування; лікарські засоби, використовувані в поєднанні або спільно з конкретною застосовуваною сполукою, і подібні фактори, добре відомі в галузі медицини. Фахівець в даній галузі легко визначить і призначить ефективну кількість сполук, описаних в цьому документі, для лікування, попередження, інгібування (повністю або частково) або пригнічення розвитку захворювання.

Дози сполук, описані в цьому документі, можуть знаходитися в межах від близько 0,01 до близько 100 мг/кг ваги тіла/добу, від близько 0,01 до близько 50 мг/кг ваги тіла/добу, від близько 0,1 до близько 50 мг/кг ваги тіла/добу або від близько 1 до близько 25 мг/кг ваги тіла/добу. Зрозуміло, що сумарна денна кількість сполук може бути введена однократною дозою або може бути введена багаторазовими дозами, наприклад двічі на день (наприклад, кожні 12 годин), три рази на день (наприклад, кожні 8 годин) або чотири рази на день (наприклад, кожні 6 годин).

Для терапевтичного лікування описані в цьому документі сполуки можуть бути введені пацієнту протягом, наприклад, 48 годин (або протягом 40 годин, або менше ніж 2 дні, або менше ніж 1,5 дня, або протягом 24 годин) при появі симптомів (наприклад, закладеність носа, біль у горлі, кашель, болі, стомлення, головні болі і лихоманка/потовиділення). Терапевтичне лікування може тривати протягом будь-якого відповідного періоду часу, наприклад протягом 5 днів, 7 днів, 10 днів, 14 днів і так далі. Для профілактичного лікування під час спалаху епідемії в співтоваристві описані в цьому документі сполуки можуть бути введені пацієнту протягом, наприклад, 2 днів при появі симптомів в індексному випадку, і введення може продовжуватися протягом будь-якого відповідного періоду часу, наприклад протягом 7 днів, 10 днів, 14 днів, 20 днів, 28 днів, 35 днів, 42 днів і так далі.

У винаході можуть бути використані різні типи способів введення, і далі вони детально описані в частині винаходу під назву "Способи введення".

Комбінована терапія

Ефективна кількість може бути одержана в способі або фармацевтичній композиції за винаходом, що використовує сполуку будь-якої зі структурних формул (I)-(V) (наприклад, структурних формул (I), (IA), (II), (III), (IV) і (V)) і (XIA)-(XIV) (наприклад, структурних формул (XIA), (XIB), (XIIA), (XIIB), (XIII) і XIV)) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват (наприклад, гідрат) окремо або в поєднанні з додатковою кількістю придатного терапевтичного засобу, наприклад противірусного засобу або вакцини. При застосуванні "комбінованої терапії", ефективна кількість може бути одержана з використанням основної кількості сполуки будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату (наприклад, гідрату) і додаткової кількості допоміжного терапевтичного засобу (наприклад, противірусного засобу або вакцини).

У іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуку будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) і допоміжний терапевтичний засіб, кожне, вводять в ефективній кількості (тобто кожне в кількості, яка була б терапевтично ефективною при окремому самостійному введенні). У іншому варіанті здійснення винаходу сполуку будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV), допоміжний терапевтичний засіб, кожне, вводять в кількості, яка самостійно не забезпечує терапевтичний ефект (субтерапевтична доза). У ще одному варіанті здійснення винаходу сполука будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) може бути введена в ефективній кількості, тоді як допоміжний терапевтичний засіб вводять в субтерапевтичній дозі. У іншому варіанті здійснення сполука будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) може бути введена в субтерапевтичній дозі, тоді як допоміжний терапевтичний засіб, наприклад придатний засіб для лікування злоякісної пухлини, вводять в ефективній кількості.

Використовувані в цьому документі терміни "в поєднанні" або "спільне введення" можуть бути використані взаємозамінно і стосуються застосування більше ніж одного лікарського засобу (наприклад, одного або декількох профілактичних і/або терапевтичних засобів). Використовувані терміни не обмежують порядок, в якому лікарські засоби (наприклад, профілактичні і/або терапевтичні засоби) вводять суб'єкту.

Спільне введення включає введення основної і додаткової кількостей сполук для спільного введення по суті одночасно, наприклад в фармацевтичній композиції для однократного введення, наприклад капсулі або таблетці, що має постійне співвідношення основної і додаткової кількостей, або окремих капсулах для багаторазового введення або таблетках для кожної із сполук. Крім того, таке спільне введення також включає введення кожної сполуки послідовно в будь-якому порядку.

У одному варіанті здійснення даний винахід стосується способів комбінованої терапії для інгібування реплікації вірусів грипу в біологічних зразках або у пацієнтів або для лікування або попередження інфекції вірусів грипу у пацієнтів, використовуючи сполуки або фармацевтичні композиції за винаходом будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV). Відповідно, фармацевтичні композиції за винаходом також включають композиції, що містять інгібітор реплікації вірусу грипу за даним винаходом в поєднанні з противірусною сполукою, що демонструє активність проти вірусу грипу.

Способи застосування сполук і композицій за винаходом також включають поєднання хіміотерапії із сполукою або композицією будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) або поєднання сполуки або композиції за даним винаходом з іншим противірусним засобом і профілактичним щепленням вакцини проти грипу.

У випадку, коли спільне введення включає роздільне введення основної кількості сполуки будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) і додаткової кількості допоміжного терапевтичного засобу, сполуки вводять досить близько за часом для одержання бажаного терапевтичного ефекту. Наприклад, період часу між кожним введенням, яке може дати бажаний терапевтичний ефект, може знаходитися в межах від декількох хвилин до декількох годин і може бути визначений, беручи до уваги властивості кожної із сполук, такі як ефективність, розчинність, біодоступність, період напіввиведення з плазми і кінетичний профіль. Наприклад, сполука будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) і додатковий терапевтичний засіб можуть бути введені в будь-якому порядку протягом близько 24 годин одне за одним, протягом близько 16 годин одне за одним, протягом близько 8 годин одне за одним, протягом близько 4 годин одне за одним, протягом близько 1 години одне за одним або протягом близько 30 хвилин одне за одним.

Крім того, зокрема, основний лікарський засіб (наприклад, профілактичний або терапевтичний засіб, такий як сполука за винаходом) може бути введений за, наприклад, 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8

тижнів або 12 тижнів до, одночасно з або через, наприклад, 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або 12 тижнів після введення додаткового лікарського засобу (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу, такого як протипухлинний засіб) суб'єкту.

Зрозуміло, що спосіб спільного введення основної кількості сполуки будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) і додаткової кількості допоміжного терапевтичного засобу може забезпечити посилений або синергетичний терапевтичний ефект, де ефект спільного введення є більш значним, ніж адитивний ефект, який одержують від роздільного введення основної кількості сполуки будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) і додаткової кількості допоміжного терапевтичного засобу.

Використовуваний в цьому документі термін "синергетичний" стосується поєднання сполуки за винаходом і іншого терапевтичного засобу (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу), який є більш ефективним, ніж адитивні ефекти терапевтичних засобів. Синергетичний ефект поєднання терапевтичних засобів (наприклад, поєднання профілактичних або терапевтичних засобів) може дозволити застосування більш низьких доз одного або декількох терапевтичних засобів і/або знизити частоту введення суб'єкту вказаних терапевтичних засобів. Можливість застосування більш низьких доз терапевтичного засобу (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу) і/або зниження частоти введення вказаного терапевтичного засобу може знизити токсичність, пов'язану з введенням вказаного терапевтичного засобу суб'єкту без зниження ефективності вказаного терапевтичного засобу при профілактиці, контролі або лікуванні розладу. Крім того, синергетичний ефект може привести до поліпшеної ефективності засобів при попередженні, контролі або лікуванні розладу. І нарешті, синергетичний ефект поєднання терапевтичних засобів (наприклад, поєднання профілактичних або терапевтичних засобів) може усунути або ослабити шкідливі або небажані побічні ефекти, пов'язані із застосуванням того або іншого терапевтичного засобу окремо.

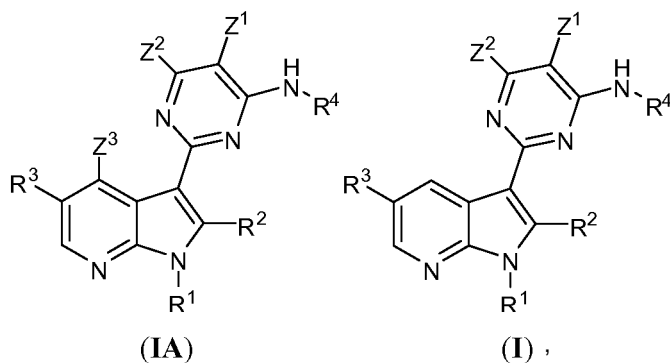
У випадку, коли комбінований терапевтичний засіб використовує сполуки за даним винаходом будь-якої зі структурних формул (I)-(V) і (XIA)-(XIV) в поєднанні з вакциною проти грипу, обидва терапевтичних засоби можуть бути введені таким чином, щоб період часу між кожним введенням міг бути більш тривалим (наприклад, дні, тижні або місяці).

Наявність синергетичного ефекту може бути визначена з використанням придатних методів оцінки взаємодії лікарських засобів. Придатні методи включають, наприклад, рівняння Sigmoid-Emax (Holford N.H.G. and Scheiner L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), рівняння адитивності Loewe (Loewe S. and Muischnek H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) і рівняння усередненої ефективності (Chou T.C. and Talalay P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Кожне рівняння, вказане вище, може бути застосоване з експериментальними даними для побудови відповідного графіка, для допомоги в оцінці ефектів поєднання терапевтичних засобів. Відповідні графіки, пов'язані з вказаними вище рівняннями, являють собою криву залежності ефекту від концентрації, ізоболограму і криву індексу поєднання, відповідно.

Конкретні приклади речовин, які можуть бути введені спільно із сполукою, описаною в цьому документі, включають інгібітори нейрамінідази, такі як осельтамівір (Tamiflu®) і Zanamivir (Rlenza®), блокатори іонних каналів вірусу (M2 білок), такі як амантадин (Symmetrel®) і римантадин (Flumadine®), і противірусні препарати, описані в WO 2003/015798, включаючи T-705, що знаходиться в процесі розробки японською компанією Toyota Chemical (див. також Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (флавіпіравір) споріднені сполуки: нові широкого спектра інгібітори РНК вірусних інфекцій"). У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі сполуки можуть бути введені спільно із звичайною вакциною проти грипу.

Сполуки за винаходом

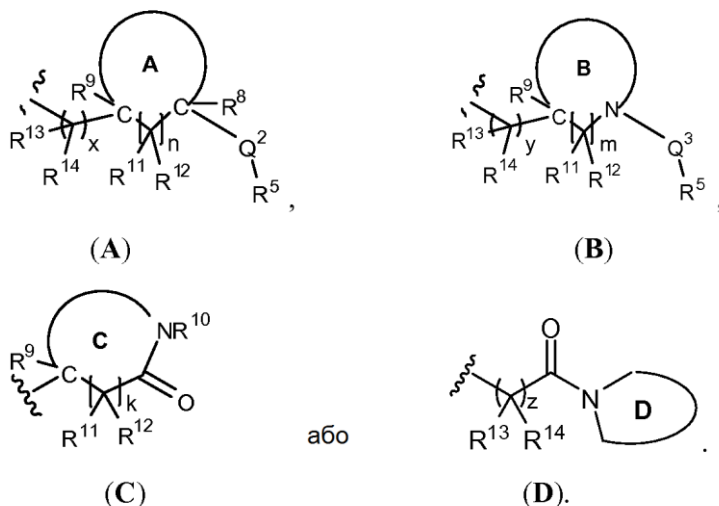
У іншому аспекті даний винахід в основному стосується сполук. У одному варіанті здійснення даний винахід загалом стосується сполук, представлених структурною формулою (IA) або (I), або їх фармацевтично прийнятних солей:



Перша підгрупа змінних структурних формул (I) і (IA) сполук за винаходом є наступною.

- 5 R^1 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, $-S(O)_2-R''$ або $-C(O)OR''$. Зокрема, R^1 являє собою -H або $S(O)_2-R''$. Зокрема, R^1 являє собою -H або $-S(O)_2$ - (феніл), де феніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає C_1 - C_6 -алкіл і C_1 - C_6 -галогеналкіл. Більш конкретно, феніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає $-CH_3$ і $-CF_3$ (наприклад, в пара-положенні). Зокрема, R^1 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл. Зокрема, R^1 являє собою -H.

R^4 являє собою:



10

- R'' незалежно являє собою i) C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідроксил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6-алкілу)$, $-N(C_1-C_6-алкілу)_2$, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси; або ii) C_3 - C_6 -карбоциклічну групу, 5-6-членну гетероарильну групу або фенільну групу, кожна з яких необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, нітро, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6-алкілу)$, $-N(C_1-C_6-алкілу)_2$, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_1 - C_6 -ціаноалкілу, C_1 - C_6 -гідроксіалкілу, C_2 - C_6 -алкоксіалкілу, C_1 - C_6 -аміноалкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси. Зокрема, R'' незалежно являє собою необов'язково заміщену 5-6-членну гетероарильну групу або необов'язково заміщену фенільну групу. Зокрема, R'' незалежно являє собою фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_1 - C_6 -алкілу і C_1 - C_6 -галогеналкілу.

25

Значення Z^1 , Z^2 , Z^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , Y^1 , кільця A-D, R^* , R, R' , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^a , R^b , R^c , R^d , J^A , J^B , J^{C1} , J^{D1} і J^{E1} , включаючи конкретні значення і їх замісники, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (IA) і (I) в способах за винаходом.

30

Значення p незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4. Зокрема, p незалежно дорівнює 1 або 2.

Коли кільця A і B є 3-6-членними, n і m, кожний незалежно, дорівнюють 0 або 1; і k незалежно являє собою 0, 1 або 2. Альтернативно, коли кільця A і B є 7-10-членними, n і m, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2; і k незалежно являє собою 0, 1 або 2.

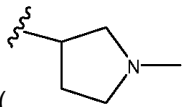
Значення x і y , кожне незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2.

Значення z дорівнює 1 або 2.

Є умова, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 не являє собою ні -H, ні незаміщену C_1 - C_6 -аліфатичну групу. Зокрема, коли Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 являє собою заміщену C_1 - C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. Зокрема, C_1 - C_6 -аліфатична група, представлена R^5 , є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C_3 - C_8 -неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи, необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRCO_2R^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2N(R)R^b$, $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NRR^b$; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

Є умова, що, якщо Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, означають зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. Зокрема, коли Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, являють собою зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл або необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл.

Альтернативно, є умова, що, якщо кільця A і B, кожне і незалежно, 5- або 6-членні, R^1 і R^2 , обидва, являють собою -H, R^3 являє собою -Cl, Z^2 являє собою -H і Z^1 являє собою -F, тоді Q^2 - R^5 і Q^3 - R^5 , відповідно, не є -H; і є умова, що кільцева група B- Q^3 - R^5 не являє собою N-метил-3-



піролідиніл ().

Другою підгрупою змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом є наступна.

R^2 являє собою -H або $-CH_3$.

R^3 являє собою -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4\text{-алкіл})$, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкіл})$ або $-N(C_1-C_4\text{-алкіл})_2$.

R^4 вибраний з формул A-D, вказаних вище.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Третя підгрупа змінних структурної формули (I) сполук за винаходом є наступною.

R^2 являє собою -H або $-CH_3$.

R^3 являє собою -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ або $-N(CH_3)_2$.

R^4 вибраний з формул A-D, вказаних вище.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Четверта підгрупа змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом є наступною.

R^2 являє собою -H або $-CH_3$.

R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

R^4 вибраний з формул A-D, вказаних вище.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

П'ята підгрупа змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом є наступною.

R^2 являє собою -H.

R^3 являє собою -H або -Cl.

R^4 вибраний з формул A-D, вказаних вище.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Шоста підгрупа змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом є наступною.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані в першій підгрупі, другій підгрупі, третій підгрупі, четвертій підгрупі або п'ятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I).

Z^1 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_6 -алкіл), -CONH₂, -CONH(C_1 - C_6 -алкіл) або -CON(C_1 - C_6 -алкіл)₂; і Z^2 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкіл) або -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂; де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -CO₂(C_1 - C_6 -алкіл), -NH(C_1 - C_6 -алкіл) і -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Сьома підгрупа змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом є наступною.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані в першій підгрупі, другій підгрупі, третій підгрупі, четвертій підгрупі або п'ятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I).

Z^1 являє собою -H, -F, -Cl, -CF₃, C_1 - C_4 -алкіл, -O(C_1 - C_4 -алкіл) або -CN; і Z^2 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкіл) або -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлена як C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -NH(C_1 - C_6 -алкіл) і -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних.

Восьма підгрупа змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом є наступною.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані в першій підгрупі, другій підгрупі, третій підгрупі, четвертій підгрупі або п'ятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I).

Z^1 являє собою -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 -галогеналкіл (наприклад, -CF₃), C_1 - C_4 -алкіл, -O(C_1 - C_4 -алкіл) або -CN.

Z^2 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних.

Дев'ята підгрупа змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом є наступною.

Кожний з R^2 , R^3 і R^4 незалежно має значення, описані для першої підгрупи, другої підгрупи, третьої підгрупи, четвертої підгрупи або п'ятої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Z^1 являє собою -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃ або -CN.

Z^2 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У десятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом, змінні структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення, є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої або дев'ятої підгруп змінних структурних формул (IA) і (I); і, коли це прийнято:

кожний R^* незалежно являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси; або iii) 3-7-членне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу), C_1 - C_4 -алкокси і C_1 - C_6 -алкілу, де кожний алкіл незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками,

незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$; і

R і R' , кожний незалежно, являють собою $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})_2$ і $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})$; або, необов'язково, R' разом з R^5 і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворює 5-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками $\text{J}^{\text{D}1}$; і

R'' незалежно являє собою фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу}$ і $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкілу}$.

У одинадцятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом, змінні структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення, є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої, дев'ятої або десятої підгруп змінних структурних формул (IA) і (I); і, коли це прийнято,

за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 являє собою заміщену $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-аліфатичну}$ групу; необов'язково заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-неароматичний}$ карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу; і

за умови, що, якщо Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, означають зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-неароматичний}$ карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

У дванадцятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I) сполук за винаходом, змінні структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення, є, кожна і незалежно, описаними вище для одинадцятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I); і $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-аліфатична}$ група, представлена R^5 , коли Y^1 являє собою зв'язок, є заміщеною одним або декількома замісниками $\text{J}^{\text{C}1}$, де $\text{J}^{\text{C}1}$ незалежно вибраний з необов'язково заміщеного $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-неароматичного}$ карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; $-\text{OR}^b$; $-\text{SR}^b$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{SO}_2\text{R}^a$; $-\text{NR}^b\text{R}^c$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$; $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}^b$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$; $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$; $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}^b$; $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$; $-\text{C}(\text{O})\text{NRCO}_2\text{R}^b$; $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRCO}_2\text{R}^b$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR}^b)$; $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^b$; $-\text{NRSO}_2\text{R}^b$ і $-\text{NRSO}_2\text{NR}^c\text{R}^b$; або, необов'язково, два $\text{J}^{\text{C}1}$ і два $\text{J}^{\text{D}1}$, відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками $\text{J}^{\text{E}1}$ і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

Тринадцята підгрупа змінних структурних формул (IA) і (I) є наступною.

Кожний з J^{A} і J^{B} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо і $\text{Q}^1\text{-R}^5$; або, необов'язково, два J^{A} і два J^{B} , відповідно, разом з атомом(ами), до якого(их) вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками $\text{J}^{\text{E}1}$ і конденсоване з кільцем, до якого вони приєднані.

Q^1 незалежно являє собою зв'язок, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^1$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}^1$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1$, $-\text{NRSO}_2-$, $-\text{NRSO}_2\text{NR}^1$ або $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}^1$.

Кожний з $\text{J}^{\text{C}1}$ і $\text{J}^{\text{D}1}$ незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a , $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRCO}_2\text{R}^b$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR}^b)$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^b$, $-\text{NRSO}_2\text{R}^b$ і $-\text{NRSO}_2\text{NR}^c\text{R}^b$, або, необов'язково, два $\text{J}^{\text{C}1}$ і два $\text{J}^{\text{D}1}$, відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками $\text{J}^{\text{E}1}$ і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

Значення інших змінних структурних формул (IA) і (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої, дев'ятої, десятої, одинадцятій або дванадцятій підгруп змінних структурних формул (IA) і (I).

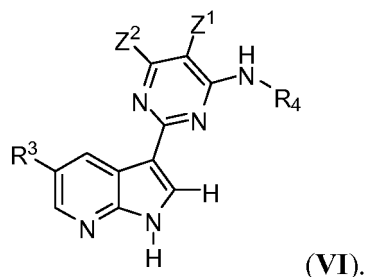
У чотирнадцятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I) значення змінних є незалежно такими, як описано вище для сімнадцятій групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У п'ятнадцятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I) значення змінних незалежно є такими, як описано вище для вісімнадцятій групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У шістнадцятій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I) значення змінних незалежно є такими, як описано вище для дев'ятнадцятої групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де R^1 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл і де
5 значення інших змінних є незалежно такими, як описано вище для будь-якої з підгруп змінних структурних формул (IA) і (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід головним чином стосується сполук, представлених структурною формулою (VI), або їх фармацевтично прийнятних солей:



10 Перша підгрупа змінних структурної формули (VI) сполук за даним винаходом є наступною.

Z^1 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_6 -алкіл), -CONH₂, -CONH(C_1 - C_6 -алкіл) або -CON(C_1 - C_6 -алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлених групою C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -CO₂(C_1 - C_6 -алкіл), -CONH(C_1 - C_6 -алкіл) і -CON(C_1 - C_6 -алкіл)₂) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома
15 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Z^2 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкіл) або -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп (наприклад, представлених як C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -NH(C_1 - C_6 -алкіл) і -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂) необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома
20 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурної формули (VI), включаючи конкретні значення і
25 обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Другою підгрупою змінних структурної формули (VI) сполук за даним винаходом є наступна.

Z^1 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_6 -алкіл), -CONH₂, -CONH(C_1 - C_6 -алкіл) або -CON(C_1 - C_6 -алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп
30 необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Z^2 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкіл) або -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂; де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або
35 декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

R^3 являє собою -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(C_1 - C_4 -алкіл), -OH, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкіл) або -N(C_1 - C_4 -алкіл)₂.
40

Значення інших змінних структурної формули (VI), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Третя підгрупа змінних структурної формули (VI) сполук за даним винаходом є наступною.

Z^1 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_6 -алкіл), -CONH₂, -CONH(C_1 - C_6 -алкіл) або -CON(C_1 - C_6 -алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп
45 необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.
50

Z^2 являє собою -H, C_1 - C_6 -алкіл, -O(C_1 - C_6 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкіл) або -N(C_1 - C_6 -алкіл)₂;

де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси.

5 R^3 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ або $-N(CH_3)_2$. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-Cl$ або $-F$. Зокрема, R^3 являє собою Cl .

Значення інших змінних структурної формули (VI), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

10 У четвертій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У п'ятій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, 15 третьої або четвертої підгруп змінних структурних формул (IA) і (I); і, коли це прийнятно,

за умови, що, якщо Q^2-R^5 являє собою $-OR^5$ або $-NR^5$, тоді кільце A додатково заміщене одним або декількома замісниками J^A , відмінними від $-H$; і

20 за умови, що, якщо Q^3 являє собою $-C(O)-$, тоді R^5 являє собою заміщену C_1 - C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

У шостій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для п'ятої підгрупи; і C_1 - C_6 -аліфатична група, представлена R^5 , коли Q^3 являє собою $-C(O)-$, є заміщеною одним або 25 декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C_3 - C_8 -неароматичного карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^bR^c$; $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^bR^c$; або, 30 необов'язково, два J^{C1} і два J^{b1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У сьомій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, 35 третьої або четвертої підгруп змінних структурних формул (IA) і (I); і, коли це прийнятно,

за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 являє собою заміщену C_1 - C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу; і 40

за умови, що, якщо Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, означають зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

45 У восьмій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I); і

C_1 - C_6 -аліфатична група, представлена R^5 , коли Y^1 являє собою зв'язок, є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C_3 - C_8 -неароматичного карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^bR^c$; $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^bR^c$; або, 50 необов'язково, два J^{C1} і два J^{b1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У дев'ятій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, 60 третьої або четвертої підгруп змінних структурних формул (IA) і (I); і, коли це прийнятно,

за умови, що, якщо Q^2-R^5 являє собою $-OR^5$ або $-NR'R^5$, тоді кільце А додатково заміщене одним або декількома замісниками J^A , відмінними від $-H$;

за умови, що, якщо Q^3 являє собою $-C(O)-$, тоді R^5 являє собою заміщену C_1-C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу;

за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 являє собою заміщену C_1-C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу; і

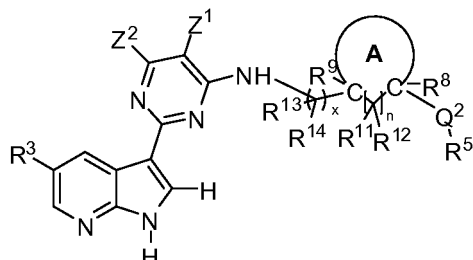
за умови, що, якщо Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, означають зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

У десятій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для дев'ятої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I); і

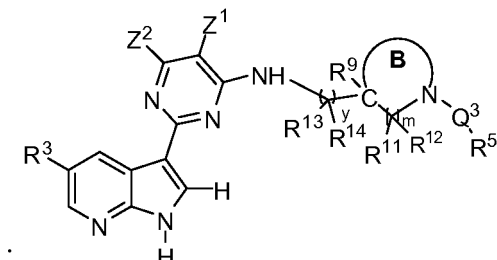
коли Q^3 являє собою $-C(O)-$ або Y^1 являє собою зв'язок, C_1-C_6 -аліфатична група, представлена R^5 , є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C_3-C_8 -неароматичного карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^cR^b$; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У одинадцятій підгрупі змінних структурної формули (VI) значення змінних, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для тринадцятої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

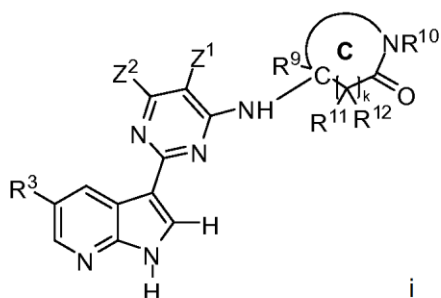
У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід головним чином стосується сполук, представлених будь-якою зі структурних формул (II), (III), (IV) і (V), або їх фармацевтично прийнятних солей:



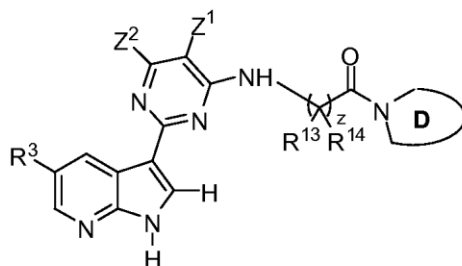
(II)



(III)



(IV)



(V),

Перша підгрупа змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) сполук за винаходом є наступною.

Кожний Q^2 незалежно являє собою $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, -

$C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ або $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Кожний Q^3 незалежно являє собою $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$ або $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

5 Z^1 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, C_1-C_4 -галогеналкіл (наприклад, $-CF_3$), C_1-C_4 -алкіл, $-O(C_1-C_4$ -алкіл) або $-CN$.

Z^2 являє собою $-H$, C_1-C_6 -алкіл, $-O(C_1-C_6$ -алкіл), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкіл) або $-N(C_1-C_6$ -алкіл) $_2$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси.

R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ -алкіл), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл) або $-N(C_1-C_4$ -алкіл) $_2$. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ або $-N(CH_3)_2$. Зокрема, R^3 являє собою $-H$, $-Cl$ або $-F$. Зокрема, R^3 являє собою $-Cl$.

15 Кожний R і R' незалежно являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл.

Визначення кілець A-D формул (II)-(V), включаючи конкретні змінні, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої групи змінних структурних формул (IA) і (I), де кожне з кілець A-D незалежно являє собою необов'язково заміщене 4-7-членне кільце.

20 Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Другою підгрупою змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) сполук за винаходом є наступна.

Z^1 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-CH_3$ або $-CN$.

25 Z^2 являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси.

30 Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, кожне і незалежно є такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V).

Третя підгрупа змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) сполук за винаходом є наступною.

Z^1 являє собою $-H$, $-F$, або $-CN$.

35 Z^2 являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси.

40 Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V).

Четверта підгрупа змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) сполук за винаходом є наступною.

Z^1 являє собою $-H$, $-F$ або $-CN$.

45 Z^2 являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси.

R^3 являє собою $-H$, $-Cl$ або $-F$.

50 Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V).

П'ята підгрупа змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) сполук за винаходом є наступною.

Z^1 являє собою $-H$, $-F$ або $-CN$.

55 Z^2 являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси.

60 R^3 являє собою $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$.

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Кожний R^9 незалежно являє собою -H або -CH₃.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V).

Шоста підгрупа змінних структурних формул (II), (III), (IV) і (V) сполук за винаходом є наступною.

Z^1 являє собою -H, -F або -CN.

Z^2 являє собою -H або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

R^3 являє собою -H, -Cl або -F.

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Кожний R^9 незалежно являє собою -H або -CH₃.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H або -CH₃ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V).

У сьомій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних, за винятком R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої або четвертої підгруп змінних структурних формул (IA) і (I).

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою -H або -C₁-C₄-алкіл або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

Кожний R^9 незалежно являє собою -H або -C₁-C₄-алкіл.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою -H або -C₁-C₄-алкіл.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H або -C₁-C₄-алкіл або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

У восьмій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У дев'ятій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої або восьмої підгруп змінних структурних формул (II)-(V); і, коли це прийнято,

за умови, що, якщо Q^2 - R^5 являє собою -OR⁵ або -NR'R⁵, тоді кільце А додатково заміщене одним або декількома замісниками J^A, відмінними від -H; і

за умови, що, якщо Q^3 являє собою -C(O)-, тоді R^5 являє собою заміщену C₁-C₆-аліфатичну групу; необов'язково заміщений C₃-C₈-неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

У десятій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як

описано вище для дев'ятої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V); і, де це прийнятно, коли Q^3 являє собою $-C(O)-$, C_1-C_6 -аліфатична група, представлена R^5 , є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C_3-C_8 -неароматичного карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^cR^b$; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У одинадцятій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої або восьмої підгруп змінних структурних формул (II)-(V); і, коли це прийнятно,

за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 являє собою заміщену C_1-C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу; і

за умови, що, якщо Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, означають зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

У дванадцятій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для одинадцятої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V); і, де це прийнятно,

коли Y^1 являє собою зв'язок, C_1-C_6 -аліфатична група, представлена R^5 , є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C_3-C_8 -неароматичного карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^cR^b$; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У тринадцятій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої або восьмої підгруп змінних структурних формул (II)-(V); і, коли це прийнятно,

за умови, що, якщо Q^2-R^5 являє собою $-OR^5$ або $-NR^5R^5$, тоді кільце А додатково заміщене одним або декількома замісниками J^A , відмінними від -H;

за умови, що, якщо Q^3 являє собою $-C(O)-$, тоді R^5 являє собою заміщену C_1-C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу;

за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, тоді R^5 являє собою заміщену C_1-C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу; і

за умови, що, якщо Q^2 і Q^3 , кожний і незалежно, означають зв'язок, тоді R^5 являє собою необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

У чотирнадцятій підгрупі змінних структурних формул (II)-(V) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для тринадцятої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V); і, коли це прийнятно,

коли Q^3 являє собою $-C(O)-$ або Y^1 являє собою зв'язок, C_1-C_6 -аліфатична група,

П'ятнадцята підгрупа змінних структурних формул (II)-(V) є наступною.

Q¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR- або -(CR⁶R⁷)_n-Y¹.

Q² незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR- або -(CR⁶R⁷)_n-Y¹.

Q³ незалежно являє собою зв'язок, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -C(O)NRC(O)O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹.

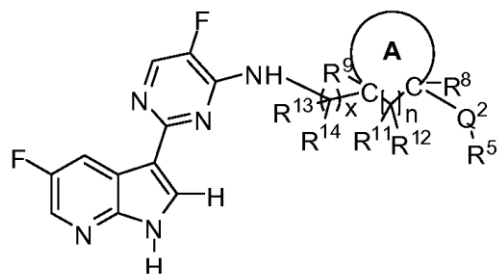
R^5 являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_8 -неароматичну карбоциклічну або 6-10-членну карбоциклічну арильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{C1} ; або iv) 4-8-членну неароматичну гетероциклічну або 5-10-членну гетероарильну групу, кожна необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками J^{D1} .

Кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^cR^b$, або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

Кільце А являє собою C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково і незалежно далі заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Значення інших змінних структурних формул (II)-(V), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої, дев'ятої, десятої, одинадцятої, дванадцятої, тринадцятої або чотирнадцятої підгруп змінних структурних формул (II)-(V).

У іншому варіанті здійснення даних винахід головним чином стосується сполук структурної формули (XIA) або (XIB) або їх фармацевтично прийнятних солей:



(XIB)

Перша підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

Каждый Q^2 независимо являясь собою $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-$

$N(R)SO_2$ -, $-SO_2NR'$ - або $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -.

Кільце А являє собою 5-7-членне неароматичне карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -
 5 алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-O(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)N(C_1-C_6$ -
 алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-OC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-NHC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -
 алкіл) $C(O)(C_1-C_6$ -алкілу) і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп
 10 необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними
 з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-$
 $N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1 - C_4 -
 алкокси. Зокрема, кільце А являє собою 5-7-членне неароматичне карбоциклічне кільце,
 15 необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи,
 що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4$ -алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -
 алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу), де кожна з вказаних
 20 алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками,
 незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу,
 $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ -
 C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, кільце А являє собою 5-7-членне карбоциклічне кільце,
 25 необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з
 групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ -алкілу), $-NH(C_1-C_2$ -
 алкілу) $_2$, C_1 - C_2 -алкілу, C_1 - C_2 -галогеналкілу, C_1 - C_2 -гідроксіалкілу, C_2 - C_4 -алкоксіалкілу, C_1 - C_2 -
 алкокси, C_1 - C_2 -гідроксіалкокси, C_1 - C_2 -галогеналкокси, C_2 - C_4 -алкоксіалкокси, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -
 алкілу).

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до
 25 якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R^8 незалежно являє собою $-H$, галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -
 галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксіалкіл, C_2 - C_4 -алкоксіалкіл, $-O(C_1-C_4$ -алкіл), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкіл) або
 $-N(C_1-C_4$ -алкіл) $_2$.

Кожний R^9 незалежно являє собою $-H$ або $-CH_3$.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до
 якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R і R' незалежно являє собою $-H$ або C_1 - C_6 -алкіл.

За умови, що, якщо Q^2-R^5 являє собою $-OR^5$ або $-NR'R^5$, тоді кільце А додатково заміщене
 35 одним або декількома замісниками J^A , відмінними від $-H$.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і
 обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних
 структурних формул (IA) і (I).

Другою підгрупою змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступна.

Значення кільця А, Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , включаючи конкретні
 40 значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої
 підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Змінна x дорівнює 0 або 1 і змінна n дорівнює 0 або 1.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) або (XIB), включаючи конкретні значення і
 45 обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних
 структурних формул (XIA) і (XIB).

Третя підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення кільця А, R , R' , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x і n , включаючи конкретні значення
 і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для другої підгрупи змінних
 50 структурних формул (XIA) і (XIB).

Q^2 являє собою $-O$ -, $-NR'$ -, $-CO$ -, $-CO_2$ -, $-C(O)NR'$ -, $-NRC(O)$ -, $-NRC(O)NR$ -, $-NRCO_2$ -, $-$
 $OCOR'$ -, $-NRSO_2$ -, $-SO_2NR'$ -, $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -. Зокрема, Q^2 являє собою $-O$ -, $-NH$ -, $-N(CH_3)$ -, $-C(O)$ -,
 $-CO_2$ -, $-C(O)NH$ -, $-C(O)N(CH_3)$ -, $-NHC(O)$ -, $-N(CH_3)C(O)$ -, $-NHC(O)NR'$ -, $-N(CH_3)C(O)NR'$ -, $-NHCO_2$ -,
 $-N(CH_3)CO_2$ -, $-OC(O)NR'$ -, $-NHCO_2$ -, $-N(CH_3)SO_2$ -, $-SO_2NH$ -, $-SO_2N(CH_3)$ - або $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -.
 55

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і
 обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних
 структурних формул (IA) і (I).

Четверта підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є
 наступною.

Значення кільця А, Q^2 , R , R' , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x і n , включаючи конкретні

значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для третьої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

5 R^5 незалежно являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу (наприклад, C_1 - C_6 -алкільну або C_2 - C_6 -алкенільну групу), необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{C1} ; iv) фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; v) 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} , або vi) 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1} .

10 Кожний J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a , -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHCO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b і -N(CH₃)SO₂R^b.

15 Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

П'ята підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

20 Значення Q^2 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x і n, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для четвертої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

25 Кільце A необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -O(C_1 - C_4 -алкілу), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H і -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

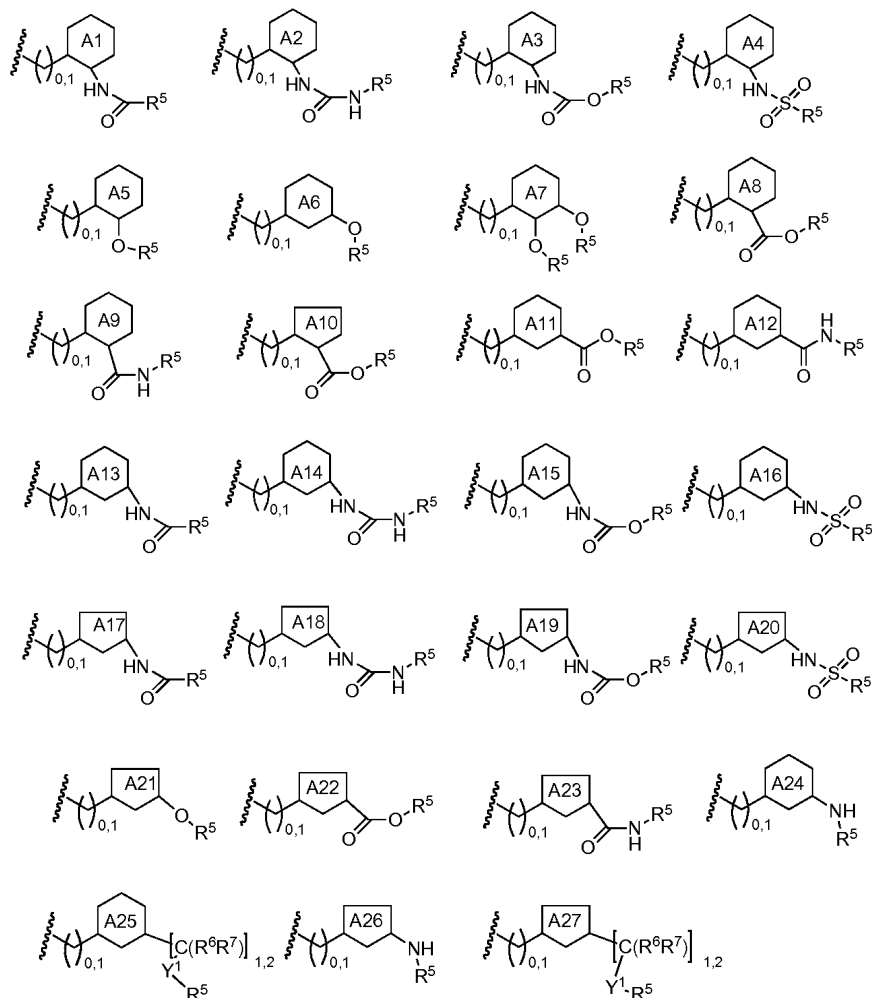
30 Є умова, що, якщо Q^2 - R^5 являє собою -OR⁵ або -NR'R⁵, то кільце A додатково заміщене одним або декількома замісниками J^A , відмінними від -H.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Шоста підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

35 Значення Q^2 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x і n, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для п'ятої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група -[(C)₀₋₁R¹³R¹⁴]- (кільце A)- Q^2 - R^5 незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



де кожне з кілець A1-A27 незалежно і необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками. Зокрема, кільця A5, A6, A21, A24 і A26, кожне незалежно, є замісненими ще одним або декількома замісниками, відмінними від -H. Придатні замісники описані вище для кільця A в першій підгрупі змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Сьома підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення групи $-\text{[CR}^{13}\text{R}^{14}]_x\text{-(кілець A)-Q}^2\text{-R}^5$, кільця A, Q^2 , R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для шостої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Кожний R⁵ незалежно являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, C₃-C₈-неароматичного карбоциклу, фенілу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу і 5-6-членного гетероарилу; або iii) C₃-C₇-неароматичний карбоцикл, 4-7-членний неароматичний гетероцикл, фенільну групу або 5-6-членне гетероарильне кільце, кожне з яких необов'язково і незалежно заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу) і -CO₂H; де кожна з вказаних алкільних груп в замісниках аліфатичної групи, карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарильної групи, представлених R⁵, незалежно і необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси; і де кожний з вказаних карбоциклу, фенілу,

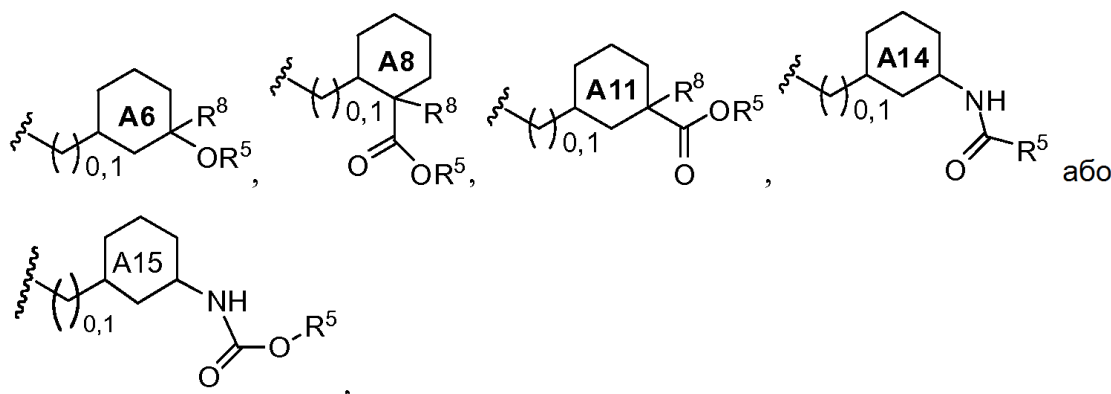
гетероциклу і гетероарилу для замісників C_1 - C_6 -аліфатичної групи, представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Восьма підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x і n , включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група $-(C)_{0,1}R^{13}R^{14}$ -(кілець A)- Q^2 - R^5 незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



де кожне з кілець A6, A8, A11, A14 і A15 необов'язково і незалежно додатково заміщене.

Придатні замісники описані вище для кільця A в першій підгрупі змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Кожний R^8 незалежно являє собою галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксialкіл, C_2 - C_4 -алкоксialкіл, $-O(C_1-C_4\text{-алкіл})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкіл})$ або $-N(C_1-C_4\text{-алкіл})_2$.

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Дев'ята підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення групи $-(C)_{0,1}R^{13}R^{14}$ -(кілець A)- Q^2 - R^5 , кільця A, Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x і n , включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для восьмої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Кожний R^5 незалежно являє собою i) $-H$; ii) необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл; або iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл, де вказана алкільна група, представлена R^5 , необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, C_1 - C_4 -алкокси, необов'язково заміщеного, C_3 - C_7 -неароматичного карбоциклу і необов'язково заміщеного 4-7-членного неароматичного гетероциклу. Кожний з вказаних карбоциклів і гетероциклів, які представлені R^5 і належать до замісників C_1 - C_6 -алкільної групи, представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-C(O)O(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $-CO_2H$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси.

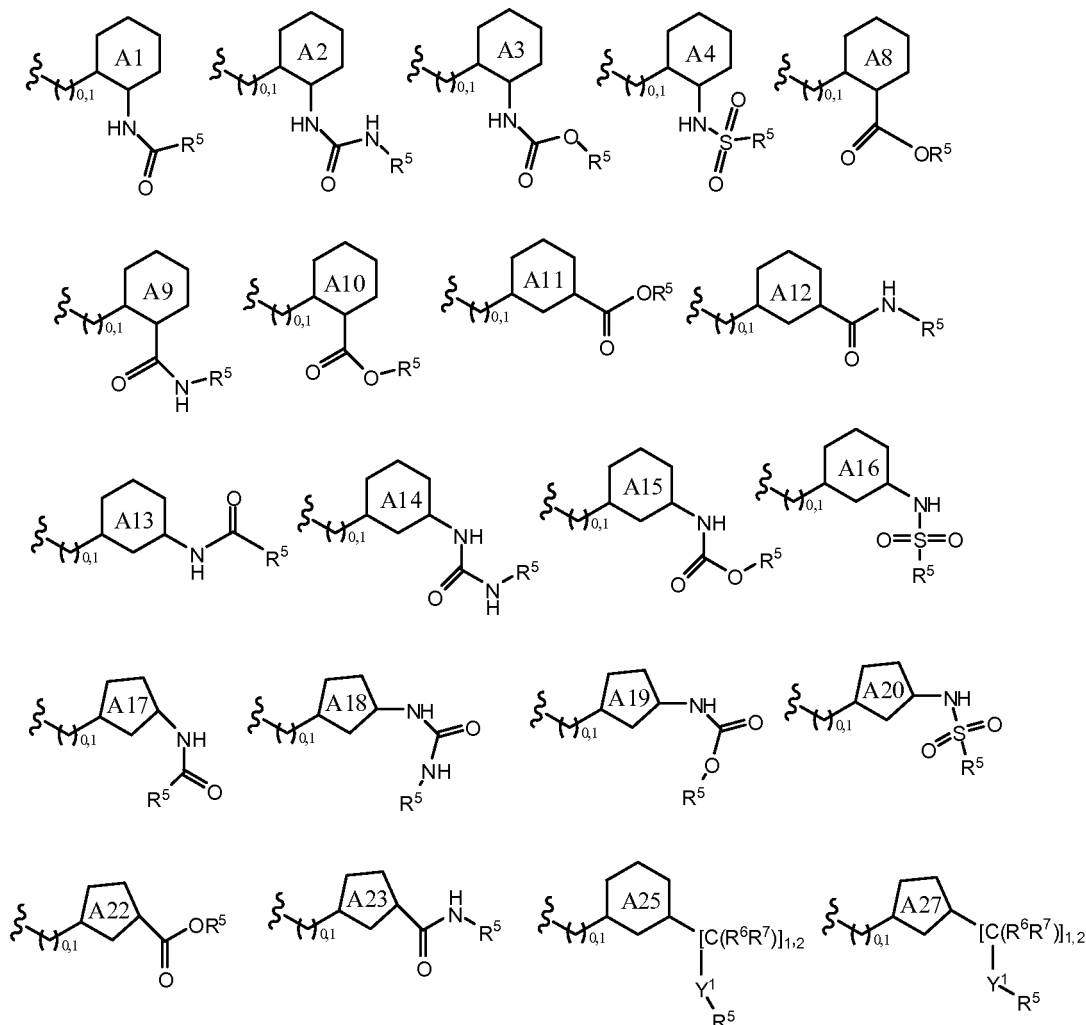
Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Десята підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x і n , включаючи конкретні значення і

обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -(кільце A)- Q^2-R^5 незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



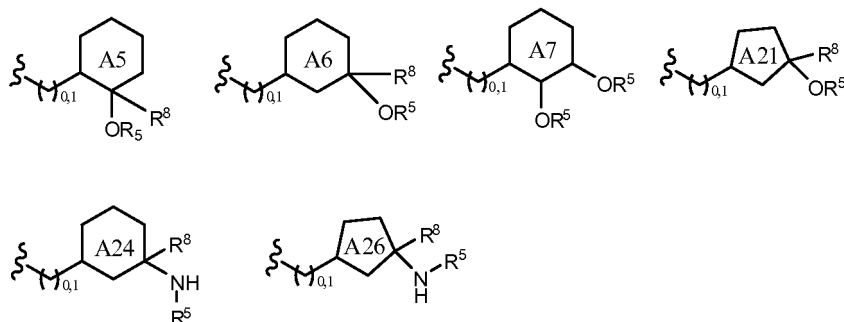
5 де кожне з кілець A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25 і A27 незалежно і необов'язково додатково заміщене. Придатні замісники описані вище для кільця A в першій підгрупі змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Одинадцята підгрупа змінних структурних формул (XIA) і (XIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення Q^2 , R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x і n, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої підгрупи змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

Група $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -(кільце A)- Q^2-R^5 незалежно вибрана з однієї з вказаних нижче:



Кожний Q^3 незалежно являє собою $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$ або $-(CR^6R^7)_p-Y'-$.

Кільце В являє собою 4-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_6 -алкілу, C_2-C_6 -алкенілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-O(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-OC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-NHC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкіл) $C(O)(C_1-C_6$ -алкілу) і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, кільце В необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4$ -алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ -алкілу), $-N(C_1-C_4$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1-C_4 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO(C_1-C_4$ -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу) і C_1-C_4 -алкокси. Зокрема, кільце В необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ -алкілу), $-NH(C_1-C_2$ -алкілу) $_2$, C_1-C_2 -алкілу, C_1-C_2 -галогеналкілу, C_1-C_2 -гідроксіалкілу, C_2-C_4 -алкоксіалкілу, C_1-C_2 -алкокси, C_1-C_2 -гідроксіалкокси, C_1-C_2 -галогеналкокси, C_2-C_4 -алкоксіалкокси, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4$ -алкілу).

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

R^9 являє собою $-H$ або $-CH_3$.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний R і R' незалежно являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл.

За умови, що, якщо Q^3 являє собою $-C(O)-$, то R^5 являє собою заміщену C_1-C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. Зокрема, C_1-C_6 -аліфатична група є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1} , де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C_3-C_8 -неароматичного карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$ і $-NRSO_2NR^cR^b$; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{Df} , відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Другою підгрупою змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) сполук за винаходом є наступна.

Значення кільця В, Q^3 , R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

Змінна у дорівнює 0 або 1.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Третя підгрупа змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) є наступною.

Значення кільця В, R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і у, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для другої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

Q^3 незалежно являє собою $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-C(O)NHC(O)O-$, $-C(O)N(CH_3)C(O)O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(CH_3)-$ або $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Четверта підгрупа змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) сполук за винаходом є наступною.

Значення кільця B, Q^3 , R, R', R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і y, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для третьої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XII B).

R^5 незалежно являє собою i) $-H$; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу (наприклад, C_1 - C_6 -алкілну або C_2 - C_6 -алкенільну групу), необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{C1} ; iv) фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; v) 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} , або vi) 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1} .

Кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHCO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ і $-N(CH_3)SO_2R^b$.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

П'ята підгрупа змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) сполук за винаходом є наступною.

Значення Q^3 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і y, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для четвертої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XII B).

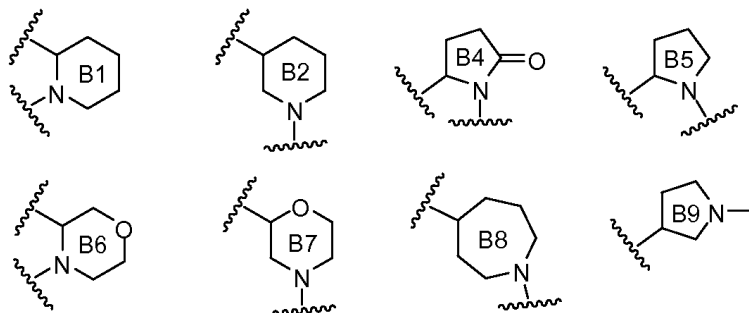
Кільце B необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, $-O(C_1$ - C_4 -алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 -алкілу), $-N(C_1$ - C_4 -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 -алкілу), $-N(C_1$ - C_6 -алкілу) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO(C_1$ - C_4 -алкілу), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Шоста підгрупа змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) сполук за винаходом є наступною.

Значення Q^3 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і y, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для п'ятої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XII B).

Кільце B незалежно вибране з однієї зі структур, вказаних нижче:



де кожне з кілець B1, B2 і B4-B9 є необов'язково і незалежно заміщеним. Придатні замісники незалежно мають значення, описані вище для кільця B в першій підгрупі змінних структурних формул (IA) і (I).

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних

структурних формул (IA) і (I).

Сьома підгрупа змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення кільця B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ і у, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для шостої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

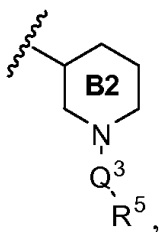
Кожний R⁵ незалежно являє собою i) -H; ii) C₁-C₆-аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, C₃-C₈-неароматичного карбоциклу, фенілу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу і 5-6-членного гетероарилу; або iii) C₃-C₇-неароматичний карбоцикл, 4-7-членний неароматичний гетероцикл, фенільну групу або 5-6-членне гетероарильне кільце, кожне з яких необов'язково і незалежно заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу) і -CO₂H; де кожна з вказаних алкільних груп в замісниках аліфатичної групи, карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарильної групи, представленої R⁵, незалежно і необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси; і де кожний з вказаних карбоциклу, фенілу, гетероциклу і гетероарилу для замісників C₁-C₆-аліфатичної групи, представленої R⁵, незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Восьма підгрупа змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ і у, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для сьомої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

Група -[C(R¹³R¹⁴)]_x-(кільце B)-Q²-R⁵ являє собою:



де кільце B2 необов'язково і незалежно додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає один або декілька замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₂-алкілу), -NH(C₁-C₂-алкілу)₂, C₁-C₂-алкілу, C₁-C₂-галогеналкілу, C₁-C₂-гідроксіалкілу, C₂-C₄-алкоксіалкілу, C₁-C₂-алкокси, C₁-C₂-гідроксіалкокси, C₁-C₂-галогеналкокси, C₂-C₄-алкоксіалкокси, -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу).

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Дев'ята підгрупа змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB) сполук за винаходом є наступною.

Значення кільця B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ і у, включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для восьмої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XIIB).

Кожний R⁵ незалежно являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену C₁-C₆-алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C₃-C₇-неароматичний карбоцикл; або iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл, де вказана алкільна група, представлена R⁵, необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -

CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу), C₁-C₄-алкокси, необов'язково заміщеного C₃-C₇-неароматичного карбоциклу і необов'язково заміщеного 4-7-членного неароматичного гетероциклу. Кожний з вказаних карбоциклів і гетероциклів, які представлені R⁵ і належать до замісників C₁-C₆-алкільної групи, представлені R⁵, незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Значення інших змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У десятій групі змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) сполук за винаходом значення змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У одинадцятій підгрупі змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) сполук за винаходом, значення змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої, другої, третьої, четвертої, п'ятої, шостої, сьомої, восьмої, дев'ятої, або десятої підгруп змінних структурних формул (XIIA) і (XII B); і, коли це прийнято,

за умови, що, якщо Y¹ являє собою зв'язок, то R⁵ являє собою заміщену C₁-C₆-аліфатичну групу; необов'язково заміщений C₃-C₈-неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу; і

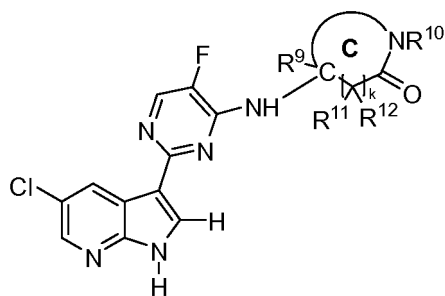
за умови, що, якщо Q³ являє собою зв'язок, то R⁵ являє собою необов'язково заміщений C₃-C₈-неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу.

У дванадцятій підгрупі змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) сполук за винаходом, значення змінних структурних формул (XIIA) і (XII B), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для одинадцятої підгрупи змінних структурних формул (XIIA) і (XII B); і, коли це прийнято,

коли Y¹ являє собою зв'язок, C₁-C₆-аліфатична група, представлена R⁵, є заміщеною одним або декількома замісниками J^{C1}, де J^{C1} незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C₃-C₈-неароматичного карбоциклу; необов'язково заміщеної 6-10-членної карбоциклічної арильної групи; необов'язково заміщеного 4-8-членного неароматичного гетероциклу; необов'язково заміщеної 5-10-членної гетероарильної групи; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b і -NRSO₂NR^cR^b; або, необов'язково, два J^{C1} і два J^{D1}, відповідно, разом з атомами, до яких вони приєднані, незалежно утворюють 5-7-членне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{E1} і конденсоване з відповідним кільцем, до якого вони приєднані.

У тринадцятій підгрупі змінних структурних формул (XIIA) і (XII B) значення змінних, включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для тринадцятої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I), для одинадцятої підгрупи змінних структурної формули (VI) або для п'ятнадцятої підгрупи змінних структурних формул (II)-(V).

У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід головним чином стосується сполук структурної формули (XIII) або їх фармацевтично прийнятних солей:



(XIII).

Перша підгрупа змінних структурної формули (XIII) сполук за винаходом є наступною.

Кільце С являє собою 5-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене ще одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, кільце С необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси. Зокрема, кільце С необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2\text{-алкілу})$, $-NH(C_1-C_2\text{-алкілу})_2$, C_1 - C_2 -алкілу, C_1 - C_2 -галогеналкілу, C_1 - C_2 -гідроксіалкілу, C_2 - C_4 -алкоксіалкілу, C_1 - C_2 -алкокси, C_1 - C_2 -гідроксіалкокси, C_1 - C_2 -галогеналкокси, C_2 - C_4 -алкоксіалкокси, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$.

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$ або разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

R^9 являє собою $-H$ або $-CH_3$.

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являють собою $-H$ або $-CH_3$.

Кожний R і R' незалежно являє собою $-H$ або C_1 - C_6 -алкіл.

Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Друга підгрупа змінних структурної формули (XIII) сполук за винаходом є наступною.

Значення кільця С, R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} і R^{12} , включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурної формули (XIII).

R^{10} являє собою $-H$ або C_1 - C_6 -алкіл.

Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

Третя підгрупа змінних структурної формули (XIII) сполук за винаходом є наступною.

Значення R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} , включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для другої підгрупи змінних структурної формули (XIII).

Кільце С являє собою 5-7-членну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково додатково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C_1 - C_4 -алкілу, $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$ і $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси.

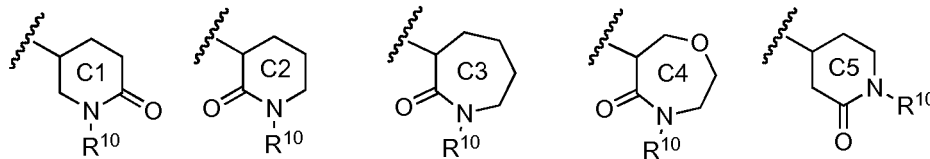
Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних

структурних формул (IA) і (I).

Четверта підгрупа змінних структурної формули (XIII) сполук за винаходом є наступною.

Значення R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} , включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для третьої підгрупи змінних структурної формули (XIII).

5 Кільце C незалежно вибрано з:



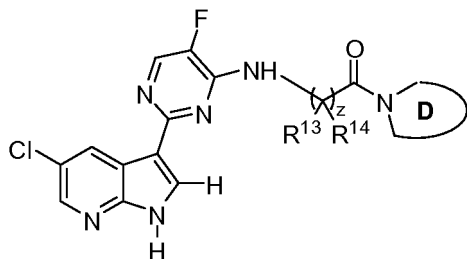
де кожне з кілець C1-C5 необов'язково і незалежно заміщено одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп є необов'язково і незалежно заміщеною одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Зокрема, кожне з кілець C1-C5 необов'язково і незалежно додатково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, -NH₂, -NH(C₁-C₂-алкілу), -NH(C₁-C₂-алкілу)₂, C₁-C₂-алкілу, C₁-C₂-галогеналкілу, C₁-C₂-гідроксіалкілу, C₂-C₄-алкоксіалкілу, C₁-C₂-алкокси, C₁-C₂-гідроксіалкокси, C₁-C₂-галогеналкокси, C₂-C₄-алкоксіалкокси, -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу).

Значення інших змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У п'ятій групі змінних структурної формули (XIII) сполук за винаходом значення змінних структурної формули (XIII), включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У іншому варіанті здійснення винаходу даний винахід головним чином стосується сполук, представлених структурною формулою (XIV) нижче, або їх фармацевтично прийнятних солей:



(XIV).

Перша підгрупа змінних структурної формули (XIV) сполук за винаходом є наступною.

Кільце D являє собою 4-7-членне неароматичне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -O(C₁-C₆-алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-алкілу), -C(O)N(C₁-C₆-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₆-алкілу), -OC(O)(C₁-C₆-алкілу), -NHC(O)(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкіл)C(O)(C₁-C₆-алкілу) і -CO₂R^b; де кожна з вказаних алкільних і алкенільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Зокрема, кільце D необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H і -CO₂(C₁-C₄-алкілу), де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Зокрема,

кільце D необов'язково додатково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно
 вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкілу}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкілу}$,
 5 $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкокси}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкокси}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$.

R^6 і R^7 , кожний незалежно, являють собою $-\text{H}$ або $-\text{CH}_3$ або разом з атомами вуглецю, до
 якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою $-\text{H}$ або $-\text{CH}_3$ або разом з атомами вуглецю, до
 якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце.

Кожний з R і R' незалежно являє собою $-\text{H}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$.

Значення інших змінних структурної формули (XIV), включаючи конкретні значення і
 обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних
 структурних формул (IA) і (I).

Друга підгрупа змінних структурної формули (XIV) сполук за винаходом є наступною.

15 Значення кільця D, R, R', R^6 , R^7 , R^{13} і R^{14} , включаючи конкретні значення, є, кожне і
 незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурної формули (XIV).

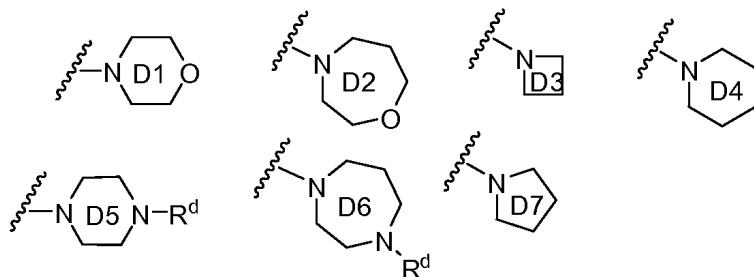
Змінна z дорівнює 1.

Всі інші змінні структурної формули (XIV), включаючи конкретні значення і обумовлені
 умови, є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних
 20 формул (IA) і (I).

Третя підгрупа змінних структурної формули (IV) сполук за винаходом є наступною.

Значення для z, R, R', R^6 , R^7 , R^{13} і R^{14} , включаючи конкретні значення, є, кожне і незалежно,
 такими, як описано вище для другої підгрупи змінних структурної формули (XIV).

Кільце D незалежно вибране з групи, що складається з:



25 де кожне з кілець D1-D7 є необов'язково і незалежно заміщеним одним або декількома
 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо,
 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно
 30 заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з
 галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$.

Зокрема, кожне з кілець D1-D7 необов'язково і незалежно додатково заміщене одним або
 декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано,
 35 гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкілу}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-гідроксіалкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-галогеналкокси}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкоксіалкокси}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ і $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$.

Кожний R^d незалежно являє собою $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$ або $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, де кожна з
 вказаних алкільних груп є необов'язково і незалежно заміщеною однією або декількома
 40 групами, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$. Зокрема,
 кожний R^d незалежно являє собою $-\text{H}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, необов'язково і незалежно заміщений
 однією або декількома групами, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкілу})$ і $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$.
 45

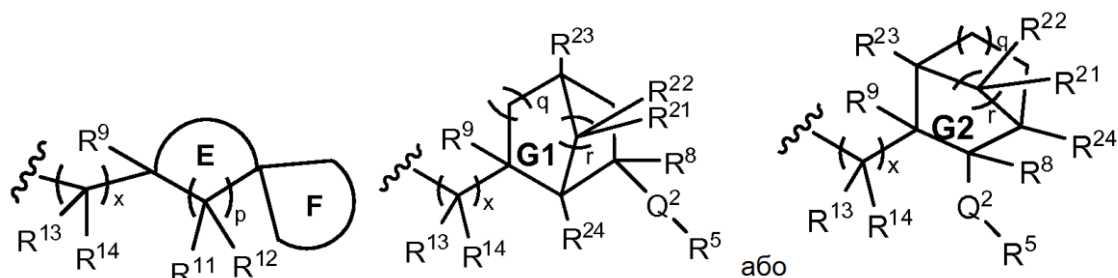
Значення інших змінних структурної формули (XIV), включаючи конкретні значення і
 обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних
 структурних формул (IA) і (I).

У четвертій підгрупі змінних структурної формули (XIV) сполук за винаходом, значення
 50 змінних структурної формули (XIV), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне
 і незалежно, такими, як описано вище для першої підгрупи змінних структурних формул (IA) і (I).

У ще одному варіанті здійснення винаходу представлені сполуки структурної формули (I)

або їх фармацевтично прийнятні солі, де кожна із змінних формули незалежно описана вище; і де

R^4 являє собою:



Кільце E являє собою C_4 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Кільце F являє собою 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1} .

Кожне з кілець G1 і G2 незалежно являє собою 5-10-членний неароматичний місточковий карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Q^2 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'- або $-(CR^6R^7)_p-Y^1$.

R^5 являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл; або iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний, необов'язково заміщений неароматичний гетероцикл. Алкільні групи, представлені R^5 , необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу), C_1 - C_4 -алкокси, необов'язково заміщеного C_3 - C_7 -неароматичного карбоциклу і необов'язково заміщеного 4-7-членного неароматичного гетероциклу; де кожний з вказаних карбоциклів і гетероциклів, які представлені R^5 і належать до замісників C_1 - C_6 -алкільної групи, представлені R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -O(C_1 - C_4 -алкілу), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -C(O)O(C_1 - C_4 -алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Кожний з R^8 і R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксialкіл, C_2 - C_4 -алкоксialкіл, -O(C_1 - C_4 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкіл) або -N(C_1 - C_4 -алкіл)₂.

R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксialкокси і C_2 - C_6 -алкоксialкокси; або, необов'язково, R^{13} і R^{14} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами.

R^{21} , R^{22} , R^{23} і R^{24} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксialкокси і C_2 - C_6 -алкоксialкокси.

p і q, кожний незалежно, дорівнюють 0, 1 або 2.

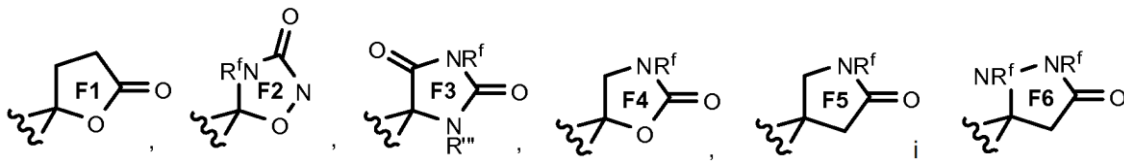
x дорівнює 0, 1 або 2.

r дорівнює 1 або 2.

Значення інших змінних структурної формули (I), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої з від першої до п'ятнадцятої груп змінних структурної формули (I).

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки, представлені структурною формулою (I), або їх фармацевтично прийнятні солі незалежно описані вище в попередній частині; і кільце F

вибране з будь-яких кілець F1-F6:

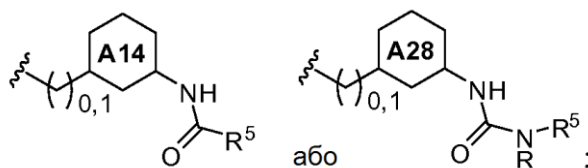


кожне з кілець F1-F6 необов'язково і незалежно заміщене; і

кожний R^f незалежно являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки, представлені структурною формулою (XIA) або (XIB), або їх фармацевтично прийнятні солі мають значення, описані вище; і

група $-[C(R^{13}R^{14})]_x$ (кілець A)- Q^2 - R^5 незалежно являє собою:



де

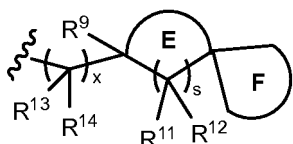
кожне з кілець A14 і A28 необов'язково і незалежно додатково заміщене; і

значення інших змінних структурних формул (XIA) і (XIB), включаючи конкретні значення і обумовлені умови, є, кожне і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої з від першої до одинадцятої груп змінних структурних формул (XIA) і (XIB).

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки, представлені структурною формулою (XIA) або (XIB), або їх фармацевтично прийнятні солі незалежно описані вище в попередній частині; і R^5 являє собою необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл або необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичним гетероцикл. Зокрема, R^5 являє собою необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичним гетероцикл.

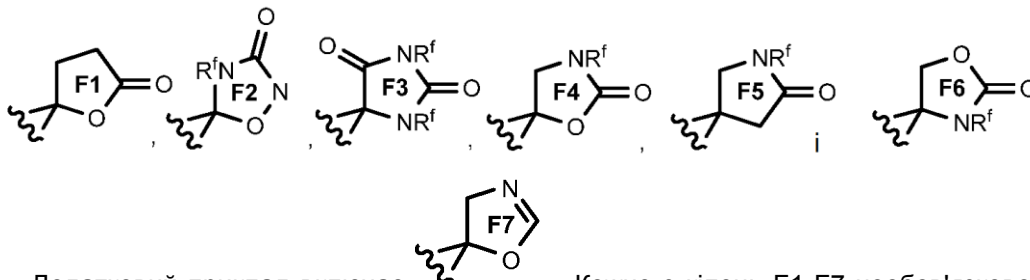
У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де

R^4 являє собою:



Кільце E являє собою C_4 - C_{10} -неароматичний карбоцикл, необов'язково додатково заміщений одним або декількома замісниками J^A .

Кільце F являє собою 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{E1} . Конкретні приклади кільця F включають:



Додатковий приклад включає . Кожне з кілець F1-F7 необов'язково і незалежно заміщене. Приклади замісників кільця F (включаючи кільця F1-F7) включають галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси і C_1 - C_4 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C_1 - C_4 -алкілу).

R^f незалежно являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково і незалежно заміщений одним

або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси.

5 R⁹ незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-ціаноалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₁-C₆-аміноалкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₁-C₆-карбоксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси або C₂-C₆-алкоксіалкокси.

10 R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси.

Необов'язково, R¹³ і R¹⁴, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами.

15 s дорівнює 0, 1 або 2.

x дорівнює 0, 1 або 2.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище в будь-якій з груп змінних структурних формул (IA) і (I).

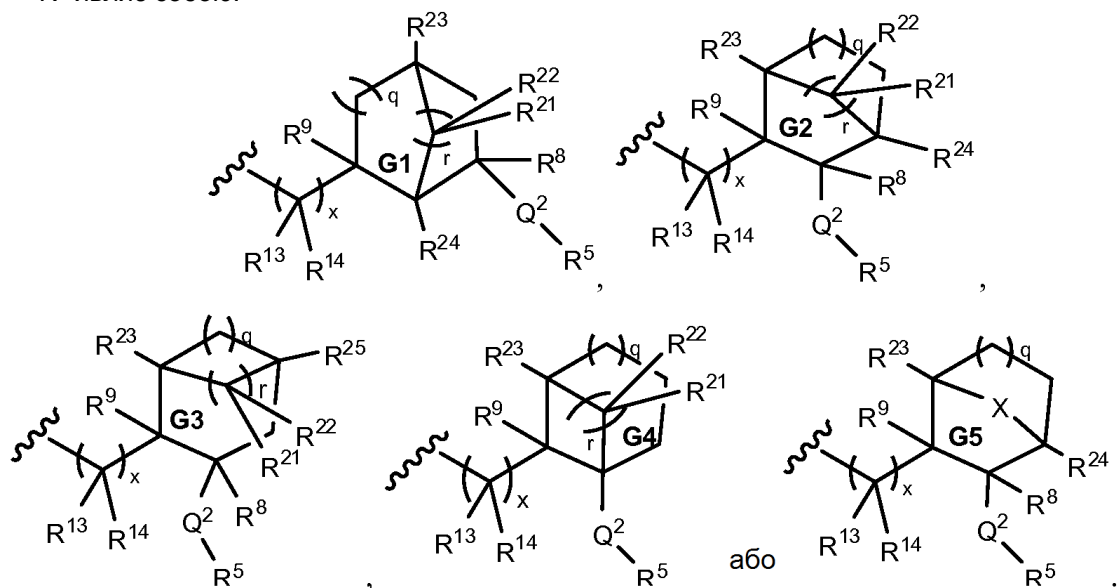
20 У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (I) або (IA) або їх фармацевтично прийнятними солями, де кільце E являє собою C₄-C₈-неароматичний карбоцикл, необов'язково далі заміщений одним або декількома замісниками J^A.

R⁹ незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксіалкіл, C₂-C₄-алкоксіалкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

25 Інші змінні, кожна і незалежно, мають значення, описані в попередній частині.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де

R⁴ являє собою:



30 Кожне з кілець G1-G4 незалежно являє собою 5-10-членне неароматичне містчове кільце, необов'язково заміщене додатково одним або декількома замісниками J^A.

Кільце G5 являє собою 5-10-членне неароматичне містчове кільце, необов'язково заміщене додатково одним або декількома замісниками J^B.

X являє собою -O-, -S- або -NR⁹-.

35 R⁸ і R⁹, кожний незалежно, являють собою -H, галоген, ціано, гідрокси, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-ціаноалкіл, C₂-C₆-алкоксіалкіл, C₁-C₆-аміноалкіл, C₁-C₆-гідроксіалкіл, C₁-C₆-карбоксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси або C₂-C₆-алкоксіалкокси.

40 R¹³ і R¹⁴, кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-аміноалкокси, C₁-C₆-ціаноалкокси, C₁-C₆-гідроксіалкокси і C₂-C₆-алкоксіалкокси.

Необов'язково, R^{13} і R^{14} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене одним або декількома метилами.

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно
5
вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси. Зокрема, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома
10
замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілу, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -O(C_1 - C_6 -алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_1 - C_6 -алкілу), -C(O)N(C_1 - C_6 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_6 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_6 -алкілу), -NHC(O)(C_1 - C_6 -алкілу), -N(C_1 - C_6 -алкіл)C(O)(C_1 - C_6 -алкілу).

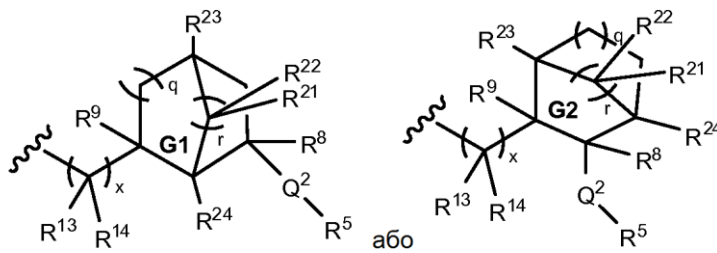
R^9 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси,
15
аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси.

q дорівнює 0, 1 або 2; x дорівнює 0, 1 або 2; і r дорівнює 1 або 2.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I), їх фармацевтично прийнятними солями, де

R^4 являє собою:



де кільця G1 і G2 являють собою, кожне і незалежно, 5-10-членне неароматичне містчове кільце, необов'язково заміщене додатково одним або декількома замісниками J^A .

Кожний з R^8 і R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксіалкіл, C_2 - C_4 -алкоксіалкіл, -O(C_1 - C_4 -алкіл), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкіл) або -N(C_1 - C_4 -алкіл)₂.

R^{21} , R^{22} , R^{23} і R^{24} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що
30
складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси.

Q^2 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-,
35
-C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR' або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Альтернативно Q^2 незалежно являє собою -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -CO₂SO₂-, -P(O)₂O- або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Альтернативно, Q^2 незалежно являє собою -O- або -CO₂-.

У деяких варіантах здійснення винаходу кільця E і G (включаючи G1-G5) необов'язково і
40
незалежно заміщені додатково одним або декількома замісниками J^A (для карбоциклу) або J^B (для гетероциклу), де кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, -NCO і Q^1 -R⁵, і де

Q^1 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-,
45
-C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR' або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-, і Y¹ незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR' або -NRSO₂NR'.

Альтернативно Q^1 незалежно являє собою зв'язок, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-,
50
-C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR' або -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-, і Y¹ незалежно являє собою -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, або -OC(O)NR-.

У ще одному варіанті здійснення винаходу Q^1 і Y¹, кожний незалежно, мають значення,

представлені вище в попередній частині опису, і

R^5 незалежно являє собою i) -H; ii) C_1 - C_6 -аліфатичну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; iii) C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{C1} ; iv) фенільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками J^{C1} ; v) 4-8-членний неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^{D1} , або vi) 5-6-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками J^{D1} ; і

кожний з J^{C1} і J^{D1} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, R^a , -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHCO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b і -N(CH₃)SO₂R^b.

У деяких окремих випадках варіантів здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I), де

R^1 являє собою -H.

R^2 являє собою -H, -CH₃, -CH₂OH або -NH₂. Зокрема, R^2 являє собою -H або -CH₂OH.

R^3 являє собою -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -галогеналкіл. Альтернативно, R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^1 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^2 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C_1 - C_4 -алкілу).

Z^3 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і -O(C_1 - C_4 -алкілу).

R^5 являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкільну групу; iii) необов'язково заміщений C_3 - C_7 -неароматичний карбоцикл; iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; v) необов'язково заміщену фенільну групу; vi) необов'язково заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичним гетероцикл; і

вказана алкільна група, представлена R^5 , необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу), C_1 - C_4 -алкокси, -NRCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CONR(C_1 - C_4 -алкілу), -NRCO₂(C_1 - C_4 -алкілу), C_3 - C_7 -неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} , 4-7-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ; і фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1} ; і

де кожний з вказаних карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарилу, представлених R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -O(C_1 - C_4 -алкілу), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -C(O)O(C_1 - C_4 -алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -OCO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4 -алкілу) і C_1 - C_4 -алкокси.

Інші змінні, включаючи R^4 , який включений в спірокільце, представлене кільцями E і F, або містчкове кільце, представлене кільцями G1-G5, кожна і незалежно, мають значення, описані в попередніх чотирьох варіантах здійснення винаходу.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I), де значення змінних, кожне і незалежно, описані в попередньому варіанті здійснення винаходу, за винятком наступних:

Z^2 являє собою -H;

Z^3 являє собою -H;

R^5 незалежно являє собою i) -H або ii) C_1 - C_6 -алкільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C_1 - C_4 -алкілу, -O(C_1 - C_4 -алкілу), -NH₂, -NH(C_1 - C_4 -алкілу), -N(C_1 - C_4 -алкілу)₂, -C(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -OC(O)(C_1 - C_4 -алкілу), -C(O)O(C_1 - C_4 -алкілу), -CO₂H, C_3 - C_8 -неароматичного карбоциклу, 4-8-членного неароматичного гетероциклу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу;

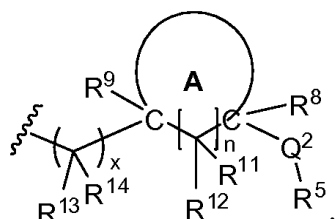
де кожна з вказаних алкільних груп, що належать до замісників C_1 - C_6 -алкільної групи,

представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$; і

де кожний з вказаних карбоциклу, фенілу, гетероциклу і гетероарили, що належать до замісників $C_1-C_6\text{-алкільної}$ групи, представленої R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $C_1-C_4\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$.

У ще одному варіанті здійснення винаходу кожне з кілець E, G1-G5 незалежно і необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-O(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкілу})$ і $-CO_2R^b$; де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$. Зокрема, кожне з кілець E, G1-G5 незалежно і необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$ і $C_1-C_4\text{-алкілу}$, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де R^4 являє собою:



Кільце A являє собою неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^8 необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^9 необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, або кільце A і R^{11} необов'язково утворюють неароматичний 5-10-членний місточковий карбоцикл або гетероцикл, де кожний з вказаних карбоциклів незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^A , і де кожний карбоцикл незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками J^B .

R^1 являє собою -H.

R^2 являє собою -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ або $-NH_2$. Зокрема, R^2 являє собою -H або $-CH_2OH$.

R^3 являє собою -H, -F, -Cl, $C_1-C_4\text{-алкіл}$ (наприклад, $-CH_3$ або $-C_2H_5$) або $C_1-C_4\text{-галогеналкіл}$ (наприклад, $-CF_3$). Альтернативно, R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^1 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^2 являє собою -H або $C_1-C_6\text{-алкіл}$, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$.

Z^3 являє собою -H або $C_1-C_6\text{-алкіл}$, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси і $-O(C_1-C_4\text{-алкілу})$.

Q^2 незалежно являє собою $-O-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ або $-(CR^6R^7)_p-Y^1$.

Y^1 являє собою $-O-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ або $-CO_2SO_2-$.

R^5 являє собою i) -H; ii) необов'язково заміщену $C_1-C_6\text{-алкільну}$ групу; iii) необов'язково заміщений $C_3-C_7\text{-неароматичний}$ карбоцикл; iv) необов'язково заміщений 4-7-членний неароматичний гетероцикл; v) необов'язково заміщену фенільну групу; vi) необов'язково

заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце; або, необов'язково, разом з R і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний необов'язково заміщений неароматичний гетероцикл; і

вказана алкільна група, представлена R^5 , необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу), C₁-C₄-алкокси, -NRCO(C₁-C₄-алкілу), -CONR(C₁-C₄-алкілу), -NRCO₂(C₁-C₄-алкілу), C₃-C₇-неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1}, 4-7-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1}; і фенілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками J^{E1};

де кожний з вказаних карбоциклу, гетероциклу, фенілу і гетероарилу, представлених R^5 , незалежно і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, C₁-C₄-алкілу, -O(C₁-C₄-алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₄-алкілу), -OC(O)(C₁-C₄-алкілу), -C(O)O(C₁-C₄-алкілу) і -CO₂H, де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

Кожний з R^8 і R^9 незалежно являє собою -H, галоген, ціано, гідрокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-гідроксialкіл, C₂-C₄-алкоксialкіл, -O(C₁-C₄-алкіл), -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкіл) або -N(C₁-C₄-алкіл)₂.

R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси і C₁-C₆-алкокси.

Кожний з J^A і J^B незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C₁-C₆-алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкілу)₂, -O(C₁-C₆-алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-алкілу), -C(O)N(C₁-C₆-алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₆-алкілу), -OC(O)(C₁-C₆-алкілу), -NHC(O)(C₁-C₆-алкілу), -N(C₁-C₆-алкіл)C(O)(C₁-C₆-алкілу) і -CO₂R^b; де кожна з вказаних алкільних груп необов'язково і незалежно заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси.

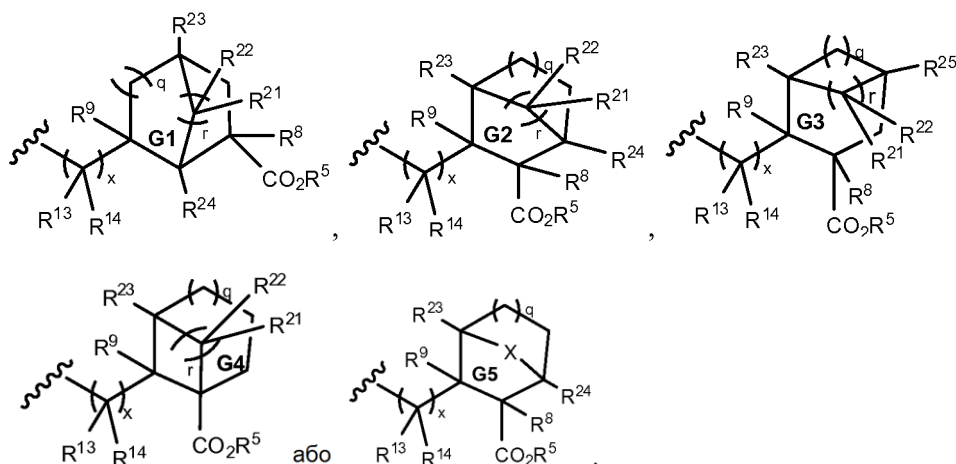
n дорівнює 0 або 1.

x дорівнює 0 або 1.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище для будь-якої групи змінних структурних формул (IA) і (I).

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де

R^4 являє собою:



Кожне з кілець G1-G4 незалежно являє собою 5-10-членний неароматичний місточковий карбоцикл, необов'язково додатково заміщений одним або декількома замісниками J^A, і кільце G5 являє собою 5-10-членний неароматичний місточковий гетероцикл, необов'язково додатково заміщений одним або декількома замісниками J^B.

X являє собою -O-, -S- або -NR^q-.

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C₁-C₆-алкокси або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно

вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-O(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-C(O)N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-OC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-NHC(O)(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкіл) $C(O)(C_1-C_6$ -алкілу).

5 R^9 являє собою -H або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси, аміно, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -аміноалкокси, C_1 - C_6 -ціаноалкокси, C_1 - C_6 -гідроксіалкокси і C_2 - C_6 -алкоксіалкокси.

q дорівнює 0, 1 або 2.

10 r дорівнює 1 або 2.

Інші змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище в попередній частині опису.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені структурною формулою (IA) або (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, де змінні є, кожна і незалежно, такими, як описано вище в попередній частині опису, за винятком тих, які описані нижче.

15 R^1 являє собою -H.

R^2 являє собою -H.

R^3 являє собою -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -галогеналкіл. Альтернативно, R^3 являє собою -H, -F або -Cl.

Z^1 являє собою -H, -F або -Cl.

20 Z^2 являє собою -H.

Z^3 являє собою -H.

X являє собою -O-.

R^5 являє собою -H, необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл або необов'язково заміщений феніл.

25 Кожний R^8 незалежно являє собою -H, галоген, гідрокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_4 -гідроксіалкіл, C_2 - C_4 -алкоксіалкіл або -O(C_1 - C_4 -алкіл).

Кожний з R^9 , R^{13} і R^{14} незалежно являє собою -H або C_1 - C_4 -алкіл.

30 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, галоген, -OH, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C_1 - C_6 -алкілу і -O(C_1 - C_6 -алкілу). Зокрема, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} і R^{25} , кожний незалежно, являють собою -H, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -галогеналкіл.

35 Кожне з кілець G1-G5 незалежно і необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ -алкілу), $-N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$, -O(C_1 - C_6 -алкілу), C_1 - C_4 -алкілу, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси і C_1 - C_4 -алкокси.

40 У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I)-(VI) (в даному описі відсилання до структурних формул (I)-(VI) включають структурні формули (I), (IA), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (XIA)-(XIV) (в даному описі відсилання до структурних формул (XIA)-(XIV) включають структурні формули (XIA), (XIB), (XIIA), (XIIIB), (XIII) і (XIV)), де значення змінних в них є незалежними і описані в будь-якому з варіантів здійснення сполук за винаходом, за винятком того, що R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, такий як метил або етил.

45 У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV), де значення змінних в них є незалежними і описані в будь-якому з варіантів здійснення сполук за винаходом, за винятком того, що x дорівнює 0.

У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I), (IA), (II), (VI), (XIA) і (XIB), де значення змінних в них є незалежними і описані в будь-якому з варіантів здійснення сполук за винаходом, за винятком того, що кільце A є містчковим.

50 У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I), (IA), (II), (VI), (XIA) і (XIB), де значення змінних в них є незалежними і описані в будь-якому з варіантів здійснення сполук за винаходом, за винятком того, що Q^2 незалежно являє собою -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO $_2$ -, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO $_2$ -, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO $_2$ -, -N(R)SO $_2$ -, -SO $_2$ N(R)-, -NRSO $_2$ NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR a)O-, -P(O) $_2$ O-, -CO $_2$ SO $_2$ - або -(CR 6 R 7) $_p$ -Y 1 -; або, альтернативно, Q^2 незалежно являє собою -CO $_2$ -, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO $_2$ -, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO $_2$ -, -N(R)SO $_2$ -, -SO $_2$ N(R)-, -NRSO $_2$ NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR a)O-, -P(O) $_2$ O-, -CO $_2$ SO $_2$ - або -(CR 6 R 7) $_p$ -Y 1 -.

60 У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуки представлені будь-якою зі структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV), де значення змінних в них є незалежними і описані в будь-якому з

варіантів здійснення сполук за винаходом, за умови, що, коли Q^2 являє собою -O- або -NR-, тоді кільце A додатково заміщене J^A , відмінними від -H; і, за умови, що, якщо Q^3 являє собою -C(O)-, то R^5 являє собою заміщену C_1 - C_6 -аліфатичну групу; необов'язково заміщений C_3 - C_8 -неароматичний карбоцикл; необов'язково заміщену 6-10-членну карбоциклічну арильну групу; необов'язково заміщений 4-8-членний неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщену 5-10-членну гетероарильну групу. У окремому випадку варіанта здійснення винаходу, коли Q^2 являє собою -O- або -NR-, тоді кільце A додатково заміщене J^A , відмінним від -H, в гемінальному положенні відносно $-Q^2R^5$.

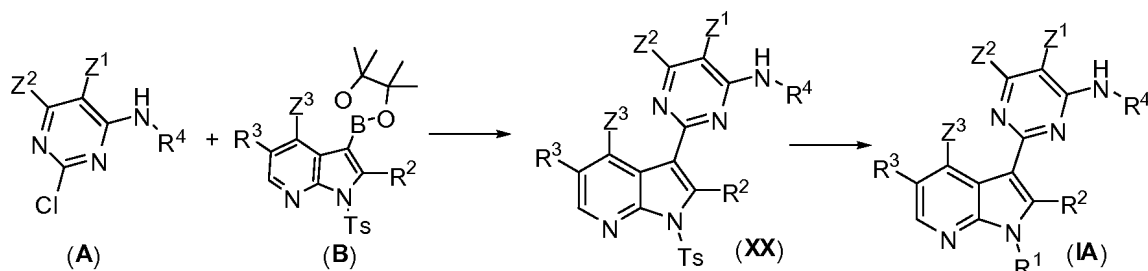
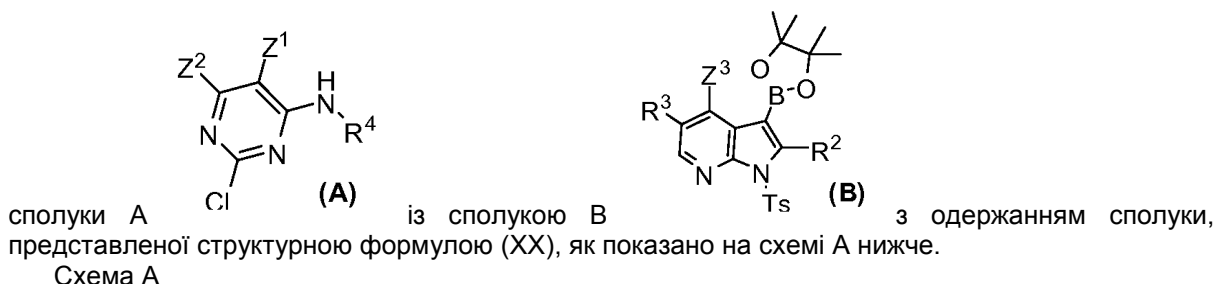
У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується будь-якої сполуки з вказаних на фіг. 3-5 або її фармацевтично прийнятної солі.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується будь-якої сполуки з вказаних на фіг. 6 або її фармацевтично прийнятної солі. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується будь-якої сполуки з вказаних на фіг. 7 або її фармацевтично прийнятної солі. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується будь-якої сполуки з вказаних на фіг. 8 або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення винаходи змінні структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV), кожна і незалежно, мають значення, вказані для сполук, представлених на фіг. 3-8.

Кожна і незалежно, як описано вище для способів за винаходом, вищезгадані сполуки за винаходом можуть бути використані як інгібітори реплікації вірусу грипу в біологічних зразках або у пацієнта. Вказані сполуки також можуть бути використані для зниження кількості вірусів грипу (вірусний титр) в біологічному зразку або у пацієнта. Вони також можуть бути використані при терапевтичному і профілактичному лікуванні інфекцій, викликаних вірусом грипу, в біологічному зразку або у пацієнта.

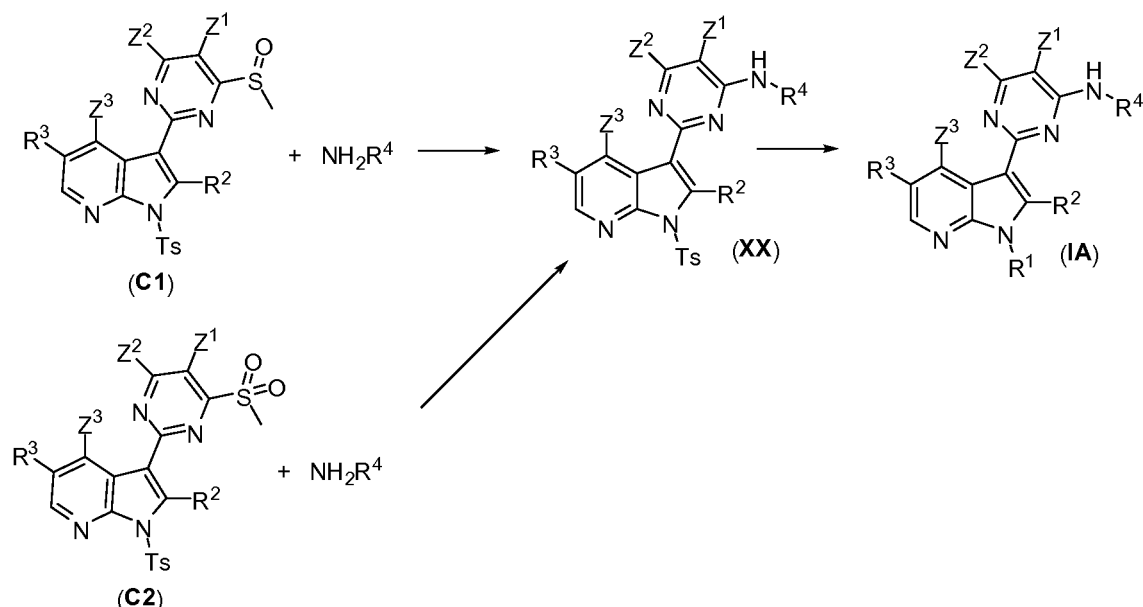
Даний винахід стосується також способу одержання сполук за винаходом. У одному варіанті здійснення винаходу способи стосуються одержання сполук, представлених структурною формулою (IA), або їх фармацевтично прийнятних солей. Способи включають стадію взаємодії



Змінні структурних формул (IA) і (XX) і сполук (A) і (B) незалежно мають значення, визначені вище для будь-яких варіантів здійснення винаходу. Ts являє собою тозил. Для здійснення взаємодії між сполуками (A) і (B) можуть бути використані будь-які придатні умови реакції, відомі в даній галузі, наприклад, описані в WO 2005/095400 і WO 2007/084557 для конденсації діоксаборолану з хлорпіримідином. Наприклад, взаємодія між сполуками (A) і (B) може бути здійснена в присутності $Pd(PPh_3)_4$. Конкретні приклади цих умов описані далі в експериментальній частині (наприклад, загальні схеми 5A, 6A, 7, 11, 14, 16, 31, 32, 33, 40, 44, 49, 51, 52, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 76).

У іншому варіанті здійснення винаходу способи включають стадію взаємодії сполуки C1 або C2 з NH_2R^4 з одержанням сполуки, представленої структурною формулою (XX), як показано на схемі B нижче.

Схема В

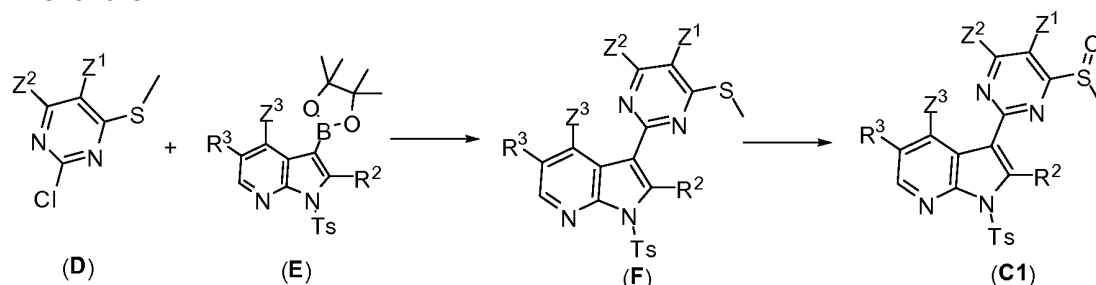


Змінні структурних формул (IA) і (XX), сполук (C1) і (C2) і R^4 в NH_2R^4 незалежно мають значення, визначені вище для будь-яких варіантів здійснення винаходу. Ts являє собою тозил. Для здійснення взаємодії сполук (C1) і (C2) з NH_2R^4 можуть бути використані будь-які придатні умови реакції, відомі в даній галузі, наприклад, описані в WO 2005/095400 і WO 2007/084557 для конденсації аміну з сульфінільною групою. Конкретні приклади цих умов описані далі в експериментальній частині (наприклад, загальні схеми 13, 15, 19, 20, 23, 30, 39, 41, 42, 44, 45, 50, 53, 54, 65, 72, 73, 74, і 77).

Способи, описані вище з відсиланням до схем А і В, необов'язково і незалежно, крім того, включають видалення захисної групи Ts в сполучі структурної формули (XX) з одержанням сполуки структурної формули (IA). Згідно з даним винаходом, для видалення захисної групи Ts можуть бути використані будь-які придатні умови, відомі в даній галузі. Конкретні приклади цих умов описані далі в експериментальній частині. Детозилування може давати сполуку структурної формули (IA), де R^1 являє собою -H. Якщо бажано, положення R^1 може бути алкіловане будь-яким придатним способом, відомим в даній галузі, з утворенням сполуки структурної формули (IA), де R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл.

Сполуки (A), (B), (C1), (C2) і NH_2R^4 можуть бути одержані будь-яким придатним способом, відомим в даній галузі. Конкретні приклади методів синтезу описані далі в експериментальній частині. Наприклад, сполука (C1) може бути одержана, як показано на схемі С: взаємодія сполук (D) і (E), наприклад, в присутності $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, може давати сполуку (F). Сполука (F) може бути потім окислена у придатних умовах, наприклад, шляхом обробки мета-хлорпербензойною кислотою, з одержанням сполуки (C) (див., наприклад, докладні деталі експериментів, описаних в експериментальній частині для загальної схеми 44).

Схема С



Визначення і загальна методика

Для цілей даного винаходу, хімічні елементи вказані відповідно до періодичної системи елементів, версія CAS, Handbook of Chemistry і Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. і March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, повний зміст яких включений в даний опис у вигляді посилань.

Як тут описано, сполуки за винаходом необов'язково можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, такими, як в основному проілюстровано нижче або як показано прикладами представників класів, підкласів і зразків за винаходом. Потрібно врахувати, що фраза "необов'язково заміщений" взаємозамінна з фразою "заміщений або незаміщений".

Звичайно термін "заміщений", або якому передуює термін "необов'язково", або ні, стосується заміни одного або декількох водневих радикалів в даній структурі на радикал конкретного замісника. Якщо не указано іншого, необов'язково заміщена група може мати замісник в кожному здатному до заміщення положенні. Коли більше одного положення в даній структурі може бути заміщено більше ніж одним замісником, вибраним з конкретної групи, замісники можуть бути або однаковими, або різними в кожному положенні. Коли термін "необов'язково заміщений" передуює списку, вказаний термін стосується всіх подальших здатних до заміщення груп, вказаних в цьому списку. Якщо радикал або структура замісника не визначені або вказані як "необов'язково заміщений", радикал або структура замісника є незаміщеними. Наприклад, якщо X являє собою необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкіл або феніл; то X може бути або необов'язково заміщеним C_1 - C_3 -алкілом, або необов'язково заміщеним фенілом. Подібним же чином, якщо термін "необов'язково заміщений" завершує список, вказаний термін стосується також всіх здатних до заміщення груп, вказаних в попередньому списку, якщо не указано іншого. Наприклад, якщо X являє собою C_1 - C_3 -алкіл або феніл, де X є необов'язково і незалежно заміщеним J^X , то обидва, і C_1 - C_3 -алкіл, і феніл, можуть бути необов'язково заміщені J^X . Як ясно будь-якому середньому фахівцю в даній галузі, такі групи, як H, галоген, NO_2 , CN, NH_2 , OH або OCF_3 , не можуть бути заміщеними.

Фраза "аж до", як використовується в описі, стосується нуля або будь-якого цілого числа, яке дорівнює або менше, ніж вказане подальше число у фразі. Наприклад, "аж до 3" означає будь-яке з 0, 1, 2 і 3. Як тут описано, область конкретних чисел атомів включає будь-які цілі числа. Наприклад, група, що містить 1-4 атоми, могла б мати 1, 2, 3 або 4 атоми.

Вибір замісників і сполучень замісників, представлених в даному винаході, повинен бути таким, щоб в результаті утворювалися стабільні або хімічно можливі сполуки. Термін "стабільний", як використовується в даному описі, стосується сполук, які по суті не змінюються, коли вони знаходяться в умовах, необхідних для їх одержання, визначення і, зокрема, для їх виділення, очищення і використання за одним або декількома призначеннями, описаними тут. У деяких варіантах здійснення винаходу стабільною сполукою або хімічно можливою сполукою є сполука, яка суттєво не змінюється при зберіганні протягом як мінімум тижня при температурі $40^\circ C$ або менше за відсутності вологи або інших хімічно реакційноактивних умов. Розглядається тільки такий вибір і сполучення замісників, які приводять до утворення стабільної структури. Такий вибір і сполучення ясні середньому фахівцю в даній галузі і можуть бути визначені шляхом експериментального підбору.

Термін "аліфатичний" або "аліфатична група", як використовується в даному описі, означає прямоланцюжковий (тобто нерозгалужений) або розгалужений вуглеводневий ланцюг, який є повністю насиченим або містить одну або декілька ланок ненасиченості, але не є неароматичним. Якщо не обумовлено іншого, аліфатичні групи містять 1-20 аліфатичних атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення винаходу аліфатичні групи містять 1-10 аліфатичних атомів вуглецю. У інших варіантах здійснення винаходу аліфатичні групи містять 1-8 аліфатичних атомів вуглецю. У деяких інших варіантах здійснення винаходу аліфатичні групи містять 1-6 аліфатичних атомів вуглецю, і в ще деяких інших варіантах здійснення винаходу аліфатичні групи містять 1-4 аліфатичних атоми вуглецю. Аліфатичні групи можуть бути прямими або розгалуженими, заміщеними або незаміщеними алкільними, алкенільними або алкінільними групами. Конкретні приклади включають, але цим не обмежуються, метил, етил, ізопропіл, н-пропіл, втор-бутил, вініл, н-бутеніл, етиніл, трет-бутил і ацетилен.

Термін "алкіл", як використовується в даному описі, означає насичений прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг. Термін "алкеніл", як використовується в даному описі, означає насичений прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить один або декілька подвійних зв'язків. Термін "алкініл", як використовується в даному описі, означає насичений прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить один або декілька потрійних зв'язків. Кожна з груп "алкіл", "алкеніл" або "алкініл", як використовується в даному описі, може бути необов'язково заміщена, як зазначено нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу "алкіл" являє собою C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_4 -алкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу "алкеніл" являє собою C_2 - C_6 -алкеніл або C_2 - C_4 -алкеніл. У деяких варіантах здійснення винаходу "алкініл" являє собою C_2 - C_6 -алкініл або C_2 - C_4 -алкініл.

Термін "циклоаліфатичний" (або "карбоцикл", або "карбоцикліл", або "карбоциклічний") стосується неароматичної кільцевої системи, що містить тільки атоми вуглецю, яка може бути

насиченою або містити одну або декілька ланок ненасиченості, що має від трьох до чотирнадцяти кільцевих атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення винаходу число атомів вуглецю складає від 3 до 10. У інших варіантах здійснення винаходу число атомів вуглецю складає від 4 до 7. В ще інших варіантах здійснення винаходу число атомів вуглецю становить 5 або 6. Термін охоплює моноциклічні, біциклічні або поліциклічні, конденсовані, спіро або місточкові карбоциклічні кільцеві системи. Термін охоплює поліциклічні кільцеві системи, в яких карбоциклічне кільце може бути "конденсоване" з одним або декількома неароматичними карбоциклічними або гетероциклічними кільцями або з одним або декількома ароматичними кільцями або їх сполученням, де радикал або точка приєднання знаходиться на карбоциклічному кільці. "Конденсовані" біциклічні кільцеві системи включають два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є загальними. Місточкова біциклічна група включають два кільця, у яких три або чотири сусідні кільцеві атоми є загальними. У спіробіциклічних кільцевих системах загальним є один кільцевий атом. Приклади циклоаліфатичних груп включають, але цим не обмежуються, циклоалкільні і циклоалкенільні групи. Конкретні приклади включають, але цим не обмежуються, циклогексил, циклопропеніл і циклобутил.

Термін "гетероцикл" (або "гетероцикліл", або "гетероциклічний", або "неароматичний гетероцикл"), як використовується в даному описі, стосується неароматичної кільцевої системи, яка може бути насиченою або містити одну або декілька ланок ненасиченості, що має від трьох до чотирнадцяти кільцевих атомів, в якій один або декілька кільцевих атомів вуглецю замінені на гетероатом, такий як N, S або O, і кожне кільце в системі містить від 3 до 7 членів. У деяких варіантах здійснення винаходу неароматичні гетероциклічні кільця містять в кільці аж до трьох гетероатомів, вибраних з N, S і O. В інших варіантах здійснення винаходу неароматичні гетероциклічні кільця містять в кільцевій системі аж до двох гетероатомів, вибраних з N, S і O. В ще інших варіантах здійснення винаходу неароматичні гетероциклічні кільця містять аж до двох гетероатомів, вибраних з N і O. Термін охоплює моноциклічні, біциклічні або поліциклічні конденсовані, спіро або місточкові гетероциклічні кільцеві системи. Термін також охоплює поліциклічні кільцеві системи, в яких гетероциклічне кільце може бути конденсоване з одним або декількома неароматичними карбоциклічними або гетероциклічними кільцями або з одним або декількома ароматичними кільцями або їх сполученням, де радикал або точка приєднання знаходиться на гетероциклічному кільці. Приклади гетероциклів включають, але цим не обмежуються, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, азепаніл, діазепаніл, триазепаніл, азоканіл, діазоканіл, триазоканіл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, оксазоканіл, оксазепаніл, тіазепаніл, тіазоканіл, бензімідазолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, морфоліно, включаючи, наприклад, 3-морфоліно, 4-морфоліно, 2-тіоморфоліно, 3-тіоморфоліно, 4-тіоморфоліно, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл, 1-тетрагідропіперазиніл, 2-тетрагідропіперазиніл, 3-тетрагідропіперазиніл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 1-піразолініл, 4-піразолініл, 5-піразолініл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл, 2-тіазолідиніл, 3-тіазолідиніл, 4-тіазолідиніл, 1-імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 4-імідазолідиніл, 5-імідазолідиніл, індолініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, бензотіоланіл, бензодитіаніл, 3-(1-алкіл)бензімідазол-2-оніл і 1,3-дигідроімідазол-2-оніл.

Термін "арил" (або "арильне кільце", або "арильна група"), використовуваний самостійно або як частина більшої групи як "аралкіл", "аралкокси", "арилоксіалкіл" або "гетероарил", стосується обох, як карбоциклічних, так і гетероциклічних ароматичних кільцевих систем. Термін "арил" може використовуватися взаємозамінно з терміном "арильне кільце" або "арильна група".

"Карбоциклічні ароматичні кільцеві" групи містять тільки вуглецеві кільцеві атоми (звичайно від шести до чотирнадцяти) і включають моноциклічні ароматичні кільця, такі як феніл, і конденсовані поліциклічні ароматичні кільцеві системи, де два або більше карбоциклічних ароматичних кілець конденсовані одне з іншим. Приклади включають 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Також включеною в обсяг терміна "карбоциклічне ароматичне кільце" або "карбоциклічна ароматична група", як використовується в даному описі, є група, в якій ароматичне кільце "конденсоване" з одним або декількома неароматичними кільцями (карбоциклічними або гетероциклічними), така як інданіл, фталімідил, нафтимідил, фенантридиніл або тетрагідронафтил, де радикал або місце приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Терміни "гетероарил", "гетероароматичний", "гетероарильне кільце", "гетероарильна група", "ароматичний гетероцикл" або "гетероароматична група", використовувані самостійно або як частина більшої групи у вигляді "гетероаралкілу" або "гетероарилалкокси", стосуються гетероароматичних кільцевих груп, що мають від п'яти до чотирнадцяти членів, включаючи моноциклічні гетероароматичні кільця і поліциклічні ароматичні кільця, в яких моноциклічне

ароматичне кільце конденсоване з одним або декількома іншими ароматичними кільцями. Гетероарильні групи містять один або декілька кільцевих гетероатомів. У обсяг терміна "гетероарил", як використовується в даному описі, також включена група, в якій ароматичне кільце "конденсоване" з одним або декількома неароматичними кільцями (карбоциклічними або гетероциклічними), де радикал або точка приєднання знаходяться на ароматичному кільці. Біциклічне 6,5-гетероароматичне кільце, як використовується в даному описі, наприклад, являє собою шестичленне гетероароматичне кільце, конденсоване з другим п'ятичленним кільцем, де радикал або точка приєднання знаходяться на шестичленному кільці. Приклади гетероарильних груп включають піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, імідазоліл, піроліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл або тіадіазоліл, включаючи, наприклад, 2-фураніл, 3-фураніл, N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-оксадіазоліл, 5-оксадіазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 2-триазоліл, 5-триазоліл, тетразоліл, 2-тієніл, 3-тієніл, карбазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, індоліл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, ізохінолініл, індоліл, ізоіндоліл, акридиніл, бензізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, пуриніл, піразиніл, 1,3,5-триазиніл, хінолініл (наприклад, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 4-хінолініл) і ізохінолініл (наприклад, 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл або 4-ізохінолініл).

Як використовується в даному описі, "цикло", "циклічний", "циклічна група" або "циклічний радикал" включають моно-, бі- і трициклічні кільцеві системи, включаючи циклоаліфатичну, гетероциклоаліфатичну, карбоциклічну арильну або гетероарильну, кожна з яких вже охарактеризована вище.

Як використовується в даному описі, "біциклічна кільцева система" включає 8-12-членні (наприклад, 9, 10 або 11) структури, які утворюють два кільця, де вказані два кільця мають щонайменше один загальний атом (наприклад, 2 загальні атоми). Біциклічні кільцеві системи включають біциклоаліфатичні (наприклад, біциклоалкільні або біциклоалкенільні), біциклогетероаліфатичні, біциклічні карбоциклічні арили і біциклічні гетероарили.

Як використовується в даному описі, "місточкова біциклічна кільцева система" стосується біциклічної гетероциклоаліфатичної кільцевої системи або біциклічної циклоаліфатичної кільцевої системи, в якій кільця є місточковими. Приклади місточкових біциклічних кільцевих систем включають, але цим не обмежуються, адамантаніл, норборнаніл, біцикло[3,2,1]октил, біцикло[2,2,2]октил, біцикло[3,3,1]ноніл, біцикло[3,2,3]ноніл, 2-оксабіцикло[2,2,2]октил, 1-азабіцикло[2,2,2]октил, 3-азабіцикло[3,2,1]октил і 2,6-діоксатрицикло[3,3,1,03,7]ноніл. Місточкова біциклічна кільцева система може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, такими як алкіл (включаючи карбоксилкіл, гідроксилкіл і галогеналкіл, такий як трифторметил), алкеніл, алкініл, циклоалкіл, (циклоалкіл)алкіл, гетероциклоалкіл, (гетероциклоалкіл)алкіл, карбоциклічний арил, гетероарил, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоалкілокси, (карбоциклічний арил)окси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, ароїл, гетероароїл, нітро, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, амінокарбоніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, (циклоалкілалкіл)карбоніламіно, (карбоциклічний арил)карбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, (гетероциклоалкіл)карбоніламіно, (гетероциклоалкілалкіл)карбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероаралкілкарбоніламіно, ціано, галоген, гідрокси, ацил, меркапто, алкілсульфаніл, сульфокси, сечовина, тіосечовина, сульфамойл, сульфамід, оксо або карбамоїл.

Як використовується в даному описі, "місток" стосується зв'язку або атома або нерозгалуженого ланцюга атомів, що зв'язують дві різні частини молекули. Два атоми, які сполучені через місток (звичайно, але не завжди, два третинних атоми вуглецю) позначаються як "вузлові".

Як використовується в даному описі, термін "спіро" стосується кільцевих систем, що мають тільки один загальний атом (звичайно четвертинний вуглець) між двома кільцями.

Термін "кільцевий атом" означає атом, такий як C, N, O або S, який входить до складу кільця ароматичної групи, циклоалкільної групи або неароматичного гетероциклічного кільця.

"Заміщуваний кільцевий атом" в ароматичній групі являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту, що несе атом водню. Водень може бути необов'язково замінений на придатну групу замісника. Так, термін "заміщуваний кільцевий атом" не включає кільцевий азот або атоми вуглецю, які просторово утруднені, коли два кільця є конденсованими. Крім того, "заміщуваний кільцевий атом" не включає кільцеві атоми вуглецю або азоту, коли на структурі показано, що

вони вже приєднані до радикала, відмінного від водню.

Термін "гетероатом" означає один або декілька атомів кисню, сірки, азоту, фосфору або кремнію (включаючи будь-які окиснені форми азоту, сірки, фосфору або кремнію; кватернізовану форму будь-якої основи азоту або заміщуваний азот гетероциклічного кільця, наприклад N (як в 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як в піролідінілі) або NR^+ (як в N-заміщеному піролідінілі)).

Як використовується в даному описі, необов'язково заміщений аралкіл може бути заміщеним як в алкільній, так і в арильній частині. Якщо не указано іншого, як використовується в даному описі, необов'язково заміщений аралкіл необов'язково заміщений в арильній частині.

У деяких варіантах здійснення винаходу аліфатична або гетероаліфатична група або неароматичне гетероциклічне кільце можуть містити один або декілька замісників. Придатні замісники насиченого вуглецю аліфатичної або гетероаліфатичної групи або неароматичного гетероциклічного кільця вибрані з перерахованих вище, наприклад з вказаних у визначеннях J^{A} , J^{B} , J^{C1} , J^{D1} і J^{E1} . Інші придатні замісники включають ті, які перераховані як прийнятні для ненасиченого вуглецю карбоциклічної арильної або гетероарильної групи і, крім того, включають наступні: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNHR}^+$, $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^+$, $=\text{NNHCO}_2(\text{алкіл})$, $=\text{NNHSO}_2(\text{алкіл})$ або $=\text{NR}^+$, де кожний R^* незалежно вибраний з водню або необов'язково заміщеної $\text{C}_1\text{-C}_6$ -аліфатичної групи. Необов'язкові замісники в аліфатичній групі R^* вибрані з NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})_2$, галогену, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи}$, OH , $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$, $\text{O}(\text{галоген C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$ або галоген($\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи}$), де кожна з подальших $\text{C}_1\text{-C}_4$ -аліфатичних груп R^* є незаміщеною.

У деяких варіантах здійснення винаходу необов'язкові замісники на атомі азоту неароматичного гетероциклічного кільця включають ті, які вже використовувалися вище, наприклад у визначеннях J^{B} , J^{D1} і J^{E1} . Інші придатні замісники включають $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{-N}(\text{R}^*)_2$ або $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$; де R^+ являє собою водень, необов'язково заміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ -аліфатичною групою, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений $-\text{O}(\text{Ph})$, необов'язково заміщений $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, необов'язково заміщений $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$; необов'язково заміщений $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ або незаміщений 5-6-членний гетероарил або гетероциклічне кільце, що містять від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, азоту або сірки, або два незалежних R^+ на одному і тому ж заміснику або на різних замісниках, взяті разом з атомом(ами), до якого(их) приєднана кожна група R^+ , утворюють 5-8-членний гетероциклічний карбоциклічний арил або гетероарильне кільце або 3-8-членне циклоалкільне кільце, де вказане гетероарильне або гетероциклічне кільце містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. Необов'язкові замісники на аліфатичній групі або фенільному кільці R^+ вибрані з NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})_2$, галогену, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи}$, OH , $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$, $\text{O}(\text{галоген C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$ або галоген($\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи}$), де кожна з вищезгаданих $\text{C}_1\text{-C}_4$ -аліфатичних груп R^+ є незаміщеною.

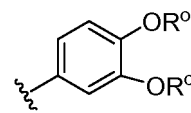
У деяких варіантах здійснення винаходу карбоциклічна арильна (включаючи аралкільну, аралкокси, арилоксалкільну і тому подібне) або гетероарильна (включаючи гетероаралкільну і гетероарилалкокси і тому подібне) група можуть містити один або декілька замісників. Придатні замісники на ненасиченому атомі вуглецю карбоциклічного арилу або гетероарильної групи вибрані з тих, які перераховані вище, наприклад у визначеннях J^{A} , J^{B} , J^{C1} , J^{D1} і J^{E1} . Інші придатні замісники включають галоген; $-\text{R}^\circ$; $-\text{OR}^\circ$; $-\text{SR}^\circ$; 1,2-метилендіоксо; 1,2-етилендіоксо; феніл (Ph), необов'язково заміщений R° ; $-\text{O}(\text{Ph})$, необов'язково заміщений R° ; $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$, необов'язково заміщений R° ; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$, необов'язково заміщений R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^\circ$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(=\text{NH})\text{-N}(\text{R}^\circ)_2$ або $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$; де кожний незалежний R° вибраний з водню, необов'язково заміщеної $\text{C}_1\text{-C}_6$ -аліфатичної групи, незаміщеного 5-6-членного гетероарильного або гетероциклічного кільця, фенілу, $-\text{O}(\text{Ph})$ або $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, або два незалежних R° , на одному і тому ж заміснику або на різних замісниках, взяті разом з атомом(ами), до якого(их) приєднана кожна група R° , утворюють 5-8-членний гетероциклічний карбоциклічний арильний або гетероарильний кільце або 3-8-членне циклоалкільне кільце, де вказане гетероарильне або гетероциклічне кільце містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки. Необов'язкові замісники на аліфатичній групі R° вибрані з NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-аліфатичної групи})_2$, галогену, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -

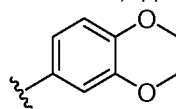
аліфатичної групи, OH, O(C₁-C₄-аліфатичної групи), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁-C₄-аліфатичної групи), O(галогенC₁-C₄-аліфатичної групи) або галогенC₁-C₄-аліфатичної групи, CHO, N(CO)(C₁-C₄-аліфатичної групи), C(O)N(C₁-C₄-аліфатичної групи), де кожна з вищезгаданих C₁-C₄-аліфатичних груп R° є незаміщеною.

Неароматичні азотовмісні гетероциклічні кільця, які заміщені на кільцевому атомі азоту і приєднані до іншої частини молекули по кільцевому атому вуглецю, вказані вище як N-заміщені. Наприклад, N-алкілпіперидинільна група приєднана до іншої частини молекули у другому, третьому або четвертому положенні піперидинільного кільця і заміщена по кільцевому азоту алкільною групою. Неароматичні азотовмісні гетероциклічні кільця, такі як піразиніл, який заміщений на кільцевому азоті і приєднаний до залишку молекули по другому кільцевому атому азоту, вказані вище як N'-заміщені N-гетероцикли. Наприклад, N'-ацил-N-піразинільна група приєднана до залишку молекули по одному кільцевому атому азоту і заміщена на другому кільцевому атомі азоту ацильною групою.

Термін "ненасичений", як використовується в даному описі, означає, що група має одну або декілька ланок ненасиченості.

Як показано детально вище, в деяких варіантах здійснення винаходу два незалежних R° (або R⁺, або будь-яка інша змінна, подібним чином визначена вище), можуть бути взяті разом з атомом(ами), до якого(их) кожна змінна приєднана з утворенням 5-8-членного гетероциклілу, карбоциклічного арильного або гетероарильного кільця або 3-8-членного циклоалкільного кільця. Прикладами кілець, які утворюються, коли два незалежних R° (або R⁺, або будь-яка інша змінна, подібним чином визначена вище), взяті разом з атомом(ами), до якого(их) кожна змінна приєднана, включають, але цим не обмежуються, наступні: а) два незалежних R° (або R⁺, або будь-яка інша змінна, подібним чином визначена в даному описі), які приєднані до одного і того ж атома і, взяті разом з цим атомом, утворюють кільце, наприклад N(R°)₂, де обидва R°, взяті разом з атомом азоту, утворюють піперидин-1-ільну, піперазин-1-ільну або морфолін-4-ільну групу; і b) два незалежних R° (або R⁺, або будь-яка інша змінна, подібним чином визначена в даному описі), які приєднані до різних атомів і, взяті разом з обома цими атомами, утворюють

кільце, наприклад, де фенільна група, є заміщеною двома OR°, , вказані два R°, взяті разом з атомом кисню, до якого вони приєднані, утворюють конденсоване 6-членне

кисневмісне кільце: . Потрібно врахувати, що можуть бути утворені варіанти інших кілець, коли два незалежних R° (або R⁺, або будь-яка інша змінна, подібним чином визначена в даному описі), взяті разом з атомом(ами), до якого(их) кожна змінна приєднана, і що приклади, описані детально вище, не призначені для обмеження винаходу.

У деяких варіантах здійснення винаходу алкільний або аліфатичний ланцюг може необов'язково перериватися іншим атомом або групою. Це означає, що метиленова ланка алкільного або аліфатичного ланцюга необов'язково замінена вказаним іншим атомом або групою. Приклади таких атомів або груп можуть включати, але цим не обмежуються, ті, які перераховані у визначеннях Q¹, Y¹, Q² і Q³. Подальші приклади включають -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO- або -SO₂-, де R визначений вище.

Як використовується даному описі, група "аміно" стосується -NR^XR^Y, де кожний з R^X і R^Y незалежно являє собою -H, C₁-C₆-аліфатичну групу, C₃-C₇-неароматичний карбоцикл, 5-6-членний карбоциклічний арил або гетероарил або 4-7-членний неароматичний гетероцикл, кожний з яких незалежно визначений в даному описі і необов'язково заміщений. Придатні замісники карбоциклу, карбоциклічного арилу, гетероарилу і гетероциклу, кожний незалежно, включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкіл), -N(C₁-C₆-алкіл)₂, C₁-C₆-алкіл, -O(C₁-C₆-алкіл), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкіл), -OC(O)(C₁-C₆-алкіл), -NHC(O)(C₁-C₆-алкіл), -NHC(O)O(C₁-C₆-алкіл), -C(O)NH(C₁-C₆-алкіл) і -C(O)N(C₁-C₆-алкіл)₂, де кожна з вказаних алкільних груп є необов'язково і незалежно заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкілу), -N(C₁-C₄-алкілу)₂, -OCO(C₁-C₄-алкілу), -CO(C₁-C₄-алкілу), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкілу) і C₁-C₄-алкокси. Придатні замісники для C₁-C₆-аліфатичної групи (включаючи C₁-C₆-алкіл) включають галоген, ціано, гідрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкіл), -N(C₁-C₆-алкіл)₂, -O(C₁-C₆-алкіл), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкіл), -OC(O)(C₁-C₆-алкіл), -NHC(O)(C₁-C₆-алкіл), -NHC(O)O(C₁-C₆-алкіл), -

$C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, феніл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членний неароматичний гетероцикл і C_3-C_7 -карбоцикл, де кожна з вказаних алкільних груп є необов'язково і незалежно заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси, і де кожний з вказаних фенілу, гетероарилу, гетероциклу і карбоциклу є необов'язково і незалежно заміщеним одним або декількома замісниками, описаними вище стосовно карбоциклу, карбоциклічного арилу, гетероарилу і гетероциклу, представлених R^X і R^Y . У деяких варіантах здійснення винаходу кожний з R^X і R^Y незалежно являє собою $-H$, необов'язково заміщену C_1-C_6 -аліфатичну групу або необов'язково заміщений C_3-C_8 -неароматичний карбоцикл. У деяких варіантах здійснення винаходу кожний з R^X і R^Y незалежно являє собою $-H$ або C_1-C_6 -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси. Приклади аміногруп включають $-NH_2$, аліфатичний аміно, алкіламіно, діалкіламіно або ариламіно. Як використовується в даному описі, "аліфатична аміногрупа" стосується $-NR^X R^Y$, де R^X являє собою C_1-C_6 -аліфатичну групу, необов'язково заміщену, як описано вище; і R^Y являє собою $-H$ або C_1-C_6 -аліфатичну групу, необов'язково заміщену, як описано вище. Як використовується в даному описі, група "алкіламіно" стосується $-NHR^X$, де R^X являє собою C_1-C_6 -алкільну групу, необов'язково заміщену, як описано вище. Як використовується в даному описі, група "діалкіламіно" стосується $-NR^X R^Y$, де кожна з R^X і R^Y незалежно являє собою C_1-C_6 -алкільну групу, необов'язково заміщену, як описано вище. Як використовується в даному описі, група "ариламіно" стосується $-NR^X R^Y$, де R^X являє собою 5-6-членний карбоциклічний арил або гетероарил, і R^Y являє собою $-H$ або 5-6-членний карбоциклічний арил або гетероарил, де кожна з вказаних карбоциклічних арильних і гетероарильних груп незалежно і необов'язково заміщена, як описано вище. Коли термін "аміно" не означає кінцеву групу (наприклад, алкілкарбоніламіно), він означає $-NR^X$. R^X має ті ж значення, які вказані вище. У одному варіанті здійснення винаходу аміногрупа являє собою $-NH_2$ або аліфатичний аміно. У іншому варіанті здійснення винаходу аміногрупа являє собою $-NH_2$, алкіламіно або діалкіламіно. У ще одному варіанті здійснення винаходу аміногрупа являє собою $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$ або $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, де кожна з алкільних груп є необов'язково і незалежно заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси.

Як використовується в даному описі, "амідо" охоплює як "амінокарбоніл", так і "карбоніламіно". Вказані терміни, коли використовуються самостійно або в зв'язку з іншою групою, стосуються амідогрупи, такої як $N(R^X R^Y)-C(O)-$ або $R^Y C(O)-N(R^X)-$, коли є кінцевими, і $-C(O)-N(R^X)-$ або $-N(R^X)-C(O)-$, коли є проміжними, де R^X і R^Y визначені вище. Приклади амідогруп включають алкіламідо (такий як алкілкарбоніламіно або алкілкарбоніламіно, або алкіламінокарбоніл), (гетероциклоаліфатичний)амідо, (гетероаралкіл)амідо, (гетероарил)амідо, (гетероциклоалкіл)алкіламідо, ариламідо, аралкіламідо, (циклоалкіл)алкіламідо або циклоалкіламідо. У деяких варіантах здійснення винаходу амідогрупа являє собою $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$ або $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, де кожний з вказаних алкілів є необов'язково і незалежно заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси. У деяких варіантах здійснення винаходу амідогрупа являє собою $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$ або $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, де кожна з алкільних груп є необов'язково і незалежно заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і C_1-C_4 -алкокси.

Як використовується в даному описі, група "сечовина" стосується структури $-NR^X-CO-NR^Y R^Z$, і група "тіосечовина" стосується структури $-NR^X-CS-NR^Y R^Z$, коли вони є кінцевими, і $-NR^X-CO-NR^Y-$ або $-NR^X-CS-NR^Y-$, коли вони є проміжними, де R^X , R^Y і R^Z , кожний незалежно, мають значення, вказані вище.

Як використовується в даному описі, група "ацил" стосується формільної групи або $R^X-C(O)-$ (такої як $-алкіл-C(O)-$, також стосується "алкілкарбонілу"), де R^X і "алкіл" були визначені раніше.

Ацетил і півалоїл є прикладами ацильних груп.

Як використовується в даному описі, група "карбокси" стосується $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^X$, $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^X$, коли є кінцевою групою; або $-\text{OC}(\text{O})-$ або $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, коли є проміжною групою, де R^X має значення, вказані вище.

5 Термін "гідроксил" або "гідрокси", або "спиртова група" стосується $-\text{OH}$.

Як використовується в даному описі, "алкоксикарбоніл", який охоплюється терміном "карбокси", використовуваний самостійно або в поєднанні з іншою групою, стосується такої групи, як $(\text{алкіл}-\text{O})-\text{C}(\text{O})-$.

Як використовується в даному описі, "карбоніл" стосується $-\text{C}(\text{O})-$.

10 Як використовується в даному описі, "оксо" стосується $=\text{O}$.

Як використовується в даному описі, термін "алкокси" або "алкілтіо" стосується алкільної групи, як визначено раніше, приєднаної до молекули через атом кисню ("алкокси", наприклад -O-алкіл) або сірки ("алкілтіо", наприклад -S-алкіл) атом.

Як використовується в даному описі, термін "галоген" означає F, Cl, Br або I.

15 Як використовується в даному описі, термін "ціано" або "нітрил" стосується $-\text{CN}$ або $-\text{C}\equiv\text{N}$.

Терміни "алкоксіалкіл", "алкоксіалкеніл", "алкоксіаліфатичний" і "алкоксіалкокси" означають алкіл, алкеніл, аліфатичну групу або алкокси, які в деяких випадках можуть бути заміщені однією або декількома алкоксигрупами.

20 Терміни "галогеналкіл", "галогеналкеніл", "галогеналіфатичний" і "галогеналкокси" означають алкіл, алкеніл, аліфатичну групу або алкокси, які в деяких випадках можуть бути заміщені одним або декількома атомами галогену. Даний термін включає перфторовані алкільні групи, такі як $-\text{CF}_3$ і $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

25 Терміни "ціаноалкіл", "ціаноалкеніл", "ціаноаліфатична група" і "ціаноалкокси" означають алкіл, алкеніл, аліфатичну групу або алкокси, які в деяких випадках можуть бути заміщені однією або декількома ціаногрупами. У деяких варіантах здійснення винаходу ціаноалкіл являє собою (NC) -алкіл-.

Терміни "аміноалкіл", "аміноалкеніл", "аміноаліфатична група" і "аміноалкокси" означають алкіл, алкеніл, аліфатичну групу або алкокси, які в деяких випадках можуть бути заміщені однією або декількома аміногрупами, де аміногрупа має значення, вказані вище. У деяких варіантах здійснення винаходу аміноаліфатична група являє собою C_1 - C_6 -аліфатичну групу, заміщену однією або декількома $-\text{NH}_2$ -групами. У деяких варіантах здійснення винаходу аміноалкіл стосується структури $(\text{R}^X\text{R}^Y)\text{N}$ -алкіл-, де кожний з R^X і R^Y незалежно має значення, вказані вище. У деяких конкретних варіантах здійснення винаходу аміноалкіл являє собою C_1 - C_6 -алкіл, заміщений однією або декількома $-\text{NH}_2$ -групами. У деяких конкретних варіантах винаходу аміноалкеніл являє собою C_1 - C_6 -алкеніл, заміщений однією або декількома $-\text{NH}_2$ -групами. У деяких варіантах здійснення винаходу аміноалкокси являє собою $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкіл})$, де алкільна група є заміщеною однією або декількома $-\text{NH}_2$ -групами.

40 Терміни "гідроксіалкіл", "гідроксіаліфатична група" і "гідроксіалкокси" означають алкіл, аліфатичну групу або алкокси, які в деяких випадках можуть бути заміщені однією або декількома $-\text{OH}$ -групами.

Терміни "алкоксіалкіл", "алкоксіаліфатична група" і "алкоксіалкокси" означають алкіл, аліфатичну групу або алкокси, які в деяких випадках можуть бути заміщені однією або декількома алкоксигрупами. Наприклад, "алкоксіалкіл" стосується алкільної групи, такої як $(\text{алкіл}-\text{O})$ -алкіл-, де алкіл має значення, вказані вище.

45 Термін "карбоксіалкіл" означає алкіл, заміщений однією або декількома карбоксигрупами, де алкіл і карбокси мають значення, вказані вище.

У деяких варіантах здійснення винаходу кожна з аміногруп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b і R^c) вище, незалежно являє собою $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6\text{-карбоцикл})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкіл})_2$ або $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{-карбоцикл})$, де вказані алкільна і карбоциклічна групи, кожна необов'язково і незалежно, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси; кожна з карбоксигруп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b і R^c) вище, незалежно являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_6\text{-карбоцикл})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{-карбоцикл})$ або $-\text{CO}_2\text{H}$, де вказані алкільні і карбоциклічні групи, кожна необов'язково і незалежно, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу})$ і C_1 - C_4 -алкокси; кожна з амідогруп, вказаних в описі для змінних структурних формул

(I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b і R^c) вище, незалежно являє собою $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, $-NHC(O)(C_3-C_6\text{-карбоцикл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_3-C_6\text{-карбоцикл})$, $-C(O)NH(C_3-C_6\text{-карбоцикл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_3-C_6\text{-карбоцикл})$ або $-C(O)NH_2$, де вказані алкільна і карбоциклічна групи, кожна необов'язково і незалежно, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$; кожна з аміноалкільних груп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^8 , R^9 і R'') вище, незалежно являє собою $C_1-C_6\text{-алкільну}$ групу, заміщену однією або декількома аміногрупами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$; і кожна з аміноалкоксигруп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R , R' і R'') вище, незалежно являє собою групу $-O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, де алкільна група є заміщеною однією або декількома аміногрупами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$.

У деяких варіантах здійснення винаходу кожна з аміногруп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b і R^c) вище, незалежно являє собою $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$ або $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$, де вказані алкільні групи, кожна необов'язково і незалежно, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$; кожна з карбоксигруп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b і R^c) вище, незалежно являє собою $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$ або $-CO_2H$, де вказані алкільні групи, кожна необов'язково і незалежно, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$; кожна з амідогруп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b і R^c) вище, незалежно являє собою $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкіл})C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{-алкіл})_2$ або $-C(O)NH_2$, де вказані алкільні групи, кожна необов'язково і незалежно, заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, оксо, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$, $-OSO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO(C_1-C_4\text{-алкілу})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $C_1-C_4\text{-алкокси}$; кожна з аміноалкільних груп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^8 , R^9 і R'') вище, незалежно являє собою $C_1-C_6\text{-алкільну}$ групу, заміщену однією або декількома аміногрупами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$; і кожна з аміноалкоксигруп, вказаних в описі для змінних структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) (наприклад, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R , R' і R'') вище, незалежно являє собою групу $-O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, де алкільна група є заміщеною однією або декількома аміногрупами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкілу})$ і $-N(C_1-C_4\text{-алкілу})_2$.

Терміни "захисна група" і "група, що захищає", як використовується в даному описі, є взаємозамінними і стосуються агента, що тимчасово блокує одну або декілька бажаних функціональних груп в поєднанні з декількома реакційними ділянками. У деяких варіантах здійснення винаходу захисна група має одну або декілька, або, зокрема, всі, наступних характеристик: а) вибірково додається до функціональної групи з хорошим виходом, що дає захищений продукт, який б) стабільний при проведенні реакцій по одній або декількох інших реакційних ділянках; і с) вибірково видаляється з хорошим виходом реагентами, які не впливають на регеновану функціональну групу з видаленням захистом. Фахівцю в даній галузі зрозуміло, що в деяких випадках реагенти не впливають на інші реакційноздатні групи в сполучі. У інших випадках реагенти можуть також взаємодіяти з іншими реакційноздатними групами в сполучі. Приклади захисних груп детально описані авторами Greene T. W., Wuts P. G. в книзі "Protective Groups in Organic Synthesis", третє видання, John Wiley & Sons, New York: 1999 (і інші видання цієї книги), повний зміст якої включений в даний опис у вигляді посилання. Термін "азотозахисна група", як використовується в даному описі, стосується агента, використовуваного для тимчасового блокування однієї або декількох бажаних азотних реакційноздатних ділянок в поліфункціональних сполуках. Переважні азотозахисні групи також мають характеристики, проілюстровані для захисної групи вище, і деякі приклади азотозахисних груп також детально описані в частині 7 авторами Greene T. W., Wuts, P. G. в книзі "Protective Groups in Organic Synthesis", третє видання, John Wiley & Sons, New York: 1999, повний зміст

якої включений в даний опис у вигляді посилання.

Як використовується в даному описі, термін "замінювана група" або "група, що видаляється", стосується групи, яка зв'язана з аліфатичною або ароматичною групою, як

- 5 Якщо не указано іншого, структури, вказані в даному описі, мають на увазі також охоплення всіх ізомерних (наприклад, енантіомерних, діастереомерних, цис/транс, конформаційних і ротаційних) форм структури. Наприклад, R- і S-конфігурації для кожного асиметричного центра, (Z)- і (E)-ізомери по подвійному зв'язку і (Z)- і (E)-конформаційні ізомери включені в даний винахід, якщо тільки якийсь з ізомерів не зображений конкретно. Як зрозуміло фахівцю в даній
- 10 галузі, замісник може вільно обертатися навколо будь-якого здатного до обертання зв'язку.



Наприклад, замісник, зображений як , також являє собою .

Таким чином, індивідуальні стереохімічні ізомери, а також енантіомерні, діастереомерні, цис/транс, конформаційні і ротаційні суміші даних сполук входять в обсяг винаходу.

- 15 Якщо не указано іншого, всі таутомерні форми сполук за винаходом входять в обсяг винаходу.

- Крім того, якщо не указано іншого, структури, вказані в даному описі, також мають на увазі включення сполук, які відрізняються тільки наявністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, які мають ці структури, за винятком того, що структури, де водень
- 20 замінений на дейтерій або тритій, або вуглець замінений на вуглець, збагачений ¹³C- або ¹⁴C-ізомерами, входять в обсяг даного винаходу. Наприклад, сполуки структурних формул (I)-(VI) (наприклад, структурних формул (I), (IA), (II), (III), (IV), (V) і (VI)) і (XIA)-(XIV) (наприклад, структурних формул (XIA), (XIB), (XIIA), (XIIB), (XIII) і (XIV)), які мають -D в положенні, відповідному R², також входять в обсяг даного винаходу. Такі сполуки можуть використовуватися, наприклад, як аналітичні інструменти або зразки в біологічних зразках. Такі
- 25 сполуки, особливо дейтеровані аналоги, також можуть бути використані в терапії.

Терміни "зв'язок" і "відсутність" використовуються взаємозамінно для указання того, що група відсутня.

- Сполуки за винаходом визначені в даному описі їх хімічними структурами і/або хімічними назвами. Коли сполука визначена і хімічною структурою, і хімічною назвою, а хімічна структура і
- 30 хімічна назва суперечать одна одній, хімічна структура є визначальною для ідентифікації сполук.

Фармацевтично прийнятні солі, сольвати, клатрати, проліки і інші похідні

- Сполуки, представлені в даному описі, можуть існувати у вільному вигляді або, коли прийнятно, у вигляді солей. Вказані солі, які є фармацевтично прийнятними, є особливо
- 35 цікавими, оскільки використовуються при введенні сполук, описаних нижче, в медичних цілях. Солі, які не є фармацевтично прийнятними, використовуються в способах одержання, при виділенні і очищенні і, в деяких випадках, для виділення стереомерних форм сполук за винаходом або проміжних сполук.

- Як використовується в даному описі, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується
- 40 солей сполук, які за медичною оцінкою придатні для застосування шляхом контактування з тканинами людей і нижчих тварин без побічних ефектів, таких як токсичність, подразнення, алергічні реакції і тому подібне, і є пропорційними у співвідношенні розумний успіх/ризик.

- Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі. Наприклад, S. M. Berge et al. детально описали фармацевтично прийнятні солі в роботі J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включений в даний опис як посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук, описані тут,
- 45 включають похідні придатних неорганічних і органічних кислот і основ. Ці солі можуть бути одержані in situ в процесі кінцевого виділення і очищення сполук.

- Коли сполука, розкрита в даному описі, містить основну групу або достатньо основний біоізомер, солі додавання кислот можуть бути одержані шляхом 1) взаємодії очищеної сполуки
- 50 в її вільній основній формі з придатною органічною або неорганічною кислотою, і 2) виділення солі, що утворилася таким чином. На практиці, солі додавання кислот можуть бути більш зручною формою для застосування, а використання сольової форми по суті дорівнює застосуванню форми вільної основи.

- Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних солей додавання кислот є солі,
- 55 утворені аміногрупою з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, винна

кислота, лимонна кислота, янтарна кислота або маленова кислота, або використовуючи інші способи, застосовувані в даній галузі, такі як обмін іонами. Інші фармацевтично прийнятні солі включають такі солі як адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, гліколят, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканеоат, валерат і тому подібне.

Коли сполука, описана тут, містить карбоксигрупу або достатньо кислотну біостеру, можуть бути одержані солі додавання основ шляхом 1) взаємодії очищеної сполуки в її кислотній формі з придатною органічною або неорганічною основою, і 2) виділення одержаної таким чином солі. На практиці, використання солі додавання основ може бути більш зручним, а застосування сольової форми по суті дорівнює застосуванню форми вільної кислоти. Солі, похідні прийнятих основ, включають солі лужних металів (наприклад, натрію, літію і калію), лужноземельних металів (наприклад, магнію і кальцію), амонію і $N^+(C_{1-4} \text{ алкіл})_4$. Даний винахід також передбачає кватернізацію описаних тут сполук, що містять основні азотні групи. За допомогою такої кватернізації можуть бути одержані водо- або маслорозчинні або дисперговані продукти.

Солі додавання основ включають фармацевтично прийнятні солі металів і аміну. Придатні солі металів включають солі натрію, калію, кальцію, барію, цинку, магнію і алюмінію. Солі натрію і калію звичайно переважні. Далі, фармацевтично прийнятні солі включають, коли придатно, нетоксичні солі амонію, четвертинного амонію і катіонів амінів, утворені за участі протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат. Придатні солі додавання неорганічних основ одержували, виходячи з основ на основі металу, які включають гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію, гідроксид літію, гідроксид магнію, гідроксид цинку і тому подібне. Придатні солі додавання аміну одержували, виходячи з амінів, які часто використовуються в медичній хімії в зв'язку з їх низькою токсичністю і прийнятністю для медичного застосування. Аміак, етилендіамін, N-метилглюкамін, лізин, аргінін, орнітин, холін, N, N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, діетаноламін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, діетиламін, піперазин, трис(гідроксиметил)амінометан, тетраметилгідроксид амонію, триетиламін, дибензиламін, ефенамін, дегідроабіетиламін, N-етилпіперидин, бензиламін, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, основні амінокислоти, дициклогексиламін і тому подібне.

Інші кислоти і основи, хоч і не є фармацевтично прийнятними, можуть бути використані для одержання солей, використовуваних як проміжні сполуки при одержанні сполук, розкритих в даному описі, і їх фармацевтично прийнятих солей додавання кислот або основ.

Потрібно врахувати, що даний винахід включає суміші/сполучення різних фармацевтично прийнятих солей, а також суміші/сполучення сполук у вільній формі і формі фармацевтично прийнятих солей.

У композиціях для лікування або попередження вказаних в даному описі порушень, крім сполук, розкритих в даному описі, також можуть бути використані фармацевтично прийнятні сольвати (наприклад, гідрати) і клатрати цих сполук.

Як використовується в даному описі, "фармацевтично прийнятний сольват" являє собою сольват, утворений шляхом асоціації молекул одного або декількох фармацевтично прийнятих розчинників з молекулами розкритих в даному описі сполук. Термін "сольват" включає гідрати (наприклад, гемігідрат, моногідрат, дигідрат, тригідрат, тетрагідрат і тому подібне).

Як використовується в даному описі, термін "гідрат" означає сполуку, описану тут, або її сіль, яка містить стехіометричну або нестехіометричну кількість води, утримувану нековалентними внутрішньомолекулярними силами.

Як використовується в даному описі, термін "клатрат" означає сполуку, описану тут, або її сіль, яка в кристалічній решітці має порожнини (наприклад, канали), в яких містяться захоплені в них гостьові молекули (наприклад, розчинника або води).

У композиціях для лікування або попередження вказаних тут порушень, крім сполук, описаних тут, також можуть бути використані фармацевтично прийнятні похідні або проліки цих сполук.

Термін "фармацевтично прийнятне похідне або проліки" включає фармацевтично прийнятний складний ефір, сіль складного ефіру або інше похідне або його сіль описаної тут

сполуки, які при введенні реципієнту здатні забезпечити або напряду, або не напряду сполуку, описану тут, або її інгібіторно активний метаболіт або залишок. Особливо переважними похідними або проліками є такі, які підвищують біодоступність сполук, коли такі сполуки вводять пацієнту (наприклад, даючи перорально введеній сполуці більш легко увібратися в кров), або які

5 поліпшують вивільнення родової сполуки в біологічну ділянку (наприклад, в мозок або лімфатичну систему) в порівнянні з родовими зразками.

Як використовується в даному описі і якщо не указано іншого, термін "проліки" означає похідне сполуки, яке може піддаватися гідролізу, окисленню або іншим реакціям в біологічних умовах (*in vitro* або *in vivo*) з одержанням описаної тут сполуки. Проліки можуть ставати активними внаслідок такої реакції в біологічних умовах, або вони можуть мати активність в їх

10 формах, що не прореагували. Приклади проліків, передбачуваних даним винаходом, включають, але цим не обмежуються, аналоги або похідні сполук за винаходом, які містять біогідролізовані фрагменти, такі як біогідролізовані аміді, біогідролізовані складні ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані уреїди і біогідролізовані аналоги фосфатів. Інші приклади проліків включають похідні сполук, описані тут, які містять

15 групи -NO, -NO₂, -ONO або -ONO₂. Проліки звичайно можуть бути одержані з використанням добре відомих способів, таких, як описані в BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY and DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed).

"Фармацевтично прийнятне похідне" являє собою аддукт або похідне, яке при введенні пацієнту, при необхідності, здатне забезпечити або напряду, або не напряду сполуку, як тут вже описано, або її метаболіт або залишок. Приклади фармацевтично прийнятні похідних включають, але цим не обмежуються, складні ефіри і солі цих складних ефірів.

Фармацевтично прийнятні проліки сполук, описані тут, включають, без обмеження, складні ефіри, складні ефіри амінокислот, складні ефіри фосфатів, солі металів і складні ефіри сульфонатів.

25

Фармацевтичні композиції

Сполуки, описані тут, можуть входити до складу фармацевтичних композицій, які додатково включають фармацевтично прийнятний носій, розчинник, допоміжний засіб або розріджувач. У одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить

30 сполуку за винаходом, описану вище, і фармацевтично прийнятний носій, розчинник, допоміжний засіб або розріджувач. У одному варіанті здійснення даний винахід являє собою фармацевтичну композицію, що містить ефективну кількість сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій, розчинник, допоміжний засіб або розріджувач. Фармацевтично прийнятний носії включають, наприклад, фармацевтичні розчинники, інертні наповнювачі або носії, придатним чином підібрані з урахуванням передбачуваної форми введення і відповідно до загальновідомої фармацевтичної практики.

"Ефективна кількість" включає "терапевтично ефективну кількість" і "профілактично ефективну кількість". Термін "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості, яка ефективна при лікуванні і/або ослабляє вірусну інфекцію грипу у пацієнта, зараженого грипом. Термін "профілактично ефективна кількість" стосується кількості, яка ефективна при

40 профілактиці і/або суттєво знижує імовірність або силу спалаху вірусної інфекції грипу. Конкретні приклади ефективних кількостей описані вище в розділі, озаглавленому "Застосування описаних сполук".

Фармацевтично прийнятний носій може містити інертні інгредієнти, які не занадто інгібують біологічну активність сполук. Фармацевтично прийнятний носії повинні бути біосумісними, наприклад нетоксичними, незапальними, неімунотоксичними, або без інших небажаних реакцій або побічних ефектів при введенні суб'єкту. Можуть бути використані стандартні методи фармацевтичних препаратів.

Фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або індиферентна речовина, як використовується в даному описі, включають будь-який і всі розчинники, розріджувачі або іншу рідку індиферентну речовину, диспергатори або суспенгатори, поверхнево-активні агенти, засоби, що надають ізотонічності, загусники або емульгатори, консерванти, тверді зв'язуючі, мастильні речовини і тому подібне, як потрібно для бажаної конкретної дозованої форми. У роботі Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описані різні носії, використовувані при складанні фармацевтично прийнятних композицій, і відомі методи для їх одержання. За винятком випадків, коли середовище звичайного носія несумісне з описаними в цьому документі сполуками, наприклад, коли середовище надає будь-якого небажаного біологічного впливу або іншим чином несприятливо

55 взаємодіє з будь-яким іншим(и) компонентом(ами) фармацевтично прийнятної композиції, її застосування передбачене в обсязі даного винаходу. Використовувана в цьому документі

60

фразу "побічні ефекти" включає небажані і негативні ефекти застосування лікарського засобу (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу). Побічні ефекти завжди є небажаними, але небажані ефекти необов'язково є несприятливими. Негативний ефект застосування лікарського засобу (наприклад, профілактичного або терапевтичного засобу) може бути шкідливим або дискомфортом, або небезпечним. Побічні ефекти включають, але ними не обмежуються, жар, озноб, сонливість, шлунково-кишкові розлади (включаючи шлункові і кишкові укривання виразками і ерозії), нудоту, блювання, нейротоксичність, нефротоксичність, ниркові розлади (включаючи такі стани, як папілярний некроз і хронічний інтерстиціальний нефрит), печінкові розлади (включаючи підвищення рівнів печінкового ферменту в сироватці), мієлотоксичність (включаючи лейкопенію, мієлосупресію, тромбоцитопенію і анемію), сухість у роті, присмак металу, пролонгування вагітності, слабкість, сонливість, біль (включаючи м'язовий біль, біль в кістках і головний біль), втрату волосся, астенію, запаморочення, екстрапірамідальні симптоми, акатизію, серцево-судинні порушення і сексуальну дисфункцію.

Деякі приклади речовин, які можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають, але цим не обмежуються, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, білки сироватки крові (такі як сироватковий альбумін людини), буферизуючі речовини (такі як твін 80, фосфати, гліцин, сорбінова кислота або сорбат калію), часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти (такі як протаміну сульфат, динатрію гідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію або солі цинку), колоїдний силікагель, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, поліакрилати, віск, поліетилен-поліоксипропілен блок-полімери, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, ланолін, цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу і її похідні, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; інертні наповнювачі, такі як масло какао і супозиторні воски; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія; соняшникова олія; кунжутна олія; оливкова олія; кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферизуючі агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; апірогенну воду; ізотонічний фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні мастильні агенти, такі як натрійлаурилсульфат і магнійстеарат, а також в композиції можуть бути присутніми барвні агенти, вивільняючі агенти, покриваючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори і віддушки, консерванти і антиоксиданти, відповідно до норм складання препаратів.

Способи введення

Сполуки і фармацевтично прийнятні композиції, описані вище, можуть бути введені людям і іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (у вигляді пудри, мазей або крапель), букально, у вигляді перорального або назального спрею або тому подібне, залежно від серйозності інфекції, що піддається лікуванню.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають, але цим не обмежуються, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Крім активних сполук рідкі дозовані форми можуть містити інертні розріджувачі, широко використовувані в даній галузі, такі як, наприклад, воду або інші розчинники, солюбілізатори і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, олія бавовняного насіння, арахісу, кукурудзяна, зерен пшениці, оливкова, касторова і кунжутна), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри сорбітану і жирних кислот і їх суміші. Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть також включати допоміжні засоби, такі як зволожуючі агенти, емульгатори і суспендуєчі речовини, підсолоджувальні агенти, ароматизатори і віддушки.

Препарати для ін'єкцій, наприклад стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій, можуть бути виготовлені відповідно до відомих методів, використовуючи придатні диспергуючі або зволожуючі агенти і суспендуєчі речовини. Стерильні препарати для ін'єкцій можуть також являти собою розчин для ін'єкцій, суспензію або емульсію в нетоксично парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Крім прийнятних розріджувачів і розчинників, можуть бути використані вода, розчин Рінгера, U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. На доповнення, звичайним чином як розчинник або суспендуєче середовище можуть бути використані стерильні тверді масла. Для цієї мети може бути використане будь-яке змішане тверде масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, при одержанні ін'єкцій використовуються жирні кислоти, такі як олеїнова

кислота.

Ін'єкційні препарати можуть бути стерилізовані, наприклад, фільтрацією через затримуючий бактерії фільтр або шляхом включення стерилізуючих агентів в форму стерильної твердої композиції, яка перед використанням може бути розчинена або диспергована в стерильній воді або іншому стерильному ін'єкційному середовищі.

Для пролонгування дії сполук, описаних тут, часто буває бажаним уповільнити абсорбцію сполуки з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це може бути досягнуто шляхом використання рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу зі слабкою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції сполук залежить від швидкості їх розчинення, що, в свою чергу, може залежати від розмірів кристалів і від кристалічної форми. Альтернативно, уповільнення абсорбції форми сполуки, що вводиться парентерально, досягається шляхом розчинення або суспендування сполуки в масляному розріджувачі. Ін'єктовані депо-форми готують одержанням мікрокапсульних матриць сполуки в біорозкладаних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення сполуки і полімеру, а також природи конкретного використовуваного полімеру, швидкість вивільнення сполуки може бути контрольованою. Приклади інших біорозкладаних полімерів включають полі(ортоскладні ефіри) і полі(ангідриди). Ін'єктовані депо-препарати також одержують включенням сполуки в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні з тканинами організму.

Композиціями для ректального або вагінального введення є, зокрема, супозиторії, які можуть бути одержані змішуванням сполук, описаних тут, з придатними ексципієнтами або носіями, що не надають шкідливого впливу, такими як масло какао, поліетиленгліколь або супозиторіальний віск, який є твердим при температурі навколишнього середовища, але рідким при температурі тіла і тому плавиться в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняє активну сполуку.

Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. У таких твердих дозованих формах активна сполука змішана щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм, таким як цитрат натрію або дикальцію фосфат і/або а) наповнювачі або добавки, такі як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і силіконова кислота, б) зв'язуючі, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідінон, сахароза і аравійська камедь, с) зволожувачі, такі як гліцерин, d) розпушувальні агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, е) уповільнюючі розчинення агенти, такі як парафін, f) прискорювачі абсорбції, такі як четвертинні амонієві сполуки, g) зволожувальні агенти, такі як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину, h) абсорбенти, такі як каолінова і бентонітова глина, і i) ковзні агенти, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пілюль, дозована форма також може включати буферизуючі агенти.

Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти, як лактоза або молочний цукор, а також як поліетиленгліколі високої молекулярної маси і тому подібне. Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пілюль і гранул можуть бути виготовлені з покриттям і оболонкою, такими як ентросолубільні покриття і інші покриття, добре відомі в галузі виробництва фармацевтичних препаратів. Вони необов'язково можуть містити агенти, що надають матовість, і також можуть бути композицією, яка вивільняє тільки активний(і) інгредієнт(и), або, переважно, в певній частині кишечника, необов'язково, із затримкою. Приклади вбудовуваних композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і віск. Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі високої молекулярної маси і тому подібне.

Активні сполуки також можуть бути в мікроінкапсульованій формі з одним або декількома ексципієнтами, як указано вище. Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пілюль і гранул можуть бути виготовлені з покриттям і оболонкою, такими як ентросолубільні покриття, контролюючи вивільнення покриття і інші покриття, добре відомі в галузі виробництва фармацевтичних препаратів. У таких твердих дозованих формах активна сполука може бути змішана щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі дозовані форми можуть також включати, як в звичайній практиці, додаткову кількість речовини, відмінної від інертних розріджувачів, наприклад таблетувальні мастильні агенти і інші таблетувальні допоміжні речовини, такі як стеарат магнію і мікротрипалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пілюль дозовані форми можуть також включати буферизуючі агенти. Вони необов'язково можуть містити агенти, що надають матовість, і також

можуть бути композицією, яка вивільняє тільки активний(і) інгредієнт(и), або, переважно, в певній частині кишечника, необов'язково, із затримкою. Приклади вбудовуваних композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і віск.

Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення сполук, описаних тут, включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгалятор або пластири. Активний компонент змішують в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і якими-небудь необхідними консервантами або буферами, як це потрібно. Передбачається також, що офтальмологічний препарат, вушні краплі і очні краплі входять в обсяг даного винаходу. Крім того, за даним винаходом передбачається застосування трансдермальних пластирів, які мають додаткову перевагу по забезпеченню контрольованого вивільнення сполуки в організм. Такі дозовані форми можуть бути виготовлені шляхом розчинення або суспендування сполуки у придатному середовищі. Для підвищення проникнення сполук через шкіру також може бути використаний агент, що посилює абсорбцію. Швидкість може контролюватися або за допомогою контролюючої швидкості мембрани, або за допомогою диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі.

Композиції, описані тут, можуть бути введені перорально, парентерально, за допомогою спрею для інгаляції, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або за допомогою імплантованого резервуара. Термін "парентеральний", як використовується в даному описі, включає, але цим не обмежується, методи підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньосуглобового, інтрасиновіального, надчеревного, інтратекального, внутрішньопечінкового, інтралезіонального і інтракраніального введення або вливання. Зокрема, композиції вводять перорально, інтраперитонеально або внутрішньовенно.

Стерильні ін'єктовані форми описаних композицій можуть бути водними або масляними суспензіями. Вказані суспензії можуть бути одержані відповідно до методів, відомих в даній галузі, використовуючи придатні диспергуючі або зволожуючі агенти і суспендуючі агенти. Стерильний ін'єктований препарат також може бути стерильним ін'єктованим розчином або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних розріджувачів і розчинників, які можуть бути використані, вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. На доповнення, звичайним чином як розчинник або суспендує середовище можуть бути використані стерильні тверді масла. Для цієї мети може бути використане будь-яке змішане тверде масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні використовуються при одержанні ін'єкцій, такі як природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо їх поліоксєтиловані варіанти. Ці масляні розчини або суспензії також можуть містити довголанцюжковий спиртовий розріджувач або диспегатор, такий як карбоксиметилцелюлоза або подібні диспергуючі агенти, які широко застосовуються при одержанні фармацевтично прийнятних дозованих форм, включаючи емульсії і суспензії. Інші широко застосовувані поверхнево-активні речовини, такі як твіни, Span і інші емульгуючі агенти, або посилюючі біодоступність агенти, які широко застосовуються у виробництві фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших дозованих форм, також можуть бути використані з метою одержання препарату.

Фармацевтичні композиції, описані тут, можуть бути введені перорально у вигляді будь-якої перорально прийнятної дозованої форми, включаючи, але цим не обмежуючись, капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У випадку таблеток для перорального застосування широко застосовувані носії включають, але цим не обмежуються, лактозу і кукурудзяний крохмаль. Також звичайно додають ковзні агенти, такі як магнію стеарат. Для перорального введення у формі капсул використовувани розріджувачі включають лактозу і сухий кукурудзяний крохмаль. Коли потрібні водні суспензії для перорального застосування, активний інгредієнт об'єднують з емульгуючими і суспендуючими агентами. Якщо бажано, також можуть бути додані деякі підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

Альтернативно, фармацевтична композиції, описані тут, можуть бути введені в формі супозиторіїв для ректального введення. Вони можуть бути одержані шляхом змішування агента з придатним ексципієнтом, що не викликає подразнення, який є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі і тому буде плавитися в прямій кишці з вивільненням ліків. Такі матеріали включають, але цим не обмежуються, масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

Фармацевтична композиції, описані тут, також можуть бути введені місцево, особливо, коли мета лікування включає поверхні або органи, легко доступні для місцевого нанесення, включаючи захворювання очей, шкіри або нижній відділ прямої кишки. Придатні препарати для

місцевого застосування легко можуть бути виготовлені для кожної з цих поверхонь або кожного органа.

Місцеве нанесення в нижній відділ прямої кишки може бути здійснене за допомогою ректального супозиторного препарату (див. вище) або за допомогою придатного клізмового препарату. Також можуть бути використані місцево-трансдермальні пластири.

Для місцевого застосування фармацевтична композиція може бути одержана у вигляді придатної мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох носіях. Носії для місцевого введення сполук за даним винаходом включають, але цим не обмежуються, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксietilen, поліоксипропілен, емульгуючий віск і воду. Альтернативно, фармацевтична композиція може бути виготовлена у вигляді придатного лосьйону або крему, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному або декількох фармацевтично прийнятних носіях. Придатні носії включають, але цим не обмежуються, мінеральне масло, моностеарат сорбітану, полісорбат 60, цетилові ефіри воску, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

Для офтальмологічного застосування фармацевтичні композиції можуть бути одержані у вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному з встановленим рН стерильному фізіологічному розчині або, зокрема, у вигляді розчинів в ізотонічному з встановленим рН стерильному фізіологічному розчині, або з консервантом, або без консерванту, такого як бензалконійхлорид. Альтернативно, для офтальмологічного застосування фармацевтична композиція може бути одержана у вигляді мазі, такої як вазелін.

Фармацевтичні композиції також можуть бути введені за допомогою назального аерозолі або інгаляції. Такі композиції одержують згідно з методами, добре відомими в галузі одержання фармацевтичних препаратів, і можуть бути одержані у вигляді розчинів в фізіологічному розчині, використовуючи бензиловий спирт або інші придатні консерванти, полегшуючі абсорбцію агенти для підвищення біодоступності, фторвуглеці і/або інші загальновідомі солюбілізуючі або диспергуючі агенти.

Сполуки для використання в способах за винаходом можуть бути включені до складу стандартної лікарської форми. Термін "стандартна лікарська форма" стосується фізично дискретних одиниць, придатних як одиничні дозовані форми для суб'єктів, що піддаються лікуванню, де кожна одиниця містить визначену кількість активної речовини для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, необов'язково в поєднанні з придатним фармацевтичним носієм. Стандартна лікарська форма може бути призначена для єдиної добової дози або являти собою одну з дробової добової дози (наприклад, приблизно від 1 до 4 або більше разів на добу). Коли використовується дробова добова доза, стандартна лікарська форма може бути однією і тією ж або різною для кожної дози.

Експериментальна частина

Одержання сполук

Сполуки, описані тут, включаючи сполуки структурних формул (I)-(VI) (наприклад, структурних формул (I), (IA), (II), (III), (IV), (V) і (VI)) і (XIA)-(XIV) (наприклад, структурних формул (XIA), (XIB), (XIIA), (XIIB), (XIII) і (XIV)) можуть бути одержані будь-якими придатними способами, відомими з рівня техніки, наприклад, як описано в WO 2005/095400 і WO 2007/084557. Наприклад, сполуки, вказані на фіг. 3-8, можуть бути одержані будь-якими придатними способами, відомими в даній галузі, наприклад, як в WO 2005/095400 і WO 2007/084557, і відповідно до прикладів синтезів, розкритих нижче. Зокрема, сполуки, вказані на фіг. 8, можуть бути одержані, як описано в WO 2005/095400 і WO 2007/084557. Приклади синтезу деяких сполук структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) описані нижче. Звичайно сполуки структурних формул (I)-(VI) і (XIA)-(XIV) можуть бути одержані, як показано за допомогою цих синтезів, необов'язково з якою-небудь бажаною прийнятною модифікацією.

Загальні методи аналізу

Як використовується в даному описі, термін "RT (хв.)" стосується часу утримування РХ/МС, в хвилину, що залежить від сполуки. Якщо не вказано іншого, спосіб, використаний для одержання зареєстрованого часу утримування, є наступним:

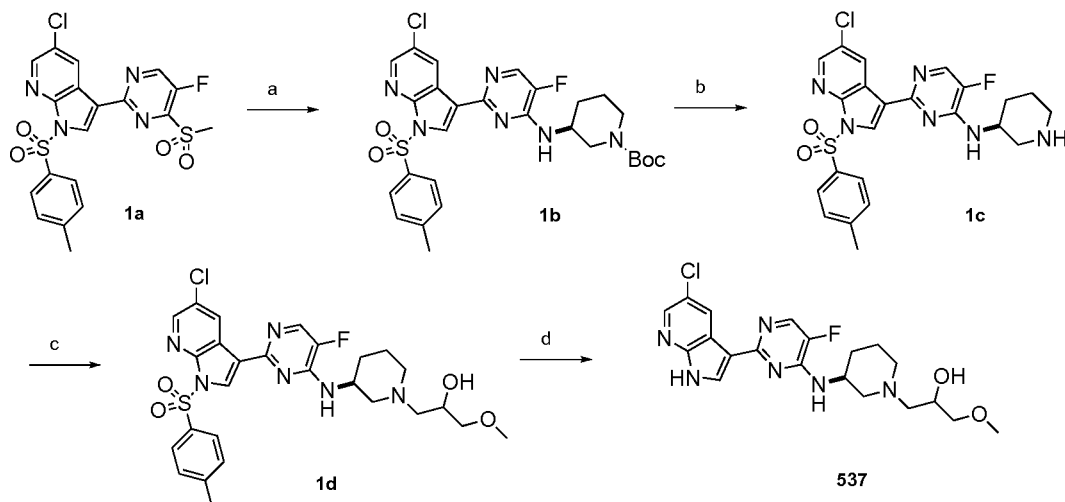
колонка: YMC-Pack Pro C₁₈, 50×4,6 мм, внутрішній діаметр;

градієнт: 10-95 % метанол/H₂O; швидкість потоку: 1,5 мл/хв., визначення УФ-візуально.

Методи синтезу і опис сполук

Приклади синтезу деяких сполук структурних формул (I)-(VI) (наприклад, структурних формул (I), (IA), (II), (III), (IV), (V) і (VI)) і (XIA)-(XIV) (наприклад, структурних формул (XIA), (XIB), (XIIA), (XIIB), (XIII) і (XIV)) описані нижче. Дані ЯМР і мас-спектроскопії деяких конкретних сполук підсумовані в таблицях 1-5.

Загальна схема 1



(a) (S)-1-Бос-3-амінопіперидин, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ДМФ, 90 °С; (b) ТФО, CH_2Cl_2 ; (c) 2-(метоксиметил)оксиран, EtOH, мікрохвильове випромінювання, 140 °С; (d) 1н LiOH, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120 °С.

Одержання (S)-трет-бутил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (1b)

До розчину 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфоніл)піримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридину, 1a (3,5 г, 7,5 ммоль), і трет-бутил-(3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,8 г, 9,0 ммоль) в ДМФ (32 мл) додавали діізопропілетиламін (2,6 мл, 15,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 90 °С протягом 75 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (3 рази), сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням бажаного продукту, 1b, у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX/MC RT=4,6 хв., (M+1) 601,5, (M-1) 599,6.

Одержання (S)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (1c)

До розчину трет-бутил-(3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилату, 1b (2,1 г, 3,5 ммоль), в CH_2Cl_2 (30 мл) додавали трифтороцтову кислоту (20 мл). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 75 хв. суміш концентрували у вакуумі. Сирий залишок розбавляли EtOAc і нейтралізували за допомогою 1н розчину гідроксиду натрію. Водну фазу відділяли і знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням бажаного продукту (1c) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,17 (дд, J=3,1, 11,8 Гц, 1H), 2,99-2,94 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H) і 1,63-1,50 (м, 2H) м.ч. PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 501,5, (M-1) 499,5.

Одержання 1-((S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метоксипропан-2-олу (1d)

До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-б]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 1c (0,20 г, 0,40 ммоль), в етанолі додавали 2-(метоксиметил)оксиран (0,04 мл, 0,40 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при температурі 140 °С протягом 5 хвилин. Реакційну суміш упарювали досуха і одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням бажаного продукту (1d).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,35-3,17 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,19 (д, 2H), 3,00 (м, 1H), 2,75 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,44-2,26 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,63 (м, 1H) і 1,23 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 589,6.

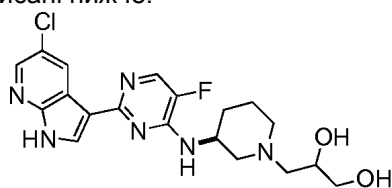
Одержання 1-((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метоксипропан-2-олу (537)

До розчину 1-[(3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-піперидил]-3-метоксипропан-2-олу, 1d (0,15 г, 0,24 ммоль), в ТГФ додавали 1н розчин LiOH. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при температурі 120 °С протягом 5 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (двічі). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний твердий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (5-20 % MeOH:CH₂Cl₂) з одержанням бажаного продукту (537) у вигляді твердої речовини білого кольору.

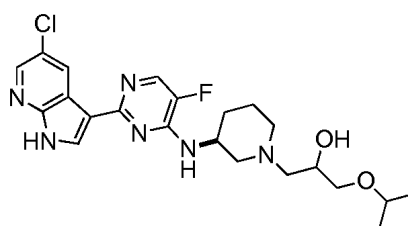
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, DMSO) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=4,5, 8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,76 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,44-2,14 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,44 (м, 1H) і 1,23-1,15 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 435,5.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 537, описані нижче:



525



551

3-((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)пропан-1,2-діол (525)

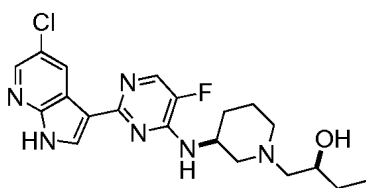
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) і 1,45 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=1,5 хв., (M+1) 421,5.

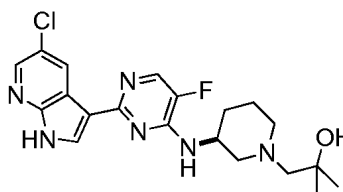
1-((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-ізопропоксипропан-2-ол (551)

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,43-2,11 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 1H) і 1,10-0,99 (м, 6H).

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 463,4, (M-1) 461,5.



538



546

(S)-1-((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)бутан-2-ол (538)

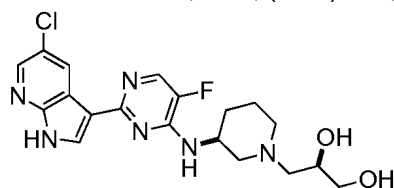
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,5, 5,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 4,76 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,84-3,55 (м, 2H), 3,40-2,80 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 2H) і 0,96-0,85 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 419,6.

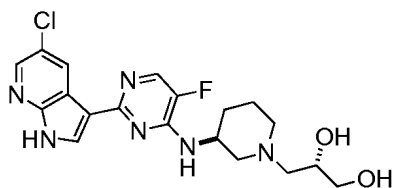
(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (546)

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,60 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,09 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,75-2,59 (м, 4H), 2,40 (с, 2H), 1,94-1,70 (м, 4H) і 1,27 (с, 6H) м.ч.

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 419,5.



588



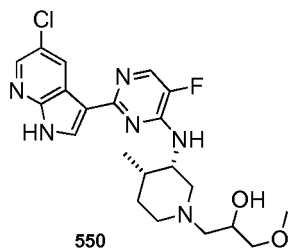
587

(R)-3-((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)пропан-1,2-діол (588)

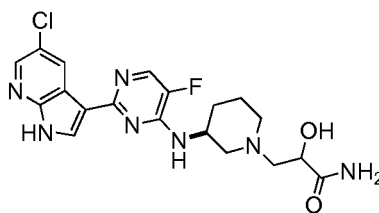
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,35 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,37 (дд, J=12,8, 5,2, 5,2 Гц, 2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 2H) і 1,46-1,43 (м, 1H) м.ч. PX/MC RT=1,5 (M+1) 421,4. PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 419,3.

(S)-3-((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)пропан-1,2-діол (587)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,27 (дд, J=12,9, 6,9 Гц, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 2H) і 1,49-1,39 (м, 1H) м.ч.



550



603

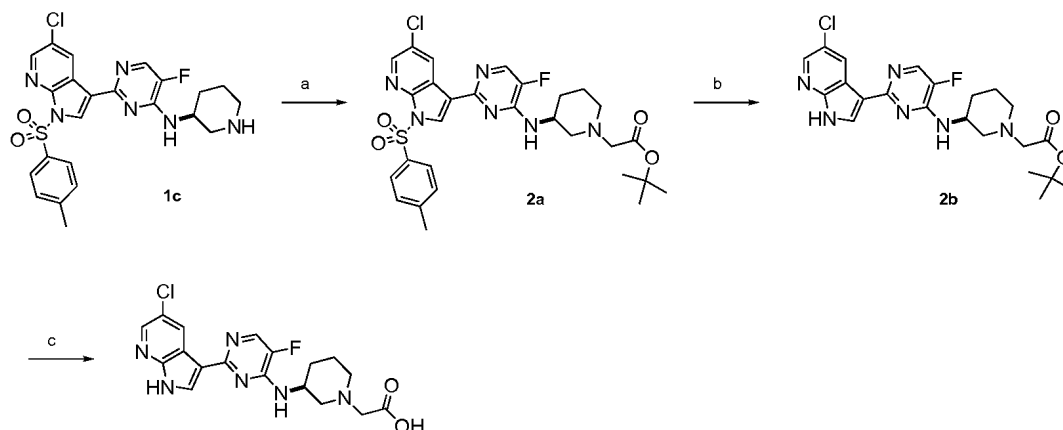
1-((3S, 4S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-4-метилпіперидин-1-іл)-3-метоксипропан-2-ол (550)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,33 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 1H), 4,61 (дд, J=4,2, 10,0 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,22 (д, 3H), 2,88-2,42 (м, 4H), 2,41-2,25 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,56 (м, 2H) і 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H). PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 449,5.

3-((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-гідроксипропанамід (603)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28-8,25 (м, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,99 (дд, J=3,5, 7,6 Гц, 1H), 3,01 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,81-2,63 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 2H), 1,71 (с, 3H) і 1,51-1,44 (м, 2H) м.ч.

Загальна схема 2



577

(a) трет-бутилбромацетат, Na_2CO_3 , ДМФ; (b) 1н LiOH, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120 °С, 10 хв.; (c) ТФО, CH_2Cl_2 .

Одержання (S)-трет-бутил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (2a)

До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-б]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 1с (0,25 г, 0,50 ммоль), в ДМФ додавали трет-бутилбромацетат (0,08 мл, 0,55 ммоль) і Na_2CO_3 (0,11 г, 0,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Одержаний густий осад білого кольору розбавляли насиченим водним розчином NaCl і промивали водою. Твердий продукт білого кольору розчиняли в CH_2Cl_2 і розчин сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % MeOH/ CH_2Cl_2) з одержанням бажаного продукту, 2a, у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 2H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,19 (с, 2H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,46-1,40 (м, 1H) і 1,36 (с, 9H) м.ч.

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 615,6, (M-1) 613,6.

Одержання (S)-трет-бутил-2-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етаноату (2b)

До розчину трет-бутил-2-[(3S)-3-[[2-(5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-піперидил]ацетату, 2a (0,27 г, 0,44 ммоль), в ТГФ додавали 1н розчин LiOH. Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при ступені 120 протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином, екстрагували за допомогою EtOAc, потім 20 % ізопропанол/ CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний продукт, 2b, використовували без додаткового очищення.

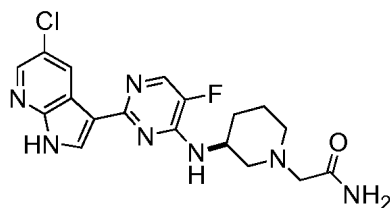
PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 461,5.

Одержання (S)-2-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанової кислоти (577)

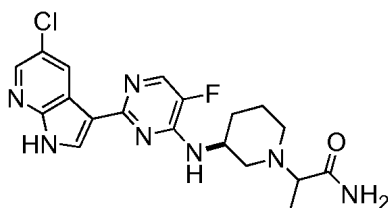
До розчину трет-бутил-2-[(3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-піперидил]ацетату, 2b (0,12 г, 0,26 ммоль), в CH_2Cl_2 (4 мл) додавали трифтороцтову кислоту (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрували у вакуумі. Сирий залишок розбавляли 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 і одержаний осад білого кольору фільтрували і промивали CH_2Cl_2 з одержанням бажаного продукту, 577, у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 3H) і 1,69-1,60 (м, 1H) м.ч. PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 405,4.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 577:



567



583

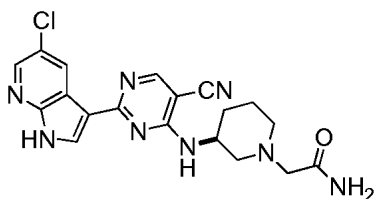
(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанамід (567)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,29 (с, 1H), 8,72 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,41 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,92 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,68 (д, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 2H) і 1,53-1,42 (м, 1H) м.ч. РХ/МС RT=2,1 хв., (M+1) 404,4, (M-1) 402,5.

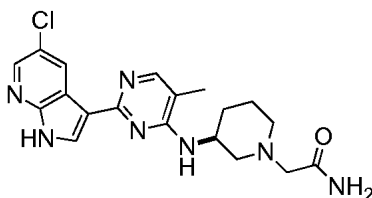
2-((S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)пропанамід (583)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,70 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,52 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, *J*=5,0, 6,5 Гц, 2H), 4,10 (дд, *J*=2,7, 7,0 Гц, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,60-3,80 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 1H), 2,15-2,35 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 1H) і 1,60-1,65 (м, 3H) м.ч.

РХ/МС (M+1) 418,4.



654



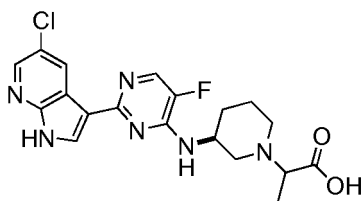
620

(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-ціанопіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанамід (654)

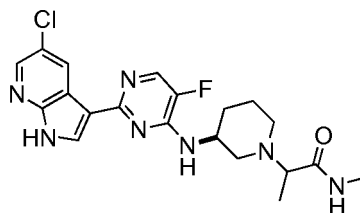
РХ/МС RT=2,9 хв., (M+1) 411,4, (M-1) 409,4.

(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанамід (620)

РХ/МС RT=1,9 хв., (M+1) 400,4, (M-1) 398,3.



573



606

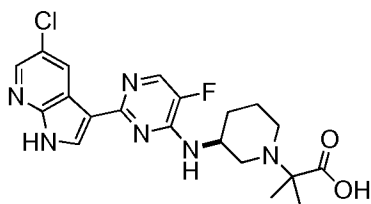
2-((S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)пропанова кислота (573)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,51 (с, 1H), 10,28-10,00 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,79-3,45 (м, 2H), 3,20-2,80 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,72-1,60 (м, 1H) і 1,52 (д, *J*=5,5 Гц, 3H) м.ч.

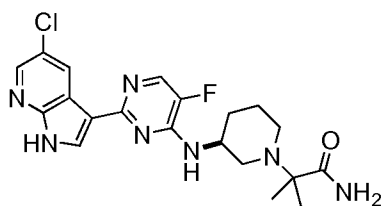
2-((S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід (606)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,69 (д, *J*=12,7 Гц, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 8,32 (дд, *J*=4,8, 7,2 Гц, 2H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,95-3,71 (м, 2H), 3,31-3,10 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,33 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 2,40-2,14 (м, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,66-1,58 (м, 3H) і 1,10 (д, *J*=6,5 Гц, 3H) м.ч.

РХ/МС (M+1) 432,2.



590



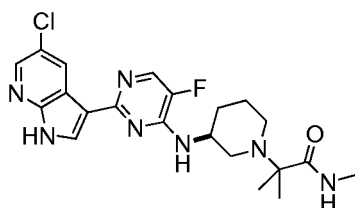
598

(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метилпропанова кислота (590)

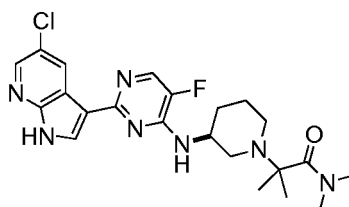
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (т, J=2,5 Гц, 2H), 7,98 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,48 (с, 1H), 2,90 (д, J=10,1 Гц, 1H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,60 (д, J=5,7 Гц, 1H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,67 (с, 1H), 1,25 (д, J=4,9 Гц, 6H) м.ч. РХ/МС (M+1) 433,4.

(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метилпропанамід (598)

РХ/МС RT=1,8 хв., (M+1) 432,4.



599



600

(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-N, 2-диметилпропанамід (599)

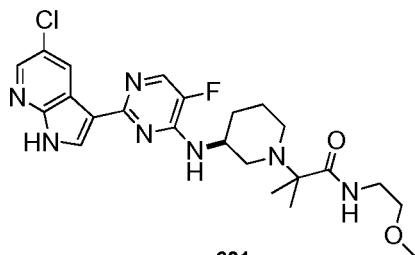
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=4,7, 8,8 Гц, 1H), 4,10 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,05 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,34 (дд, J=11,3, 20,6 Гц, 2H), 2,08 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H) і 1,19 (с, 6H) м.ч.

РХ/МС (M+1) 433,4.

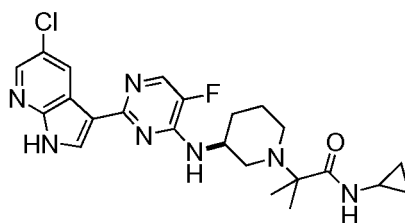
(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-N, N,2-триметилпропанамід (600)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,72 (с, 1H), 2,39 (т, J=10,0 Гц, 2H), 2,15 (дд, J=3,6, 12,7 Гц, 1H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,53-1,47 (м, 1H) і 1,28 (с, 6H) м.ч.

РХ/МС (M+1) 460,5.



601



602

(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-N-(2-метоксіетил)-2-метилпропанамід (601)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 3,38 (дд, J=1,6, 4,8 Гц, 4H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,73 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,19-2,15 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,55 (с, 1H), 1,37 (с, 1H) і 1,20 (с, 6H) м.ч.

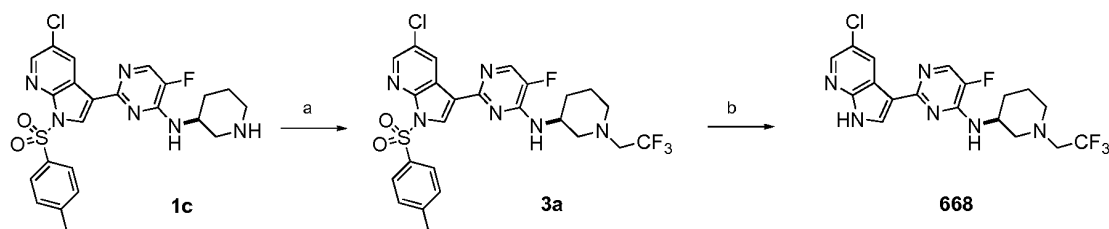
(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-N-циклопропіл-2-метилпропанамід (602)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д,

$J=4,0$ Гц, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,02 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,26-1,16 (м, 1H), 1,10 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,68-0,63 (м, 2H) і 0,44-0,40 (м, 2H) м.ч.

РХ/МС (M+1) 472,4.

5 Загальна схема 3



(a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CCl}_3$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ДМФ; (b) 1n LiOH, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120 °C, 10 хв.

Одержання (S)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (3a)

10 До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-b]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 1с (0,17 г, 0,34 ммоль), в ДМФ (1,5 мл) додавали 2,2,2-трифторетилтрихлорметансульфонат (0,19 г, 0,68 ммоль), потім $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,24 мл, 1,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш виливали в насичений сольовий розчин і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази двічі промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням бажаного продукту, 3a, у вигляді твердої речовини білого кольору.

20 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H) і 1,51-1,40 (м, 1H) м.ч.

РХ/МС RT=4,6 хв., (M+1) 583,4, (M-1) 581,4.

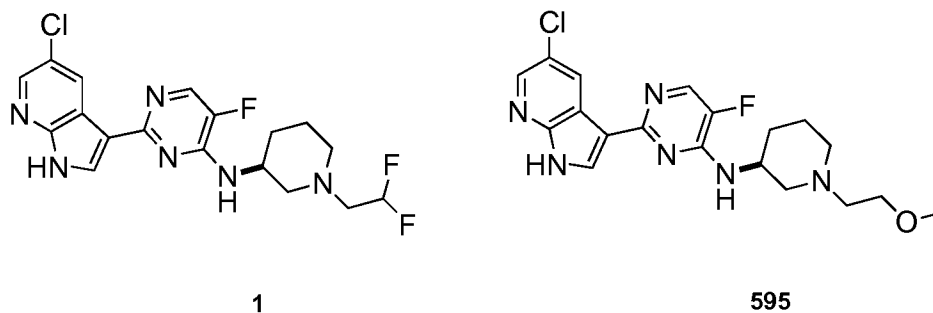
25 Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (668)

30 До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-1-(2,2,2-трифторетил)-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 3a (0,10 г, 0,18 ммоль), в ТГФ додавали 1М розчин LiOH (0,90 мл, 0,90 ммоль). Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при 120 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином, екстрагували за допомогою EtOAc, потім 20 % ізопропанол/ CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням бажаного продукту, 668, у вигляді твердої речовини білого кольору.

35 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,38 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,40 (т, $J=10,2$ Гц, 2H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 2H) і 1,50-1,38 (м, 1H) м.ч.

РХ/МС RT=3,5 хв., (M+1) 429,4, (M-1) 427,4.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 668:



40 Синтез (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-(1-(2,2-дифторетил)піперидин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (1)

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,20

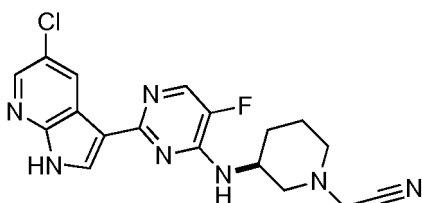
(с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) і 1,45 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 411,4, (M-1) 409,4.

5 (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-(1-(2,2-дифторетил)піперидин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (595)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,46 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,71-1,63 (м, 2H) і 1,48-1,35 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 405,4, (M-1) 403,4.

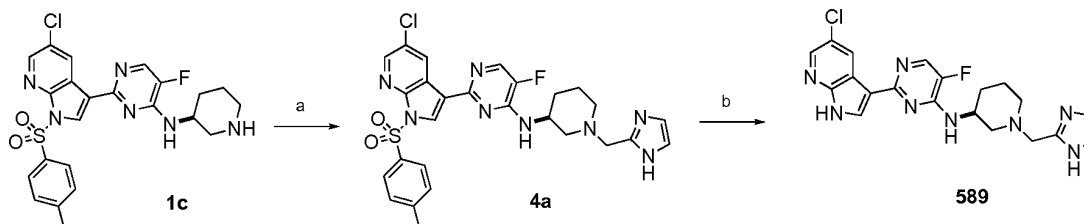


669

(S)-2-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етаннітрил (669)

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,31 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,29-2,10 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 2H) і 1,49-1,40 (м, 1H) м.ч. PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 386,1, (M-1) 384,2.

Загальна схема 4



20 (a) 1H-імідазол-2-карбальдегід, Na(OAc)₃BH, HOAc, 1,2-дихлоретан, 60 °C; (b) 1H LiOH, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120 °C, 10 хв.

Одержання (S)-N-(1-((1H-імідазол-2-іл)метил)піперидин-3-іл)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (4a)

25 До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-b]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 1с (0,16 г, 0,32 ммоль), в 1,2-дихлоретані (2 мл) додавали 1H-імідазол-2-карбальдегід (0,03 г, 0,36 ммоль), потім 2 краплі оцтової кислоти і Na(OAc)₃BH (0,10 г, 0,49 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 60 °C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли насиченим водним розчином NaHCO₃. Водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням продукту, 4a.

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,83 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,00-6,80 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,58 (дд, J=18,9, 13,8 Гц, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,75-2,72 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,78-1,55 (м, 2H) і 1,45-1,30 (м, 1H) м.ч.

Одержання (S)-N-(1-((1H-імідазол-2-іл)метил)піперидин-3-іл)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (589)

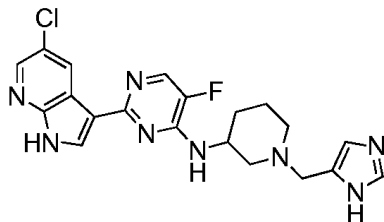
40 До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-1-(1H-імідазол-2-іл)метил]-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 4a (0,08 г, 0,13 ммоль), в ТГФ (2,5 мл) додавали 1M розчин LiOH (0,67 мл, 0,65 ммоль). Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при 120 °C протягом 10 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли насиченим сольовим розчином. Водну фазу екстрагували за допомогою CH₂Cl₂, потім двічі 20 % ізопропанол/CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушили

(MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням бажаного продукту, 589, у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H) і 1,51-1,40 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 427,4.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, що і сполука 589:

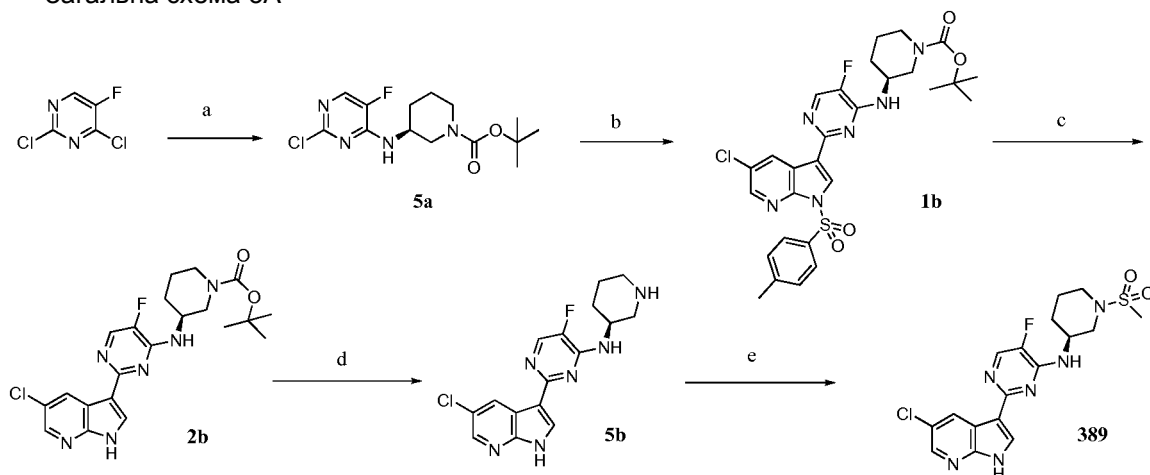


594

10 N-(1-((1H-імідазол-5-іл)метил)піперидин-3-іл)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (594)

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (с, 1H), 11,86-11,77 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,57 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,48 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,80 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72-1,62 (м, 2H) і 1,51-1,35 (м, 1H) м.ч. PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 427,4, (M-1) 425,4.

Загальна схема 5A



20 (а) трет-бутил-(3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилат, ⁱPr₂NEt, основа, 2-пропанол, 80 °C; (b) 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридин, DME/H₂O, K₂CO₃, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), 90 °C; (c) NaOMe/MeOH; (d) ізопропанол/HCl; (e) метансульфонілхлорид, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂/ДМФ.

Одержання трет-бутил-(3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (5a)

25 До розчину трет-бутил-(3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (8,1 г, 40,4 ммоль) і 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (6,6 г, 39,8 ммоль) в ізопропанолі (80 мл) додавали N, N-діізопропіл-N-етиламін (9,0 мл, 51,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури 80 °C і перемішували протягом 17 годин. Всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в EtOAc. Органічний шар обробляли водою і шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в CH₂Cl₂ і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 5a.

PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 331,1.

35 Одержання трет-бутил-(3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (1b)

До розчину 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (1,8 г, 4,2 ммоль) і трет-бутил-(3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату, 5a (1,2 г, 3,7 ммоль), в DME (15 мл) і H₂O (5 мл) додавали

K_2CO_3 (1,7 г, 12,1 ммоль). Суміш продували азотом протягом 15 хв. У суміш додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,2 г, 0,2 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при температурі 90 °C протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім розбавляли EtOAc/ H_2O . Шари розділяли і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і упарювали досуха. Одержаний залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 1b.

PX/MC RT=4,6 хв., (M+1) 601,2.

Одержання трет-бутил-(3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (2b)

До розчину трет-бутил-(3S)-3-[[2-(5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилату, 1b (0,93 г, 1,55 ммоль), в метанолі (10 мл) додавали метоксид натрію (10 мл 1M розчину). Реакційну суміш нагрівали до температури 45 °C. Після перемішування реакційної суміші протягом 30 хвилин для охолодження до кімнатної температури гасили додаванням у воду. Суміш розбавляли EtOAc і шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 2b.

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 447,2.

Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (5b)

До суспензії трет-бутил-(3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксилату, 2b (0,45 г, 1,01 ммоль), в ізопропанолі (3 мл) додавали гідрохлорид пропан-2-олу (1,5 мл 5M розчину, 7,500 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури 80 °C і перемішували протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт, 5b, використовували без додаткового очищення.

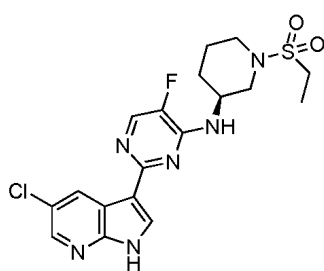
PX/MC RT=1,5 хв., (M+1) 347,1.

Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (389)

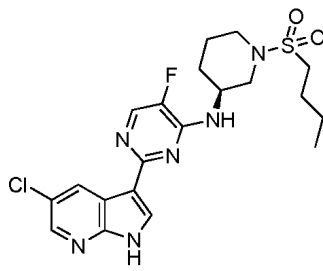
До розчину гідрохлориду (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5b (0,04 г, 0,11 ммоль), в CH_2Cl_2 (1,4 мл) і ДМФ (0,30 мл) додавали N, N-діізопропіл-N-етиламін (0,30 мл, 1,70 ммоль), потім метансульфонілхлорид (0,02 г, 0,20 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в 1 мл ДМСО і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % форміат амонію- H_2O /ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 389.

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 425,3.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 389:



393



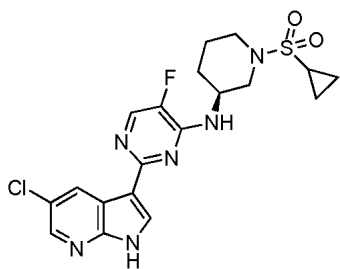
390

(S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-(1-(етилсульфоніл)піперидин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (393)

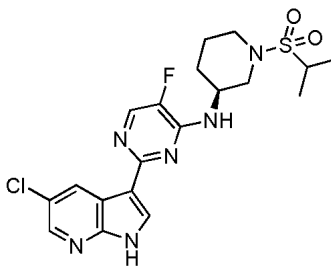
PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 439,3.

(S)-N-(1-(бутилсульфоніл)піперидин-3-іл)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (390)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 467,3.



391



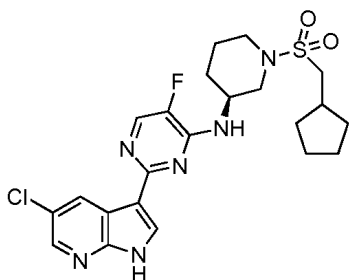
394

(S)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-N-(1-(циклопропілсульфоніл)піперидин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (391)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 451,3.

5 (S)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-3-іл)піримідин-4-амін (394)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 453,3.

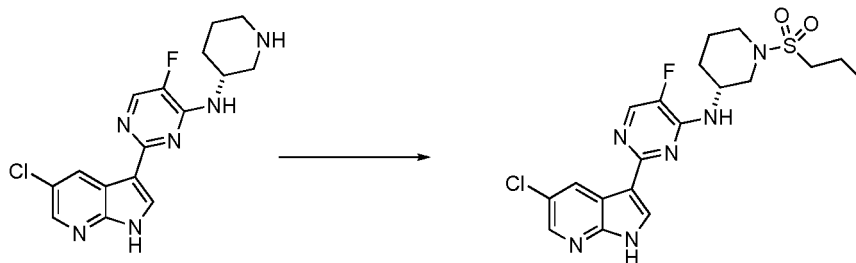


392

10 (S)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-N-(1-(циклопентилметилсульфоніл)піперидин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (392)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 493,5.

Загальна схема 5В



5c

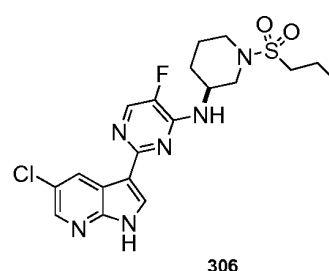
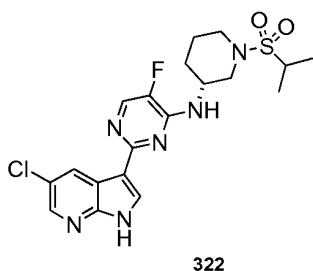
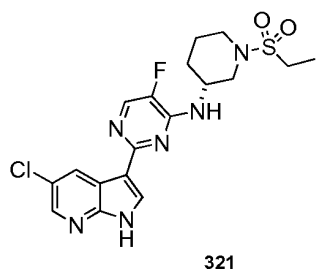
316

15 Одержання (R)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(пропілсульфоніл)піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну (316)

До розчину 2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5с (0,40 г, 1,15 ммоль), в суміші 10:1 CH₂Cl₂/ДМФ (8 мл) додавали ⁱPr₂NEt (0,60 мл, 3,46 ммоль), потім 1-пропансульфонілхлорид (0,13 мл, 1,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО-Н₂О/ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 316.

20 PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 453,3.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 316:



(R)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-N-(1-(етилсульфоніл)піперидин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (321)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 439,1.

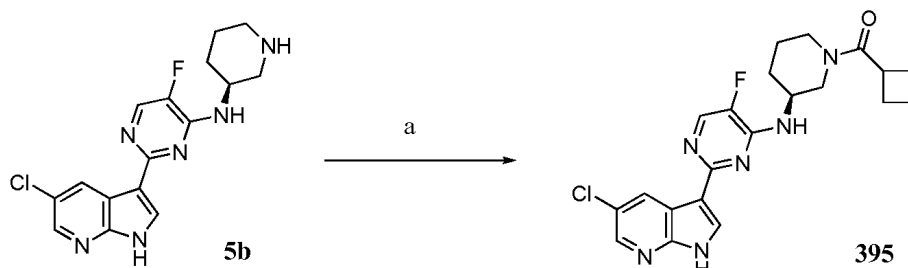
(R)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-3-іл)піримідин-4-амін (322)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 453,1.

(S)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(пропілсульфоніл)піперидин-3-іл)піримідин-4-амін (306)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 453,2.

Загальна схема 5С



(a) циклобутанкарбонілхлорид, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 /ДМФ.

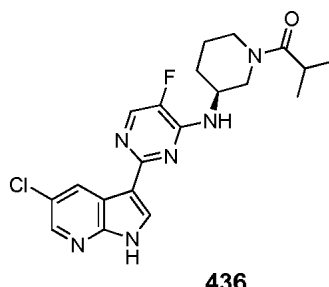
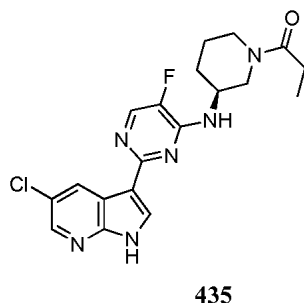
Одержання

(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(циклобутил)метанону (395)

До розчину гідрохлориду (S)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5b (0,04 г, 0,11 ммоль), в CH_2Cl_2 (1,40 мл) і ДМФ (300 мл) додавали N, N-діізопропіл-N-етиламін (0,30 мл, 1,70 ммоль), потім циклобутанкарбонілхлорид (0,01 г, 0,12 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в 1 мл ДМСО і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % форміат амонію- H_2O /ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 395.

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 429,3.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 395:

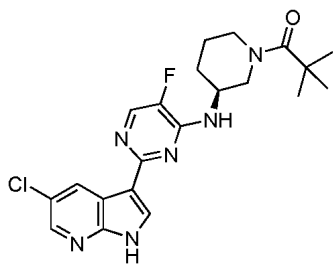


(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)пропан-1-он (435)

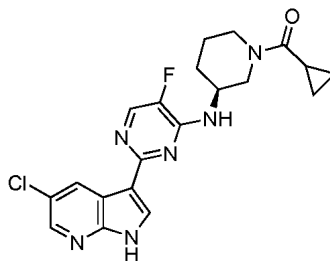
PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 403,4.

(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-он (436)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 417,4.



437



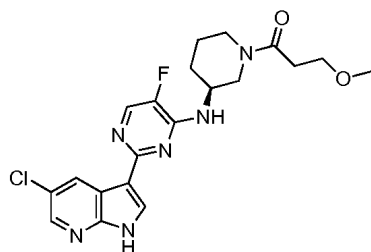
451

(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2,2-диметилпропан-1-он (437)

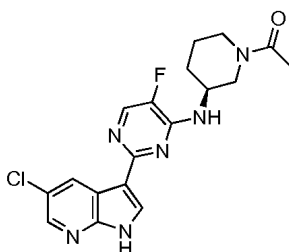
PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 431,4.

5 (S)-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(циклопропіл)метанон (451)

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 415,4.



396



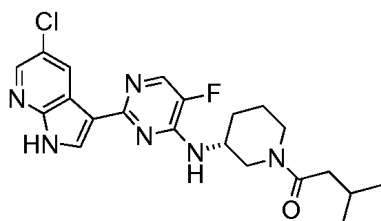
434

10 (S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метоксипропан-1-он (396)

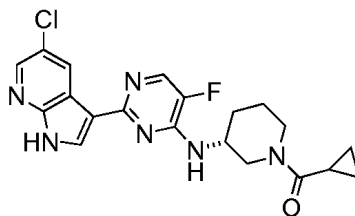
PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 433,3.

(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон (434)

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 389,4.



318



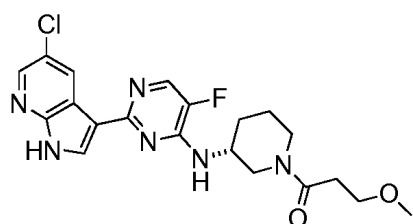
317

15 (R)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метилбутан-1-он (318)

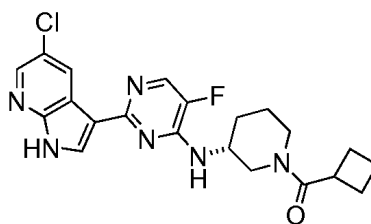
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 431,1.

20 (R)-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(циклопропіл)метанон (317)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 415,1.



320



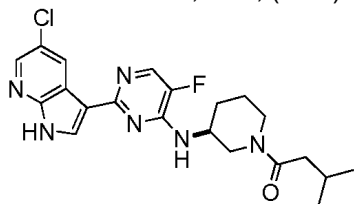
319

(R)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метоксипропан-1-он (320)

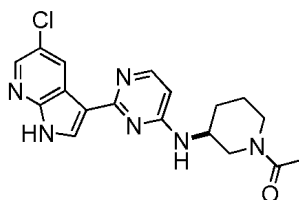
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 433,1.

5 (R)-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)(циклобутил)метанон (319)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 429,1.



332



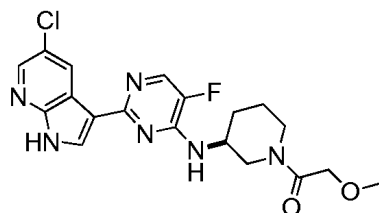
485

(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метилбутан-1-он (332)

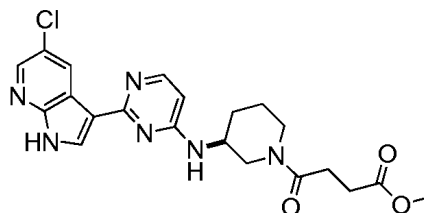
10 PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 431,2.

(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)етанон (485)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 371,5.



486



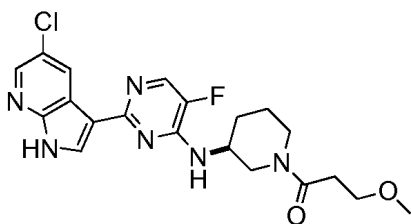
487

15 (S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-2-метоксіетанон (486)

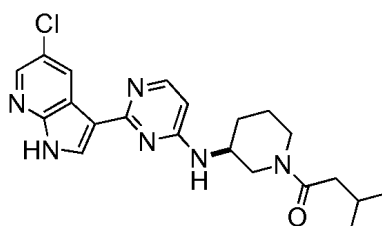
PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 401,5.

(S)-метил-4-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-4-оксобутаноат (487)

20 PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 443,9.



488



489

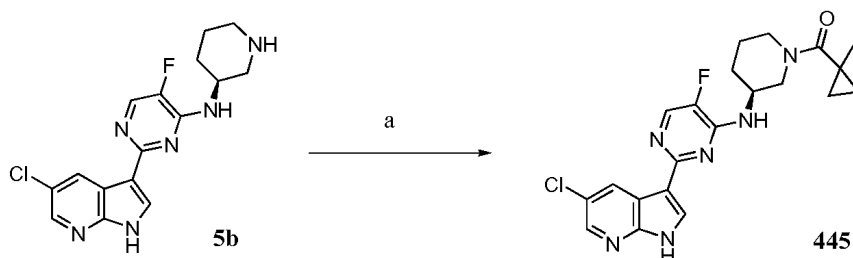
(S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метоксипропан-1-он (488)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 415,5.

25 (S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)-3-метилбутан-1-он (489)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 413,5.

Загальна схема 5D



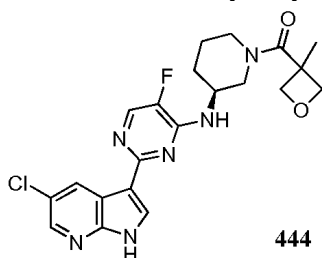
(a) 1-метилциклопропан-1-карбонова кислота, EDAC-HCl, HOBT, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$.

Одержання (S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл(1-метилциклопропіл)метанону (445)

5 До розчину гідрохлориду (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5b (0,04 г, 0,10 ммоль), в CH_2Cl_2 (1,4 мл) і ДМФ (0,3 мл) додавали N, N-діізопропіл-N-етиламін (0,3 мл, 1,72 ммоль), потім гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметилпропан-1-аміну (0,02 г, 0,12 ммоль), 1-гідроксибензотриазолгідрат (0,02 г, 0,12 ммоль) і 1-метилциклопропан-1-карбонову кислоту (0,01 г, 0,12 ммоль). Суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в 1 мл ДМСО і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % форміат амонію- H_2O /ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 445.

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 429,5.

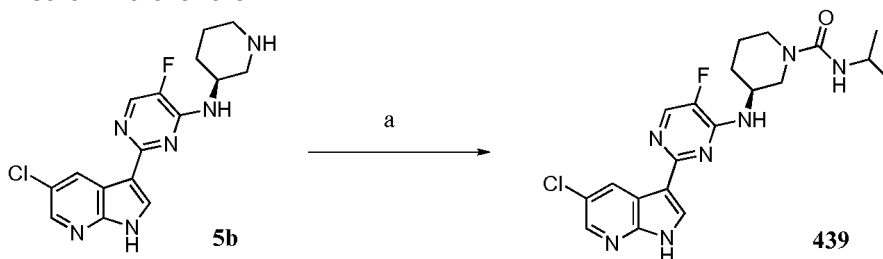
Аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, що і сполука 445:



15 (S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл(3-метилоксетан-3-іл)метанон (444)

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 445,4.

Загальна схема 5E



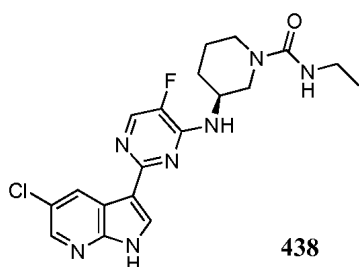
20 (a) ізоціанатопропан, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$.

Одержання (S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксаміду (439)

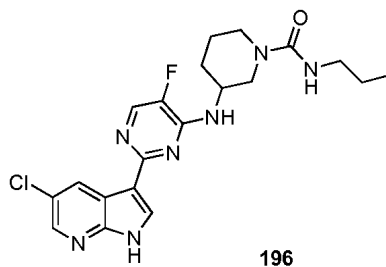
25 До розчину гідрохлориду (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5b (0,042 г, 0,100 ммоль), в CH_2Cl_2 (1,4 мл) і ДМФ (0,3 мл) додавали N, N-діізопропіл-N-етиламін (0,300 мл, 1,720 ммоль), потім ізоціанатопропан (0,120 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в 1 мл ДМСО і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % форміат амонію- H_2O /ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 439.

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 432,4.

30 Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 439:



438



196

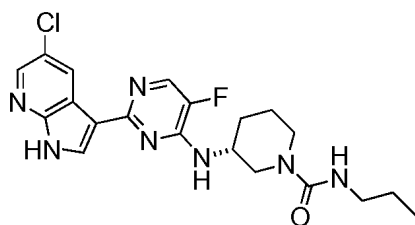
(S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід (438)

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 418,4.

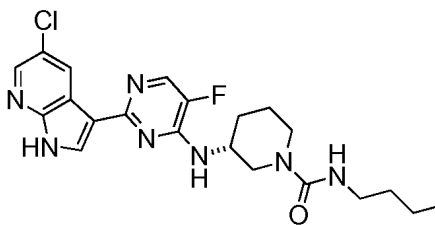
5 Одержання 3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N-пропілпіперидин-1-карбоксаміду (196)

До розчину 2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5b (0,020 г, 0,058 ммоль), в суміші 1:1 CH₂Cl₂/піридин (2 мл) додавали пропілізоціанат (0,005 мл, 0,058 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО-Н₂O/ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 196.

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 432,1, (M-1) 430,1.



324



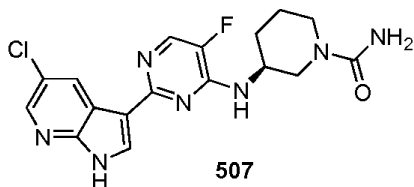
323

15 (S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N-пропілпіперидин-1-карбоксамід (324)

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 432,2.

(S)-N-бутил-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксамід (323)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 446,2.

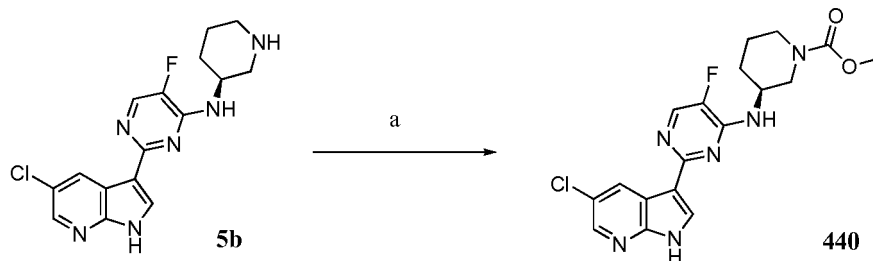


507

20 (S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксамід (507)

PX/MC (ТФО-буфер): RT=1,69 хв., ES⁺390.

Загальна схема 5F



5b

440

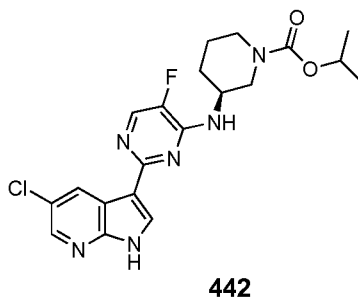
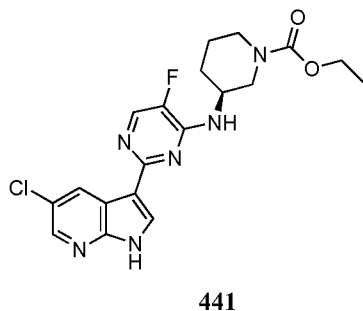
(a) метилхлорформіат, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂/ДМФ.

25 Одержання (S)-метил-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (440)

До розчину гідрохлориду (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5b (0,042 г, 0,100 ммоль), в CH₂Cl₂ (1,4 мл) і ДМФ (0,3 мл) додавали N, N-діізопропіл-N-етиламін (0,300 мл, 1,720 ммоль), потім метилхлорформіат (0,009 г, 0,120 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в 1 мл ДМСО і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % форміат амонію-H₂O/ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 440.

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 405,4.

Аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, що і сполука 440:



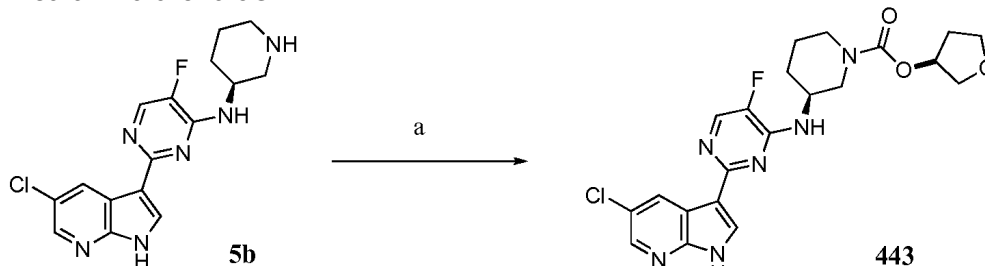
(S)-етил-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат (441)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 419,4.

(S)-ізопропіл-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилат (442)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 433,4.

Загальна схема 5G



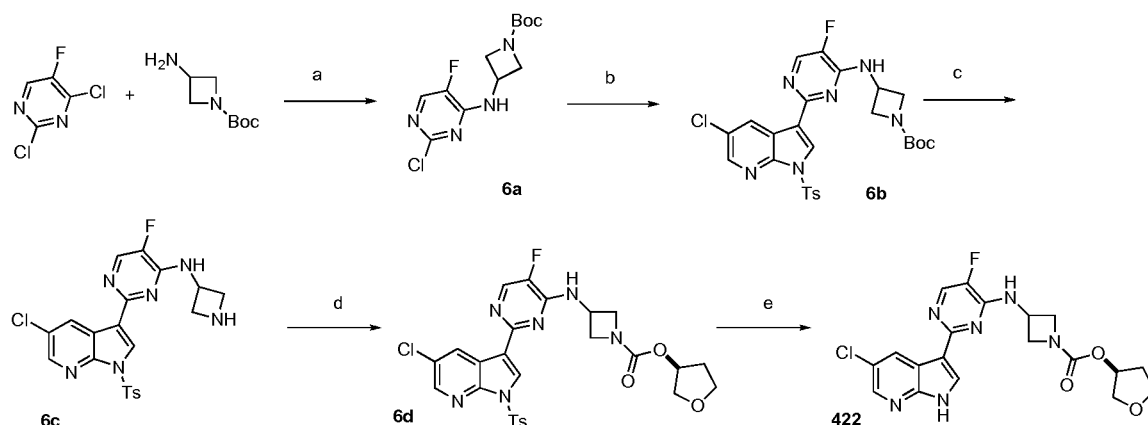
(a) (2,5-діоксопіролідин-1-іл)[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]карбонат, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂/ДМФ.

Одержання (S)-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксилату (443)

До розчину гідрохлориду (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-іл)піримідин-4-аміну, 5b (0,042 г, 0,100 ммоль), в CH₂Cl₂ (1,4 мл) і ДМФ (0,3 мл) додавали N, N-діізопропіл-N-етиламін (0,300 мл, 1,720 ммоль), потім (2,5-діоксопіролідин-1-іл)[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]карбонат (0,028 г, 0,120 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в 1 мл ДМСО і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % форміат амонію-H₂O/ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 443.

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 463,3.

Загальна схема 6A



(a) $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ; (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , 80 °C; (c) 4N HCl /діоксан, MeOH, 80 °C; (d) (S)-2,5-діоксопіролідин-1-ілтетрагідрофуран-3-ілкарбонат, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ; (e) 25 % NaOMe/MeOH або 1M LiOH , 150 °C, мікрохвильове випромінювання, 10 хв.

5 Одержання трет-бутил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклобутилкарбамату (6a)

Суміш 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0,97 г, 5,81 ммоль) і $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2,53 мл, 14,50 ммоль) в ТГФ (50 мл) обробляли трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилатом (1,00 г, 5,81 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі до повного завершення реакції, що визначається за допомогою РХ/МС. Суміш концентрували досуха, потім розбавляли водою і екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням масла, яке очищали шляхом хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100 % петролейний ефір/ EtOAc). Видалення розчинника при зниженому тиску дає 3,36 г (89 %-й вихід) твердої речовини білого кольору після вакуумного сушіння.

РХ/МС $\text{RT}=3,2$ хв., ES^+303 .

15 Одержання трет-бутил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азетидин-1-карбоксилату (6b)

Розчин трет-бутил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклобутилкарбамату, 6a (0,39 г, 1,28 ммоль), і 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,60 г, 1,39 ммоль) в DME (10 мл) і 2M Na_2CO_3 (5 мл) дегазували аргонном (3× вакуум і знову наповнення), потім обробляли каталітичною кількістю $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ і суміш нагрівали при температурі 80 °C в атмосфері аргону. Через 3 години розчинник упарювали для зменшення його об'єму, потім розбавляли EtOAc і фільтрували через флорисил (шар 40 мл) і промивали EtOAc . Розчинник концентрували у вакуумі і одержаний темний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт 0-100 % петролейний ефір/ EtOAc) з одержанням 230 мг (32 %-й вихід) продукту, 6b, у вигляді твердої речовини білувато-рожевого кольору.

РХ/МС $\text{RT}=4,7$ хв., ES^+573 .

Одержання N-(азетидин-3-іл)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (6c)

30 Суспензію трет-бутил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азетидин-1-карбоксилату, 6b (0,23 г, 0,40 ммоль), в метанолі (10 мл) обробляли сумішшю 4N HCl /діоксан (5 мл, 20 ммоль), потім нагрівали при температурі 80 °C протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли і залишок сушили у вакуумі з одержанням 240 мг твердого продукту, який використовували без очищення.

РХ/МС $\text{RT}=2,4$ хв., ES^+473 .

35 Одержання (S)-тетрагідрофуран-3-іл-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азетидин-1-карбоксилату (422)

40 Суспензію гідрохлориду N-(азетидин-3-іл)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну, 6c (0,06 г, 0,11 ммоль), в ТГФ (1 мл) обробляли $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,30 мл, 1,70 ммоль), потім додавали твердий (S)-2,5-діоксопіролідин-1-ілтетрагідрофуран-3-ілкарбонат (0,03 г, 0,11 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою 200 мкл морфоліну і упарювали досуха з одержанням (S)-тетрагідрофуран-3-іл-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азетидин-1-карбоксилату, 6d, який використовували без очищення.

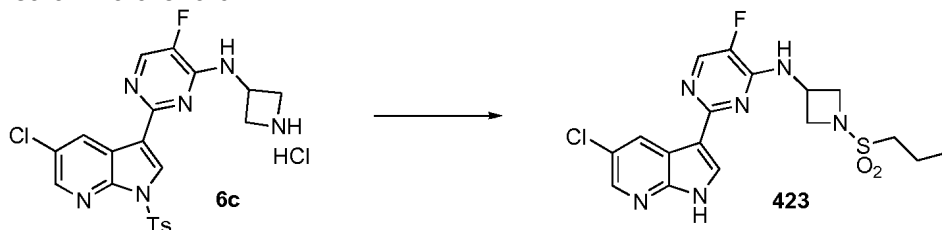
РХ/МС $\text{RT}=3,8$ хв., ES^+588 .

45 (S)-тетрагідрофуран-3-іл-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азетидин-1-карбоксилат, 6d, розчиняли в метанолі (2 мл) і потім обробляли сумішшю 25 % метоксид натрію/метанол (0,5 мл) і нагрівали при температурі 60 °C в запаяній пробірці.

Аналіз РХ/МС показував повне завершення реакції через 10 хвилин. Одержаний розчин гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (0,5 мл), потім упарювали досуха і залишок розчиняли в ДМСО і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (буфер на основі формиату амонію) з одержанням 25,9 мг (55 %-й вихід) бажаного продукту, 422, у вигляді твердої речовини.

5 РХ/МС $\text{RT}=1,8$ хв., $\text{ES}^+ 433$.

Загальна схема 6В



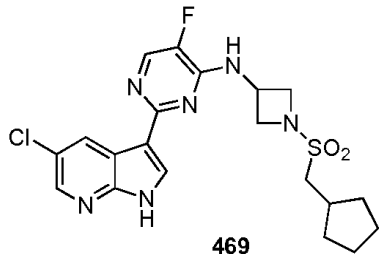
Одержання 2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-(1-(пропілсульфоніл)азетидин-3-іл)піримідин-4-аміну (423)

10 У перемішувану суспензію гідрохлориду *N*-(азетидин-3-іл)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну, 6с (0,055 г, 0,110 ммоль), в ТГФ (1 мл) додавали Pr_2NEt (0,300 мл, 1,720 ммоль), потім пропан-1-сульфонілхлорид (0,012 мл, 0,108 ммоль). Одержаний гомогенний розчин суміші ясно-жовтого кольору нагрівали при температурі 50 °С протягом однієї години, за цей час реакція повністю завершувалася, як показував аналіз РХ/МС.

15 Додавали морфолін (0,20 мл) і розчин упарювали досуха. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (2 мл), потім обробляли сумішшю 25 % метоксид натрію/метанол (0,5 мл) і нагрівали при температурі 60 °С в запаяній пробірці протягом 10 хвилин. Одержаний розчин гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (0,5 мл), потім упарювали досуха. Одержаний залишок розчиняли в ДМСО і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (буфер на основі формиату амонію) з одержанням 19,8 мг (43 %-й вихід) бажаного продукту, 423, у вигляді твердої речовини.

РХ/МС $\text{RT}=2,6$ хв., $\text{ES}^+ 425$.

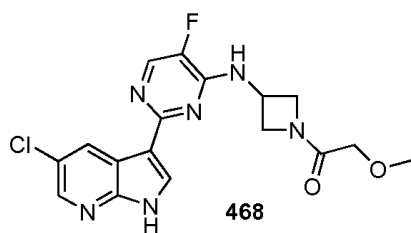
Інші аналоги, які можуть бути одержані способом, подібним способу одержання сполуки 423:



25 Одержання 2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(1-(циклопентилметилсульфоніл)азетидин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (469)

У перемішуваний розчин гідрохлориду *N*-(азетидин-3-іл)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну, 6с (0,03 г, 0,06 ммоль), в дихлорметані (1 мл) додавали Pr_2NEt (0,33 мкл, 1,90 ммоль), потім циклопентилметансульфонілхлорид (0,01 г, 0,06 ммоль). Одержану суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі, за цей час реакція повністю завершувалася, як показував аналіз РХ/МС. Додавали морфолін (0,20 мл) і розчин упарювали досуха. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (2 мл), потім обробляли сумішшю 25 % метоксид натрію/метанол (0,5 мл) і нагрівали при температурі 60 °С в запаяній пробірці протягом 10 хвилин. Розчин гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (0,5 мл), потім упарювали досуха. Одержаний залишок розчиняли в ДМСО і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (буфер на основі формиату амонію) з одержанням 27,4 мг (88 %-й вихід) бажаного продукту, 469, у вигляді твердої речовини.

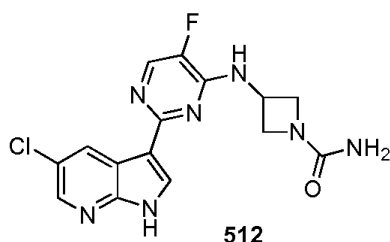
РХ/МС $\text{RT}=3,1$ хв., $\text{ES}^+ 465$.



Одержання 1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азетидин-1-іл)-2-метоксіетанону (468)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 469, використовуючи метоксіацетилхлорид, одержували 11,7 мг (51 %-й вихід) продукту, 468, у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX/MC RT=1,6 хв., ES⁺390.

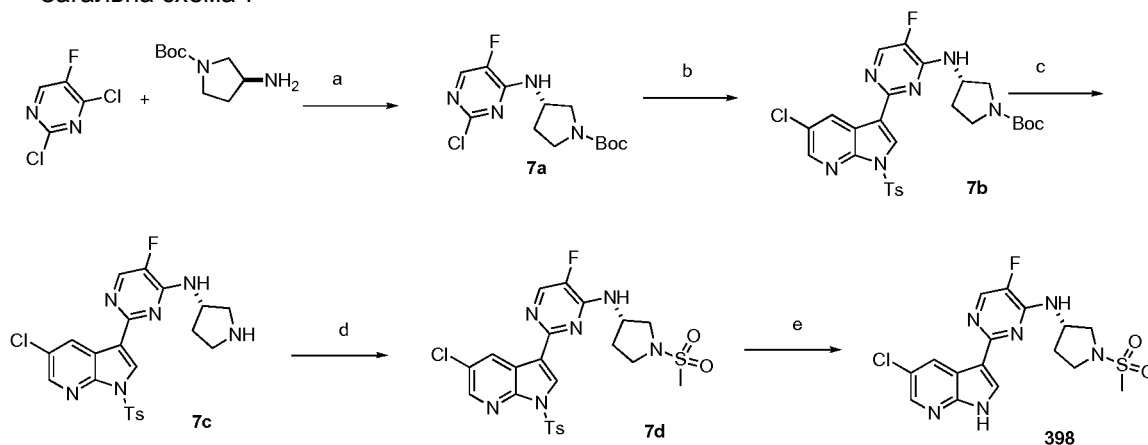


Одержання 3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азетидин-1-карбоксаміду (512)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 469, використовуючи 61 мг (0,11 ммоль) сполуки 6с і ізоціанатотриметилсилан (15,14 мкл, 0,11 ммоль), одержували 87 мг (79 %-й вихід) продукту, 512, у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX/MC RT=2,4 хв., ES⁺362.

Загальна схема 7



(a) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, ⁱPr₂NEt, ТГФ; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин, Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, 90 °С; (c) 4н HCl/діоксан, MeOH, 80 °С; (d) метансульфонілхлорид, ⁱPr₂NEt, ТГФ, RT; (e) 25 % NaOMe/MeOH або 1M LiOH, 150 °С, мікрохвильове випромінювання, 10 хв.

Одержання (S)-трет-бутил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-піролідин-1-карбоксилату (7a)

У суміш 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (1,75 г, 10,48 ммоль) і ⁱPr₂NEt (3,27 мл, 18,78 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали трет-бутил-(3S)-3-амінопіролідин-1-карбоксилат (1,83 мл, 10,48 ммоль) в ТГФ (2 мл). Одержаний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували досуха, розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з одержанням 3,41 г бажаного продукту, 7a, у вигляді пінистої твердої речовини білого кольору.

PX/MC RT=3,0 хв., ES⁺317.

Одержання (S)-трет-бутил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (7b)

Розчин 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-б]піридину (2,41 г, 5,60 ммоль) і трет-бутил-(3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-

іл)аміно]піролідин-1-карбоксилату, 7a (1,69 г, 5,30 ммоль), в DME (34 мл) і 2M Na₂CO₃ (8,5 мл) дегазували за допомогою азоту (5 хв.), потім обробляли Pd(PPh₃)₄ (0,31 г, 0,27 ммоль), потім нагрівали при температурі 90 °C протягом ночі. Одержаний темний розчин фільтрували через флорисил, промивали EtOAc, потім концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі градієнтом (0-100 %) петролейний ефір:EtOAc. Видалення розчинника при зниженому тиску дає 1,33 г (42 %-й вихід) твердої речовини білого кольору після вакуумного сушіння.

PX/MC RT=4,4 хв., ES⁺588.

Одержання 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-піролідин-3-іл]піримідин-4-аміну (7с)

Розчин трет-бутил-(3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]піролідин-1-карбоксилату, 7b (1,33 г, 2,27 ммоль), в ТГФ (25 мл) обробляли хлористим воднем (12 мл 4М розчину в діоксані, 48,00 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім нагрівали при температурі 90 °C доти, поки PX/MC не показала завершення реакції. Суміш концентрували досуха, потім сушили у вакуумі з одержанням 1,04 г (88 %-й вихід) продукту, 7с, у вигляді твердої речовини рудувато-коричневого кольору.

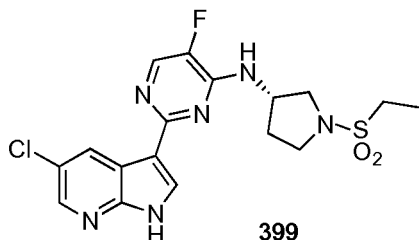
PX/MC RT=2,3 хв., ES⁺487.

Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл)піримідин-4-аміну (398)

У перемішувану суспензію гідрохлориду 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-піролідин-3-іл]піримідин-4-аміну, 7с (0,05 г, 0,10 ммоль), в ТГФ (1 мл) додавали Pr₂NEt (0,10 мл, 0,57 ммоль), потім метансульфонілхлорид (0,04 мл, 0,57 ммоль). Одержану гомогенну суміш ясно-жовтого кольору нагрівали при температурі 50 °C протягом однієї години, за цей час реакція повністю завершувалася, як показував аналіз PX/MC. Додавали морфолін (0,20 мл) і розчин упарювали досуха. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (2 мл), потім обробляли сумішшю 25 % метоксид натрію/метанол (0,5 мл) і нагрівали при температурі 60 °C в запаяній пробірці доти, поки PX/MC не показала завершення реакції. Одержаний розчин гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (0,5 мл), потім упарювали досуха. Залишок розчиняли в ДМСО і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (буфер на основі формиату амонію) з одержанням 15,8 мг (37 %-й вихід) бажаного продукту, 398, у вигляді твердої речовини.

PX/MC RT=1,7 хв., ES⁺411.

Інші аналоги, які можуть бути одержані способом, подібним способу одержання сполуки 398:

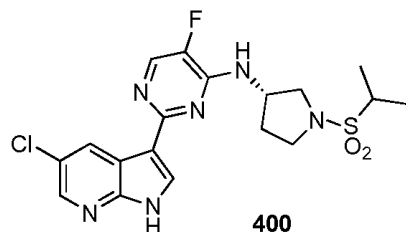


399

Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-N-(1-(етилсульфоніл)піролідин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (399)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи 50 мг (0,10 ммоль) сполуки 7с і етансульфонілхлорид (54 мкл, 0,57 ммоль), одержували 21,7 мг (49 %-й вихід) продукту, 399, у вигляді твердої речовини.

PX/MC RT=1,8 хв., ES⁺425.



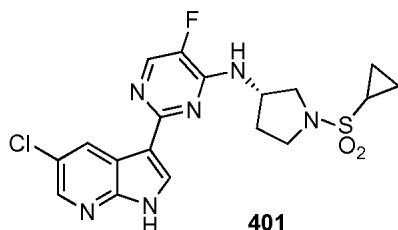
400

Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-(ізопропілсульфоніл)піролідин-3-іл)піримідин-4-аміну (400)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи 2-

пропансульфонілхлорид (82 мг, 0,57 ммоль), одержували 17,9 мг (39 %-й вихід) продукту, 400, у вигляді твердої речовини.

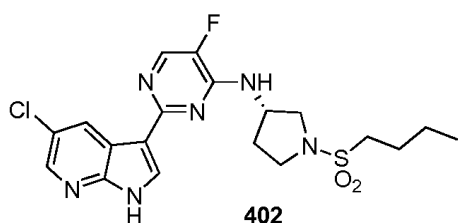
PX/MC RT=1,9 хв., ES⁺439.



5 Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-(1-
(циклопропілсульфоніл)піролідін-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (401)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи циклопропансульфонілхлорид (81 мг, 0,57 ммоль), одержували 17,1 мг (37 %-й вихід) продукту, 401, у вигляді твердої речовини.

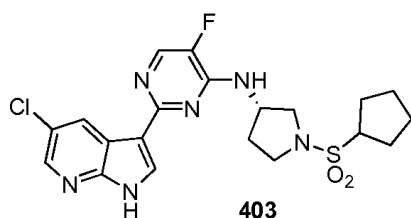
10 PX/MC RT=1,9 хв., ES⁺437.



Одержання (S)-N-(1-(бутилсульфоніл)піролідін-3-іл)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-
5-фторпіримідин-4-аміну (402)

15 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи 1-
бутансульфонілхлорид (90 мг, 0,57 ммоль), одержували 21 мг (45 %-й вихід) продукту, 402, у
вигляді твердої речовини.

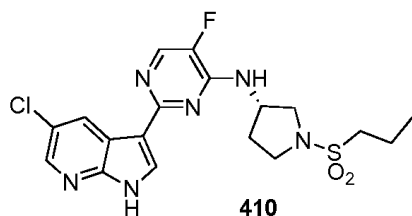
PX/MC RT=2,1 хв., ES⁺453.



20 Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-(1-
(циклопентилсульфоніл)піролідін-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (403)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи циклопентансульфонілхлорид (97 мг, 0,57 ммоль), одержували 9,7 мг (20 %-й вихід) продукту, 403, у вигляді твердої речовини.

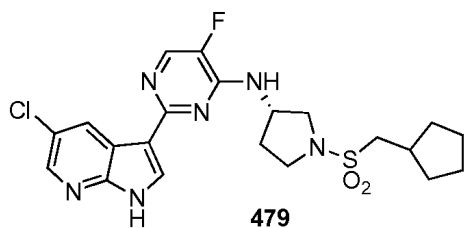
PX/MC RT=2,1 хв., ES⁺465.



25 Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(1-
(пропілсульфоніл)піролідін-3-іл)піримідин-4-аміну (410)

30 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи
пропілсульфонілхлорид (20 мг, 0,14 ммоль), одержували 15,5 мг (36 %-й вихід) продукту, 410, у
вигляді твердої речовини.

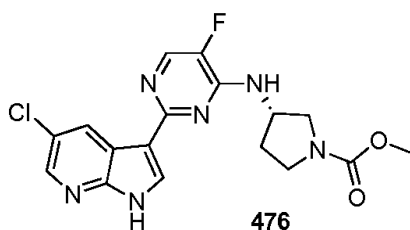
PX/MC RT=2,0 хв., ES⁺439.



Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-(1-(циклопентилметилсульфоніл)піролідин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (479)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи циклопентилметилсульфонілхлорид (30 мг, 0,16 ммоль), одержували 26,7 мг (58 %-й вихід) продукту, 479, у вигляді твердої речовини.

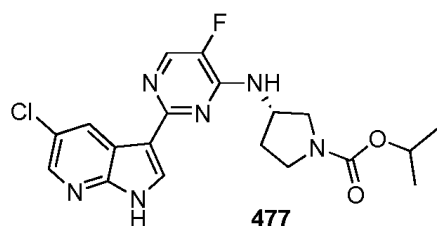
PX/MC RT=2,3 хв., ES⁺479.



Одержання (S)-метил-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (476)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи метилхлорформіат (20 мг, 0,21 ммоль), одержували 13,6 мг (52 %-й вихід) продукту, 476, після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ, у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

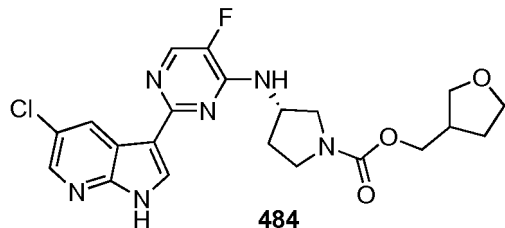
PX/MC (буфер на основі форміату амонію) RT=2,6 хв., ES⁺391.



Одержання (S)-ізопропіл-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (477)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 476, використовуючи ізопропілхлорформіат (20 мг, 0,21 ммоль), одержували 11,3 мг (42 %-й вихід) продукту, 477, після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ, у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

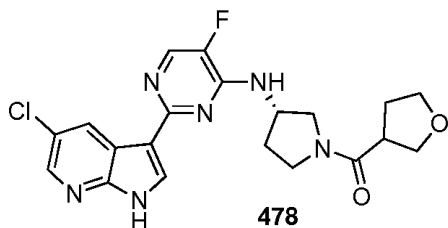
PX/MC (буфер на основі форміату амонію) RT=2,0 хв., ES⁺419.



Одержання (3S)-(тетрагідрофуран-3-іл)метил-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (484)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи 2,5-діокспіролідин-1-іл-(тетрагідрофуран-3-іл)метилкарбонат (0,023 г, 0,096 ммоль), одержували 5,7 мг (10 %-й вихід) бажаного продукту, 484, після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

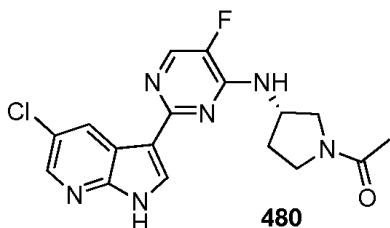
PX/MC (буфер на основі форміату амонію) RT=2,6 хв., ES⁺461.

**478**

Одержання ((S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метанону (478)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи тетрагідрофуран-3-карбонову кислоту (35 мг, 0,30 ммоль), одержували 22,2 мг (52 %-й вихід) продукту, 478, у вигляді твердої речовини.

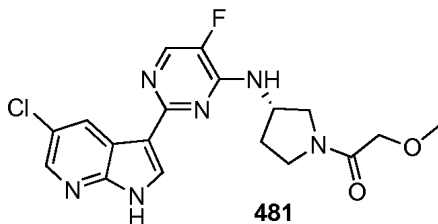
PX/MC (ТФО-буфер) RT=1,6 хв., ES⁺431.

**480**

Одержання (S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)етанону (480)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи ацетилхлорид (45 мкл, 0,64 ммоль), одержували 4,2 мг (18 %-й вихід) продукту, 480, у вигляді твердої речовини.

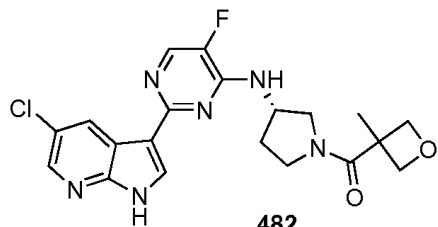
PX/MC (ТФО-буфер) RT=1,6 хв., ES⁺375.

**481**

Одержання (S)-1-(3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)-2-метоксіетанону (481)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи метоксіяцетилхлорид (50 мг, 0,46 ммоль), одержували 8,6 мг (33 %-й вихід) бажаного продукту, 481, у вигляді твердої речовини.

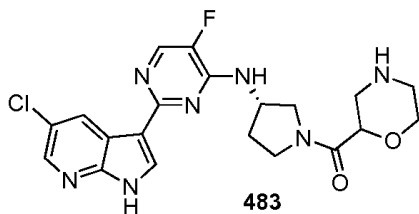
PX/MC (ТФО-буфер) RT=1,6 хв., ES⁺405.

**482**

Одержання (S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл(3-метилоксетан-3-іл)метанону (482)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи 3-метилоксетан-3-карбонову кислоту (15 мг, 0,13 ммоль), одержували 17,7 мг (42 %-й вихід) продукту, 482, у вигляді твердої речовини.

PX/MC (ТФО-буфер) RT=1,6 хв., ES⁺431.



Одержання ((S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл)(морфолін-2-іл)метанону (483)

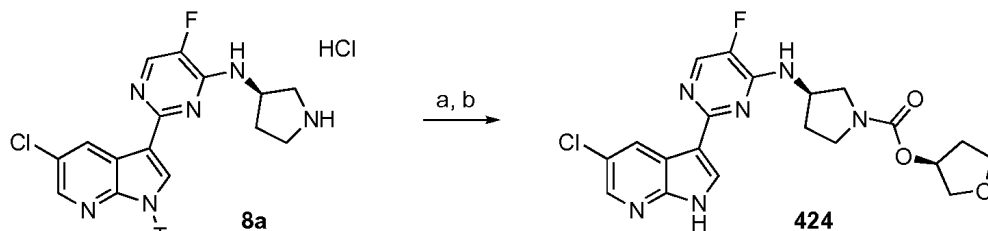
Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи морфолін-2-карбонову кислоту (25 мг, 0,11 ммоль), одержували 3,6 мг (8 %-й вихід) бажаного продукту, 483 у вигляді твердої речовини.

PX/МС (ТФО-буфер) RT=1,4 хв., ES⁺446.

Використовуючи спосіб, еквівалентний тому, який описаний для одержання сполуки 7с, можуть бути одержані інші енантіомери (8а).

Аналоги, які можуть бути одержані із сполуки 8а:

Загальна схема 8

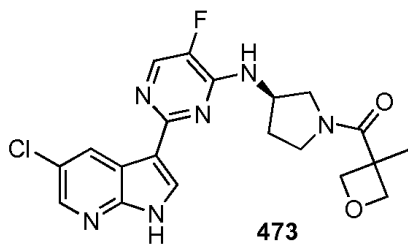


(а) (S)-2,5-діоксопіролідин-1-ілтетрагідрофуран-3-ілкарбонат, ⁱPr₂NEt, ТГФ, RT; (b) 25 % NaOMe/MeOH або 1M LiOH, 150 °С, мікрохвильове випромінювання, 10 хв.

Одержання (R)-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (424)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи (R)-трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилат і (S)-2,5-діоксопіролідин-1-ілтетрагідрофуран-3-ілкарбонат, одержували 19,8 мг (47 %-й вихід) продукту, 424 у вигляді твердої речовини.

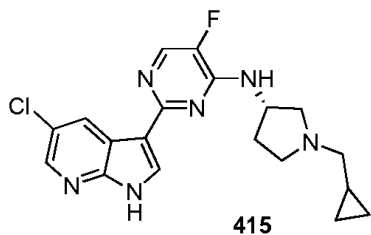
PX/МС (ТФО-буфер) RT=1,8 хв., ES⁺447.



Одержання (R)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-1-іл(3-метилоксетан-3-іл)метанону (473)

Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 482, використовуючи гідрохлорид (R)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піролідин-3-іл)піримідин-4-аміну, 8а, і 3-метилоксетан-3-карбонову кислоту (50 мг, 0,46 ммоль), одержували 18,6 мг (44 %-й вихід) продукту, 473, у вигляді твердої речовини.

PX/МС (ТФО-буфер) RT=1,6 хв., ES⁺431.

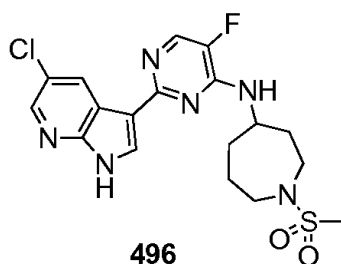


Одержання (S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-N-(1-(циклопропілметил)піролідин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (415)

Розчин гідрохлориду (S)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піролідин-3-іл)піримідин-4-аміну, 7с (0,05 г, 0,10 ммоль), в метанолі (3 мл) обробляли циклопропанкарбоксальдегідом (0,30 ммоль), ціаноборгідридом натрію (0,30 ммоль) і ацетатом калію (0,04 г, 0,30 ммоль), потім перемішували при температурі 60 °С до завершення реакції.

- 5 Після обробки водою одержували масло, яке розчиняли в метанолі (2 мл), потім обробляли сумішшю 25 % метоксид натрію/метанол (0,5 мл) і нагрівали при температурі 60 °С в запаяній пробірці. Аналіз РХ/МС показував повне завершення реакції. Одержаний розчин гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (0,5 мл), потім упарювали досуха і залишок розчиняли в ДМСО і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (буфер на основі формиату амонію) з
- 10 одержанням 6,2 мг (17 %-й вихід) бажаного продукту, 415 у вигляді твердої речовини.

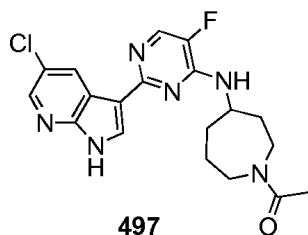
РХ/МС RT=1,5 хв., ES⁺387.



Одержання N-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)-1-(метилсульфоніл)азепан-4-аміну (496)

- 15 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи метансульфонілхлорид, одержували бажаний продукт, 496, у вигляді твердої речовини.

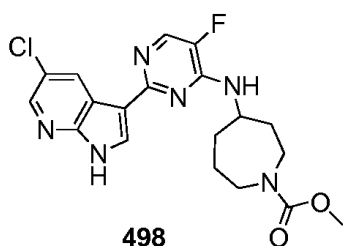
РХ/МС RT=1,8 хв., ES⁺439.



Одержання 1-(4-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азепан-1-іл)етанону (497)

- 20 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи ацетилхлорид, одержували бажаний продукт, 497, у вигляді твердої речовини.

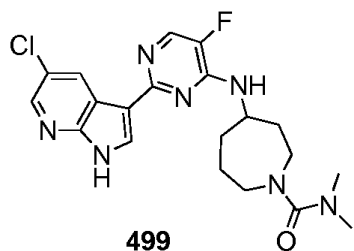
РХ/МС RT=1,7 хв., ES⁺403.



Одержання метил-4-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азепан-1-карбоксилату (498)

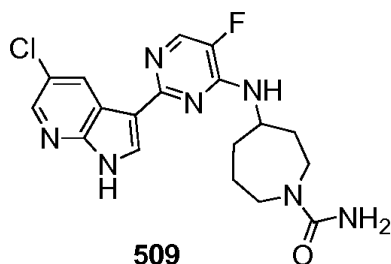
- 25 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи метилхлорформіат, одержували бажаний продукт, 498, у вигляді твердої речовини.

РХ/МС RT=1,9 хв., ES⁺419.



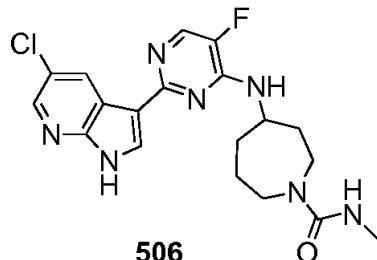
Одержання 4-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-*N,N*-диметилазепан-1-карбоксаміду (499)

- 5 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи диметилкарбамоїлхлорид, одержували бажаний продукт, 499, у вигляді твердої речовини.
PX/MC RT=1,8 хв., ES⁺432.



Одержання 4-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азепан-1-карбоксаміду (509)

- 10 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи триметилсилілізоціанат, одержували бажаний продукт, 509, у вигляді твердої речовини.
PX/MC RT=1,6 хв., ES⁺404.

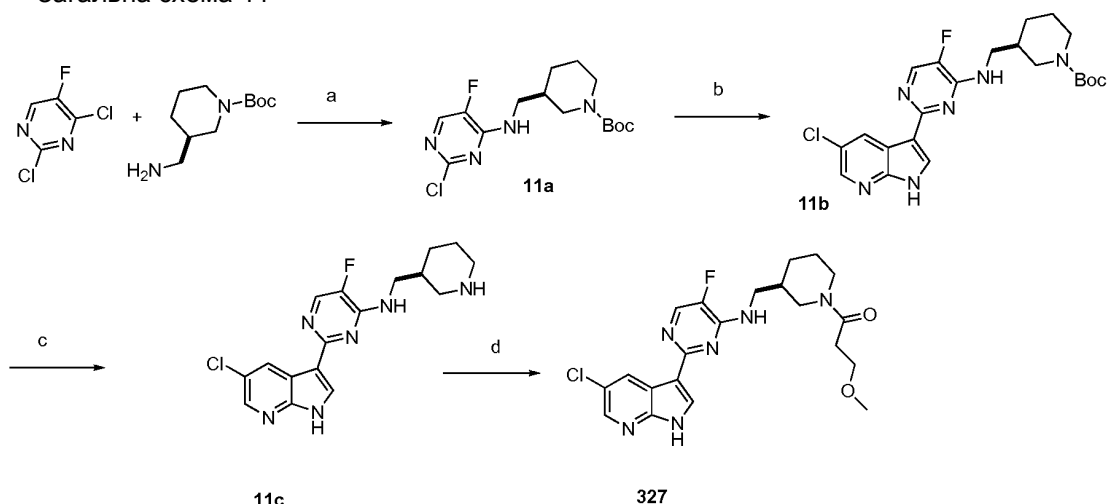


Одержання 4-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-*N*-метилазепан-1-карбоксаміду (506)

- 15 Згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 398, використовуючи метилізоціанат, одержували бажаний продукт, 506, у вигляді гідрохлоридної солі після обробки сумішшю HCl/діоксан.
PX/MC RT=2,1 хв., ES⁺418.

20

Загальна схема 11



(a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ; (b) 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-*b*]піридин, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, Na_2CO_3 , DME, 130°C ; (c) HCl /діоксан, CH_2Cl_2 ; (d) 3-метоксипропанойлхлорид, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 /ДМФ.

Одержання (R)-трет-бутил-3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату (11a)

До розчину 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0,43 г, 2,59 ммоль) і (R)-трет-бутил-3-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (0,56 г, 2,59 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,45 мл, 2,59 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 80°C в протягом 8 годин. Розчинник концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (5-30 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 11a.

РХ/МС (M+1) 345,1.

Одержання (R)-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату (11b)

У дегазований розчин 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-*b*]піридину (0,71 г, 1,65 ммоль), (R)-трет-бутил-3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату, 11a (1,19 г, 3,60 ммоль), і водного K_2CO_3 (2,48 мл 2М розчину, 4,97 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) (0,17 г, 0,33 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом додаткових 15 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, концентрували у вакуумі і одержаний сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (10-80 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 11b.

РХ/МС (M+1) 461,4, (M-1) 460,7.

Одержання 2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-ілметил)піримідин-4-аміну (11c)

До розчину (R)-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату, 11b (0,13 г, 2,8 ммоль), в суміші 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 додавали 0,7 мл суміші 4н розчин HCl /діоксан. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержаний осад фільтрували і використовували без додаткового очищення.

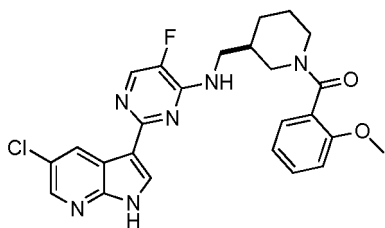
РХ/МС (M+1) 361,1.

Одержання (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3-метоксипропан-1-ону (327)

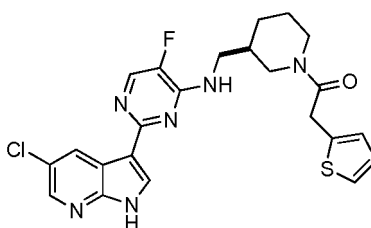
До розчину 2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-ілметил)піримідин-4-аміну, 11c (0,04 г, 0,11 ммоль), в суміші 10:1 CH_2Cl_2 /ДМФ (1 мл) додавали $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,058 мл, 0,33 ммоль) і 3-метоксипропанойлхлорид (0,02 г, 0,17 ммоль). Через 12 годин розчинник концентрували у вакуумі і одержаний сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО- H_2O /ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 327.

РХ/МС (M+1) 447,3.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 327:



113



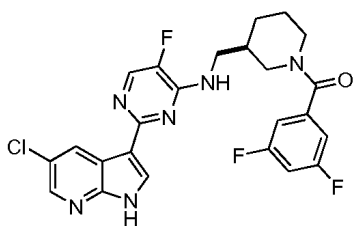
104

(R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-метоксифеніл)метанон (113)

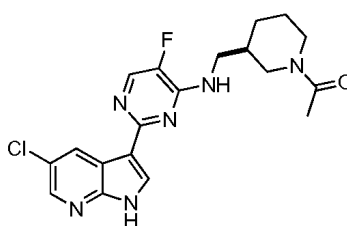
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 479,4, (M-1) 477,6.

5 (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(тіофен-2-іл)етанон (104)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 485,3, (M-1) 483,4.



108



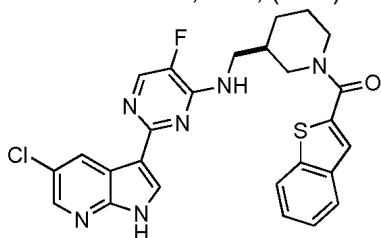
111

(R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(3,5-дифторфеніл)метанон (108)

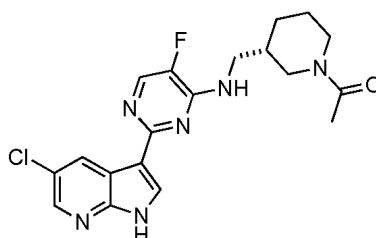
PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 501,3.

10 (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанон (111)

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 403,4.



107



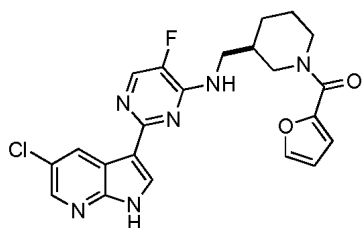
37

15 (R)-бензо[*b*]тіофен-2-іл-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)метанон (107)

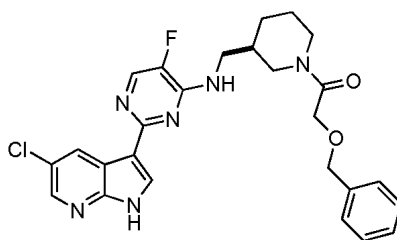
PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 521,3.

20 (S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанон (37)

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 403,3.



102



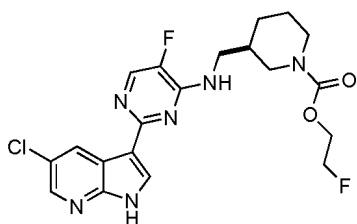
106

(R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(фуран-2-іл)метанон (102)

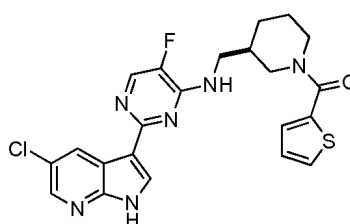
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.

5 (R)-2-(бензилокси)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанон (106)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



126



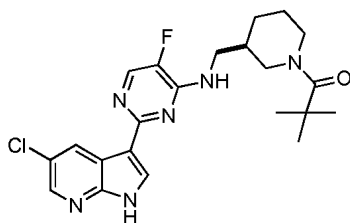
97

10 (R)-2-фторетил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (126)

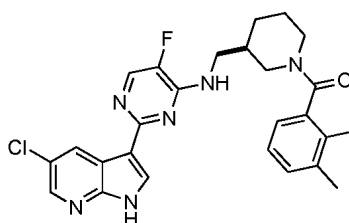
PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 451,4.

(R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(тіофен-2-іл)метанон (97)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 471,2, (M-1) 469,6.



105



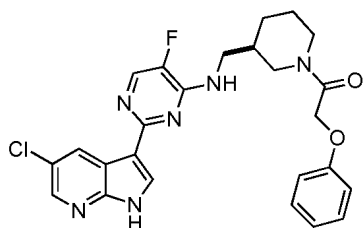
157

15 (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2,2-диметилпропан-1-он (105)

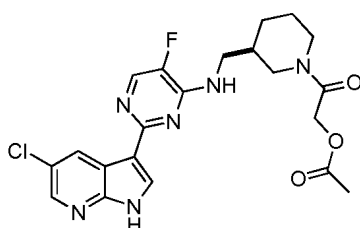
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.

20 (R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2,3-диметилфеніл)метанон (157)

PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 493,1.



94



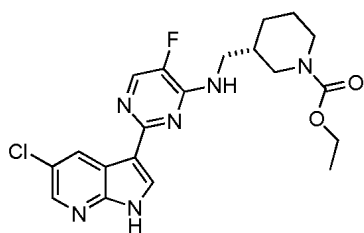
110

(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-феноксіетанон (94)

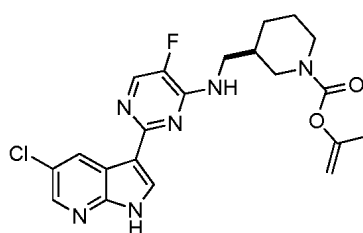
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 495,3, (M-1) 493,5.

5 (R)-2-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-оксоетилетаноат (110)

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 461,3, (M-1) 459,4.



33



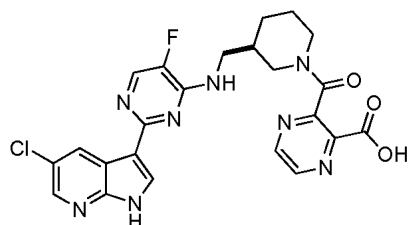
74

10 (S)-етил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (33)

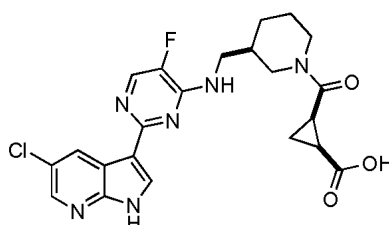
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

(R)-проп-1-ен-2-іл-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (74)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 445,2, (M-1) 443,4.



82



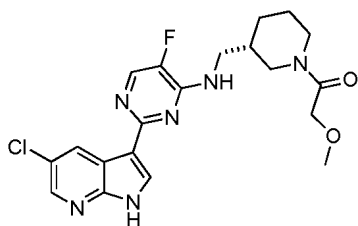
83

15 (R)-3-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоніл)піразин-2-карбонова кислота

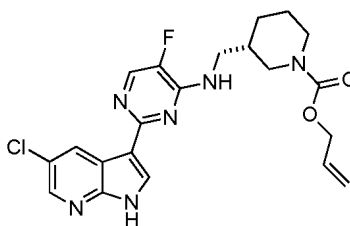
PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 511,3.

20 (1S, 2R)-2-((R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоніл)циклопропанкарбонова кислота (83)

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 473,4.



45



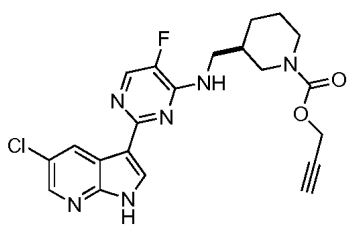
17

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-метоксіетанон (45)

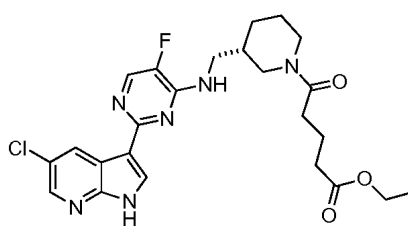
PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

5 (S)-аліл-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (17)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.



122



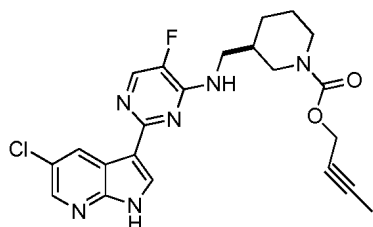
19

(R)-проп-2-ініл-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (122)

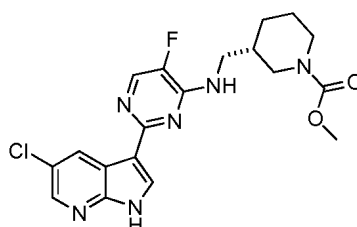
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 443,3, (M-1) 441,5.

(S)-етил-5-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-5-оксопентаноат (19)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 503,4, (M-1) 501,5.



127



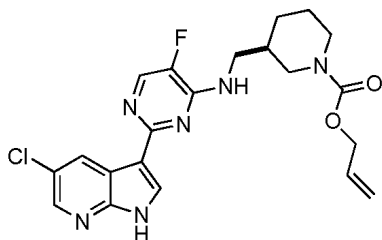
23

(R)-бут-2-ініл-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (127)

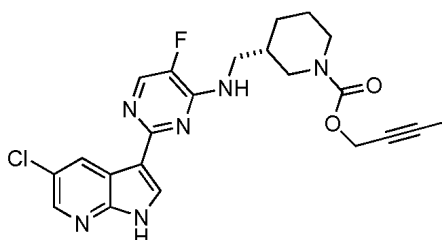
PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 457,3, (M-1) 455,6.

(S)-метил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (23)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 419,3, (M-1) 417,3.



119



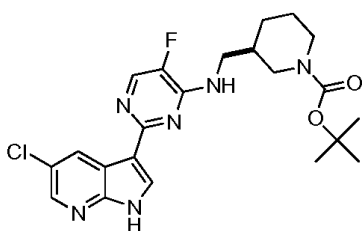
30

(R)-аліл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (119)

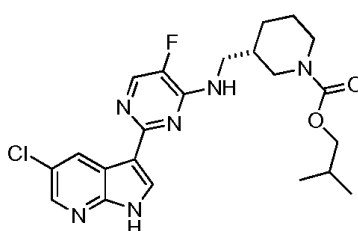
PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 445,4, (M-1) 443,5.

5 (S)-бут-2-иніл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (30)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 457,3, (M-1) 455,6.



15



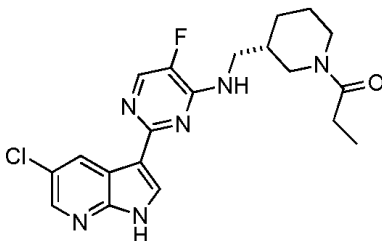
28

(R)-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (15)

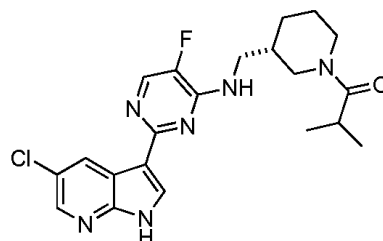
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 461,3.

(S)-ізобутил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (28)

PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 461,4.



32



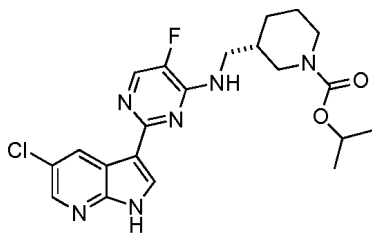
34

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)пропан-1-он (32)

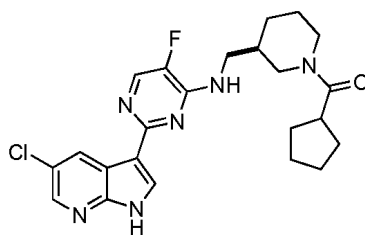
PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 417,2.

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-он (34)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 447,4, (M-1) 445,5.



35



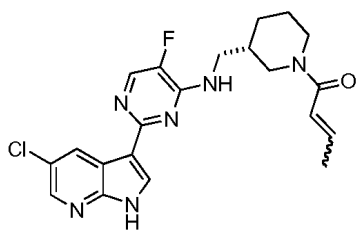
99

(S)-ізопропіл-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (35)

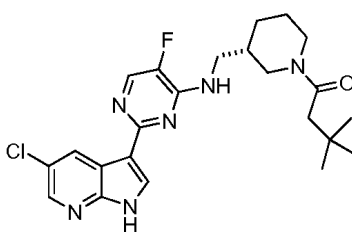
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 447,3, (M-1) 445,4.

5 (R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(циклопентил)метанон (99)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 457,3, (M-1) 455,4.



41



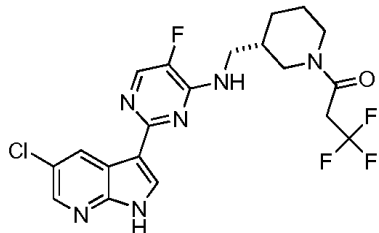
42

10 (S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бут-2-ен-1-он (41)

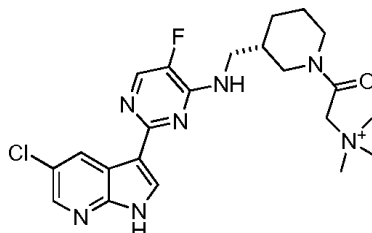
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3,3-диметилбутан-1-он (42)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 459,3, (M-1) 457,4.



44



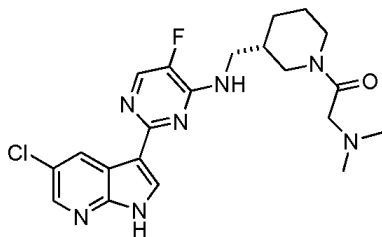
43

15 (S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3,3,3-трифторпропан-1-он (44)

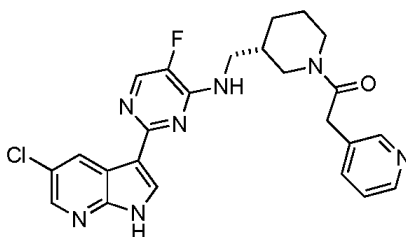
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.

20 (S)-2-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-N, N,N-триметил-2-оксоетанаминій (43)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 460,3, (M-1) 458,5.



46



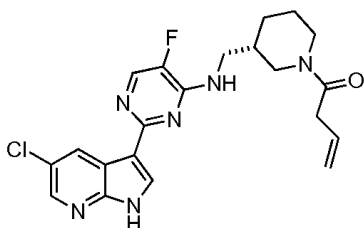
47

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон (46)

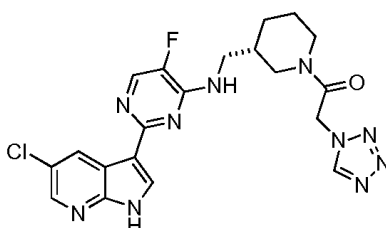
PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

5 (S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон (47)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 480,3, (M-1) 478,6.



49



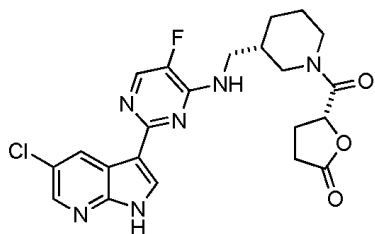
48

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бут-3-ен-1-он (49)

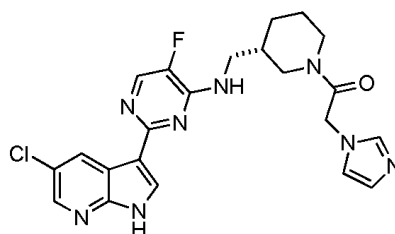
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(1Н-тетразол-1-іл)етанон (48)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.



51



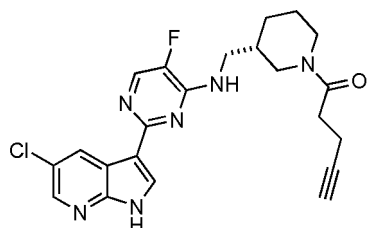
50

(R)-5-((S)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоніл)дигідрофуран-2(3Н)-он (51)

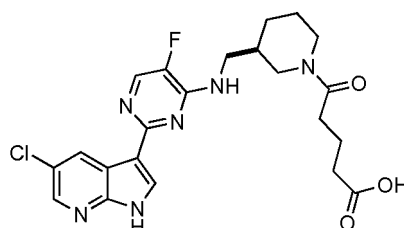
PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 472,9.

(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(1Н-імідазол-1-іл)етанон (50)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 469,3, (M-1) 467,4.



52



53

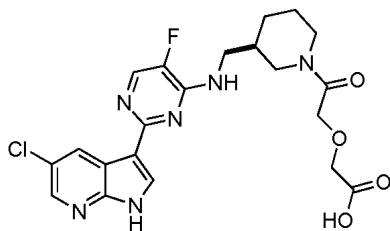
(S)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-

іламіно)метил)піперидин-1-іл)пент-4-ин-1-он (52)

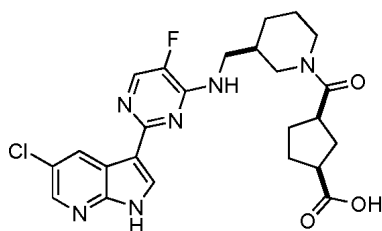
PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 441,3.

(R)-5-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-5-оксопентанова кислота (53)

5 PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 475,3, (M-1) 473,4.



54



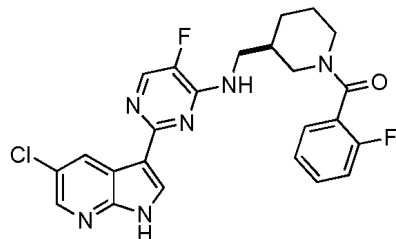
55

(R)-2-(2-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-оксоетокси)етанова кислота (54)

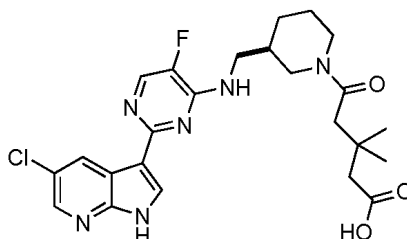
PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 477,3, (M-1) 475,4.

10 (1S, 3R)-3-((R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоніл)циклопентанкарбонова кислота (55)

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 501,3, (M-1) 499,6.



58



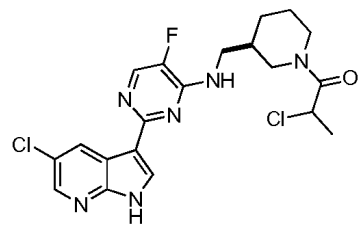
80

15 (R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл(2-фторфеніл)метанон (58)

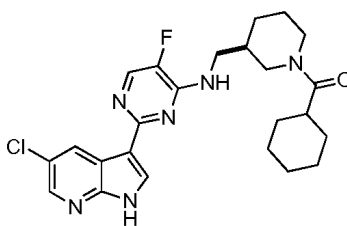
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 483,3, (M-1) 481,5.

(R)-5-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3,3-диметил-5-оксопентанова кислота (80)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 503,3.



93



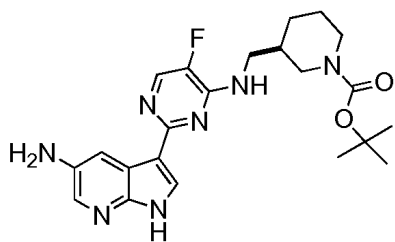
95

20 2-Хлор-1-((R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)пропан-1-он (93)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 451,2, (M-1) 449,4.

25 (R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл(циклогексил)метанон (95)

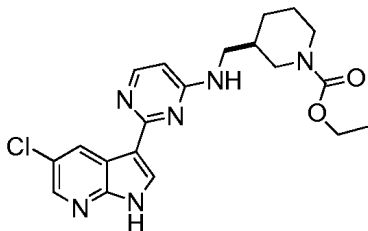
PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 471,3, (M-1) 449,4.



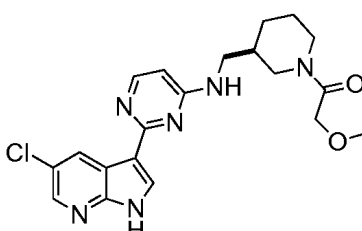
114

(R)-трет-бутил-3-((2-(5-аміно-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (114)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 461,3.



495



491

5

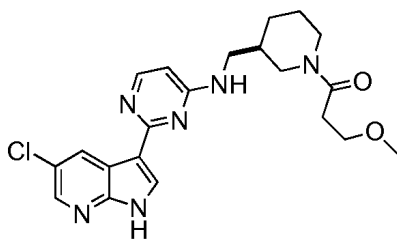
(R)-етил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (495)

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 385,4.

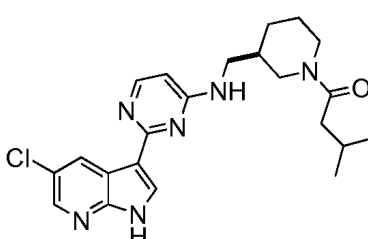
(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-метоксіетанон (491)

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 415,4.

10



493



494

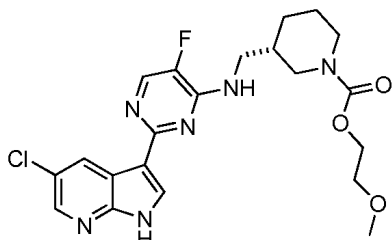
(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3-метоксіпропан-1-он (493)

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 429,5.

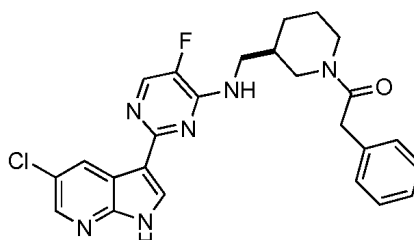
(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3-метилбутан-1-он (494)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 427,5.

15



24



56

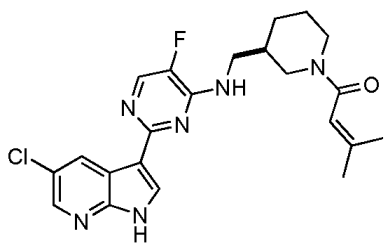
20

(S)-2-метоксіетил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (24)

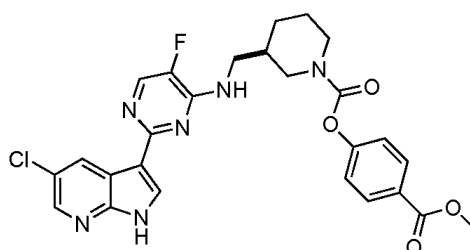
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 463,2, (M-1) 461,3.

(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-

іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-фенілетанон (56)
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 479,3, (M-1) 477,4.



57



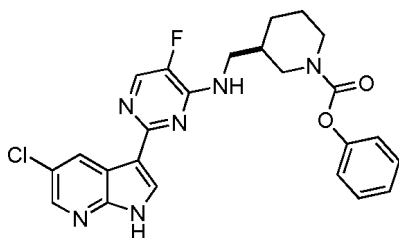
63

5 (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3-метилбут-2-ен-1-он (57)

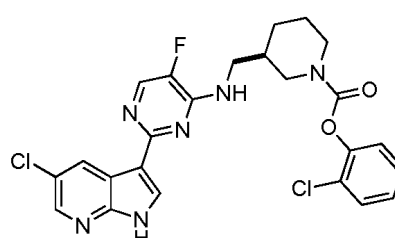
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 443,3, (M-1) 441,4.

(R)-4-(метоксикарбоніл)феніл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (63)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 539,3, (M-1) 537,4.



68



70

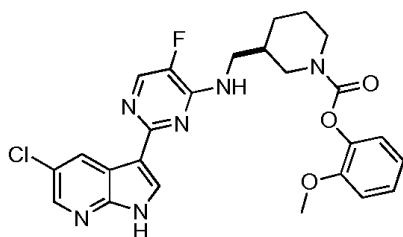
10

(R)-феніл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (68)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 481,4, (M-1) 479,4.

15 (R)-2-хлорфеніл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (70)

PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 515,3, (M-1) 513,3.

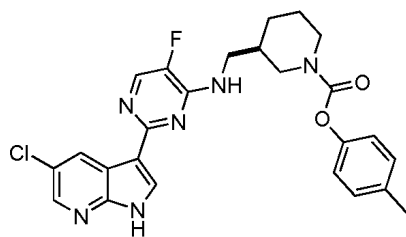


69

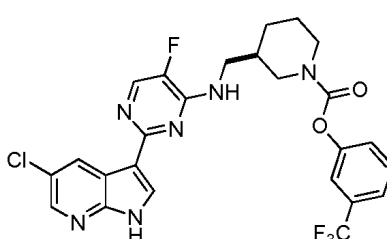
20 (R)-2-метоксифеніл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (69)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 511,3.

20



71



72

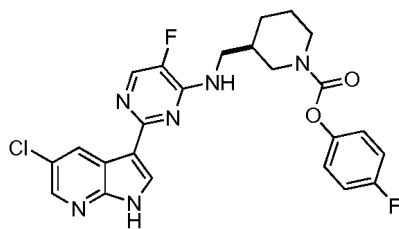
(R)-п-толіл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-

іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (71)

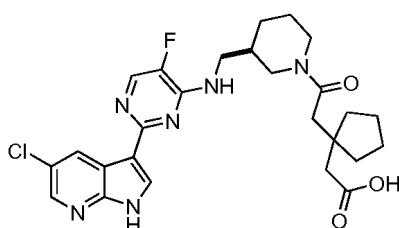
PX/MC RT=3,4 хв., (M+1) 495,3, (M-1) 493,4.

(R)-3-(трифторметил)феніл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (72)

5 PX/MC RT=3,5 хв., (M+1) 549,3, (M-1) 547,4.



73



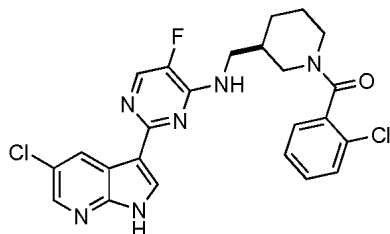
81

(R)-4-фторфеніл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (73)

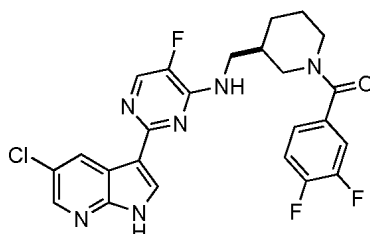
PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 499,3, (M-1) 497,4.

10 (R)-2-(1-(2-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)циклопентил)етанова кислота (81)

PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 529,3.



84



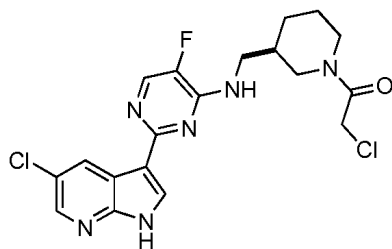
85

15 (R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-хлорфеніл)метанон (84)

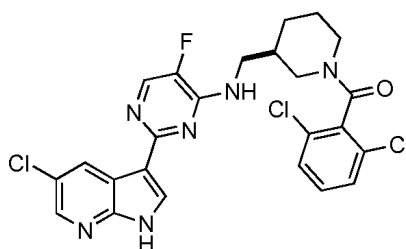
PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 499,4.

(R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(3,4-дифторфеніл)метанон (85)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 501,3.



92



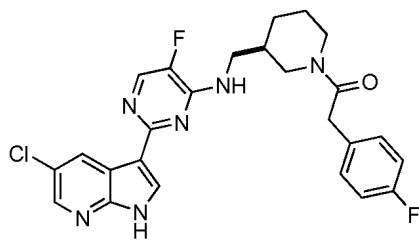
96

20 (R)-2-хлор-1-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанон (92)

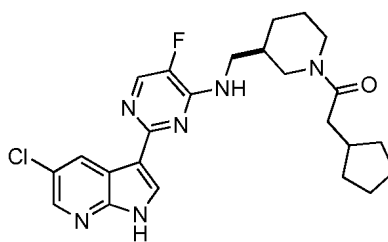
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 437,2, (M-1) 435,3.

25 (R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2,6-дихлорфеніл)метанон (96)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 535,2, (M-1) 533,2.



98



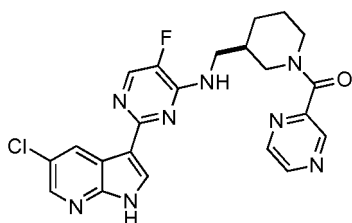
100

(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(4-фторфеніл)етанон (98)

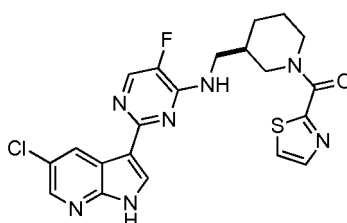
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 497,3, (M-1) 495,4.

5 (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-циклопентилетанон (100)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 471,3, (M-1) 469,5.



111



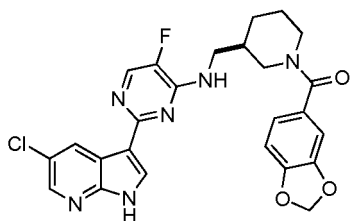
186

10 (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(піразин-2-іл)метанон (111)

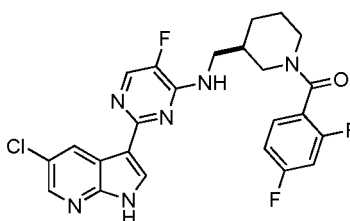
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 467,2, (M-1) 465,4.

(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(фуран-2-іл)метанон (186)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.



103



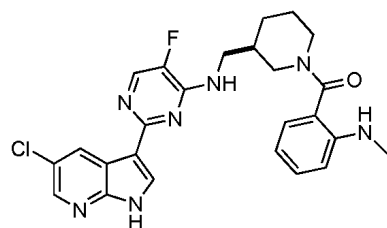
152

15 (R)-бензо[d][1,3]діоксол-5-іл(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)метанон (103)

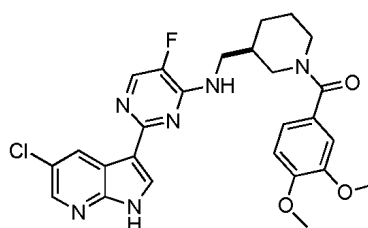
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.

20 (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)метанон (152)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 501,3, (M-1) 499,4.



112



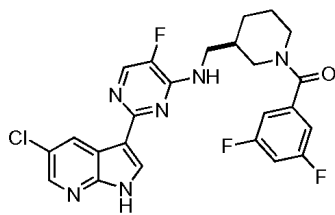
109

(R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-(2-(метиламіно)феніл)метанон (112)

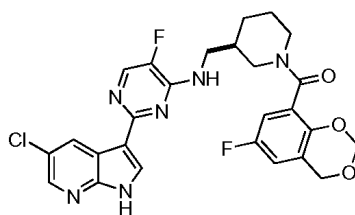
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 494,3, (M-1) 492,5.

(R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(3,4-диметоксифеніл)метанон (109)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 525,3, (M-1) 523,4.



86



142

5

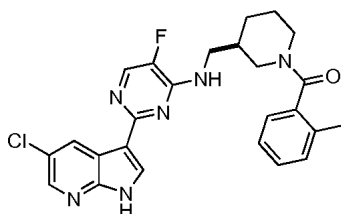
(R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(3,5-дифторфеніл)метанон (86)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 501, (M-1) 499.

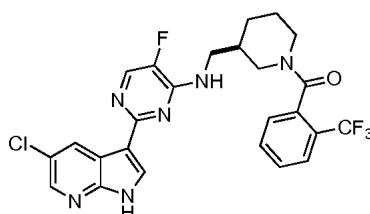
(R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(6-фтор-4H-бензо[d][1,3]діоксон-8-іл)метанон (142)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 541,5.

10



143



146

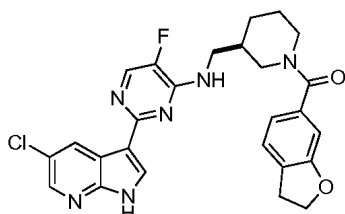
15

(R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(o-толіл)метанон (143)

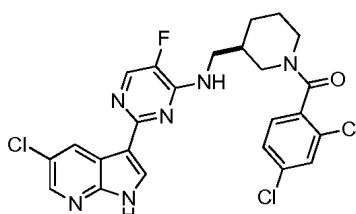
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 479,4, (M-1) 477,6.

(R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-(трифторметил)феніл)метанон (146)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 533,3, (M-1) 531,5.



145



147

20

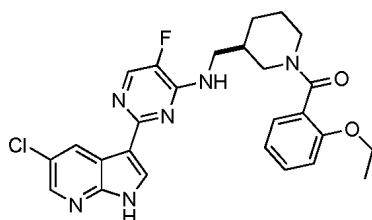
(R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2,3-дигідробензофуран-6-іл)метанон (145)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 507,3, (M-1) 505,5.

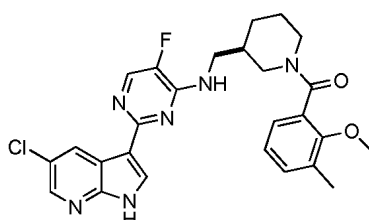
(R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2,4-дихлорфеніл)метанон (147)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 533,3, (M-1) 531,4.

25



158



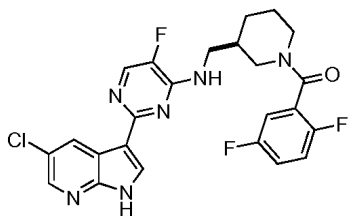
148

(R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-етоксифеніл)метанон (158)

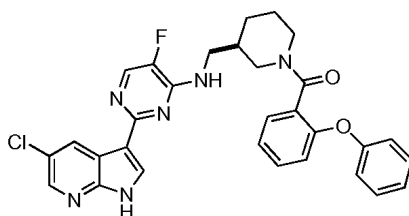
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 509,4, (M-1) 507,5.

5 (R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-метокси-3-метилфеніл)метанон (148)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



151



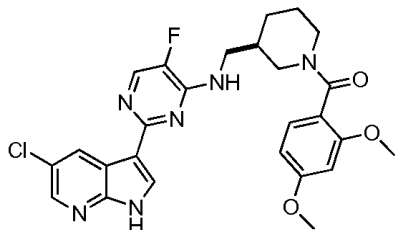
150

10 (R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2,5-дифторфеніл)метанон (151)

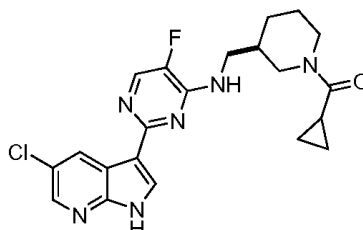
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 501,2, (M-1) 499,5.

(R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-феноксифеніл)метанон (150)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 557,3, (M-1) 555,6.



154



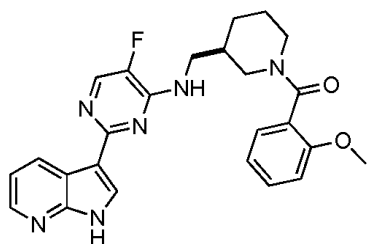
325

15 (R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2,4-диметоксифеніл)метанон (154)

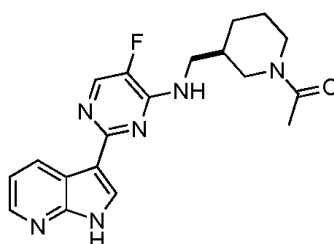
PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 525,3, (M-1) 523,2.

20 (R)-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(циклопропіл)метанон (325)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 429,2.



272



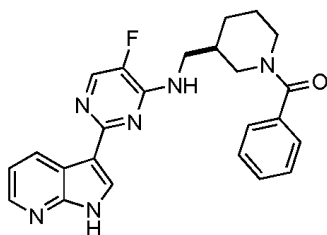
268

(R)-(3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-метоксифеніл)метанон (272)

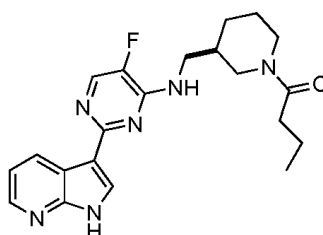
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 461,3.

25 (R)-1-(3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанон (268)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 369,3.



271



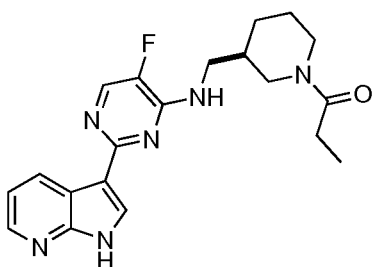
270

(R)-3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл(феніл)метанон (271)

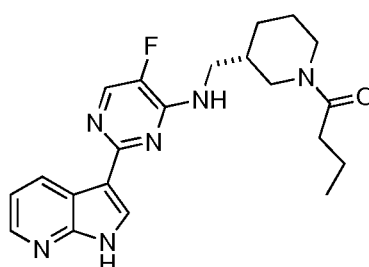
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 431,4.

5 (R)-1-(3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бутан-1-он (270)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 397,3.



269



225

10 (R)-3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл(феніл)пропан-1-он (269)

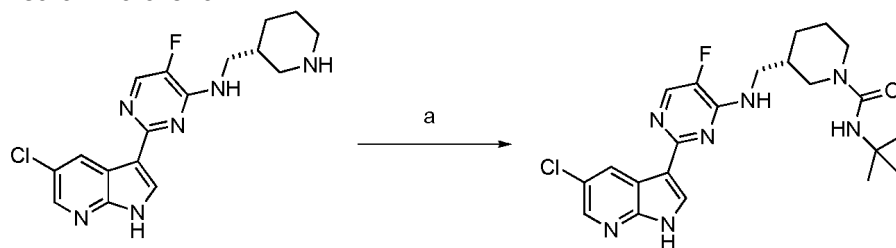
PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 383,3.

(S)-1-(3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бутан-1-он (225)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 397,4.

15 Способом, аналогічним способу одержання сполуки 327, були одержані наступні сполуки з протилежною абсолютною стереохімією:

Загальна схема 12A



12a

20

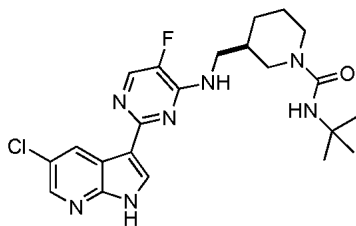
(a) трет-бутилізоціанат, піридин, CH₂Cl₂.

20 Одержання (S)-N-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксаміду (20)

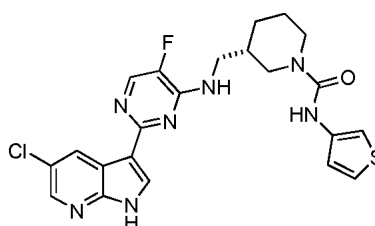
25 До розчину (R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-ілметил)піримідин-4-аміну, 12a (0,013 г, 0,036 ммоль), в суміші піридин/CH₂Cl₂ (1 мл суміші 1:1) додавали трет-бутилізоціанат (0,005 мл, 0,046 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 40 °C протягом 12 годин. Розчинник концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО-H₂O/ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 20.

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 20:



128



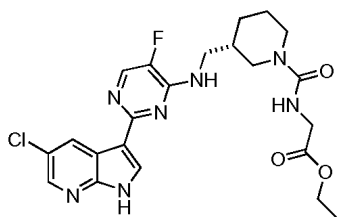
22

(R)-N-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамід (128)

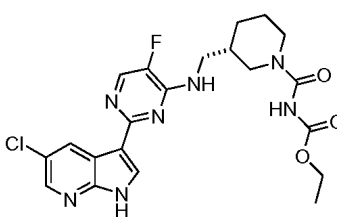
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

5 (S)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(тіофен-3-іл)піперидин-1-карбоксамід (22)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 486,3, (M-1) 484,6.



25



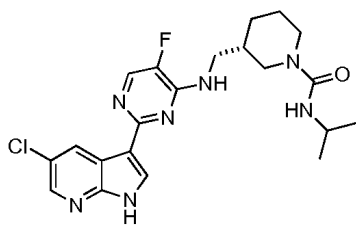
26

10 (S)-етил-2-(3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамідо)етаноат (25)

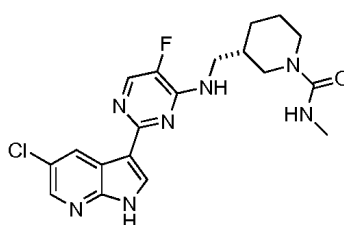
PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 490,3, (M-1) 488,4.

(S)-етил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбонілкарбамат (26)

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 476,3, (M-1) 474,5.



27



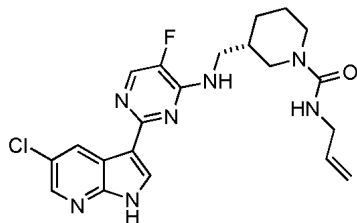
29

15 (S)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксамід (27)

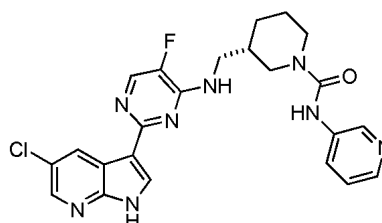
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

20 (S)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-метилпіперидин-1-карбоксамід (29)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 418,3, (M-1) 416,1.



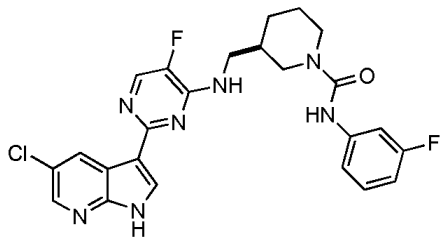
39



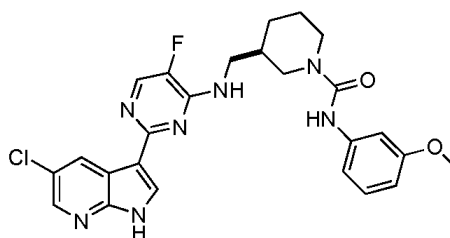
40

(S)-N-аліл-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамід (39)

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 444,4, (M-1) 442,4.
 (S)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(піридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід (40)
 PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 481,3, (M-1) 479,4.

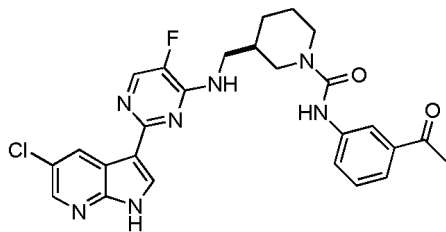


75

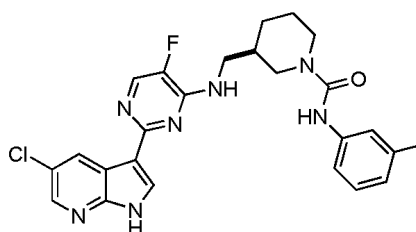


76

5 (R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(3-фторфеніл)піперидин-1-карбоксамід (75)
 PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 498,3, (M-1) 496,5.
 10 (R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(3-метоксифеніл)піперидин-1-карбоксамід (76)
 PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 510,3, (M-1) 508,5.

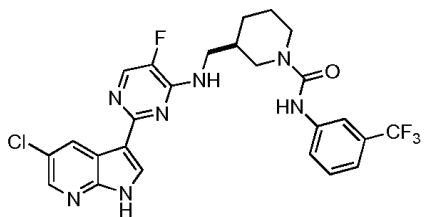


77

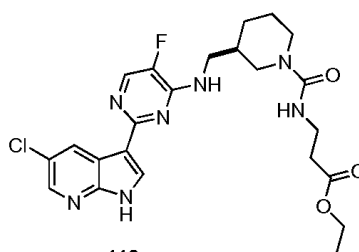


78

15 (R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(3-етаноїлфеніл)піперидин-1-карбоксамід (77)
 PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 522,3, (M-1) 520,4.
 (R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-м-толілпіперидин-1-карбоксамід (78)
 PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 494,3, (M-1) 492,4.

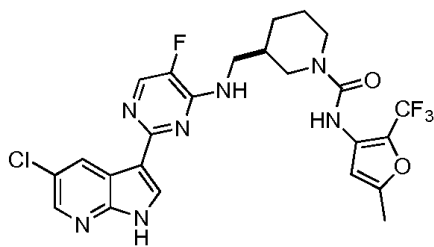


79

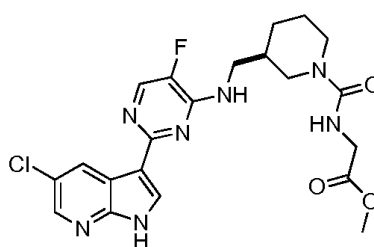


118

20 (R)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(3-(трифторметил)феніл)піперидин-1-карбоксамід (79)
 PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 548,3, (M-1) 546,4.
 (R)-етил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамідо)пропаноат (118)
 25 PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 504,2, (M-1) 502,5.



120



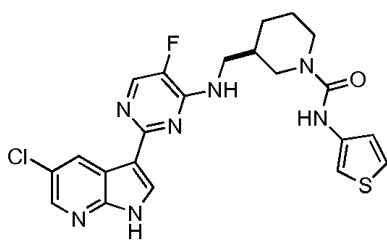
125

(R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-іл)піперидин-1-карбоксамід (120)

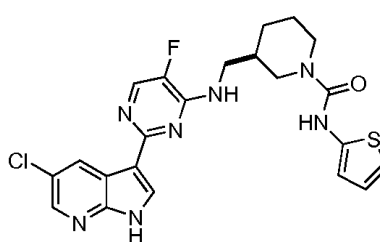
PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 552,4, (M-1) 550,5.

5 (R)-метил-2-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамідо)етаноат (125)

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 490,4, (M-1) 488,6.



117



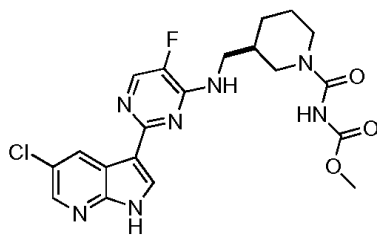
129

(R)-N-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамід (117)

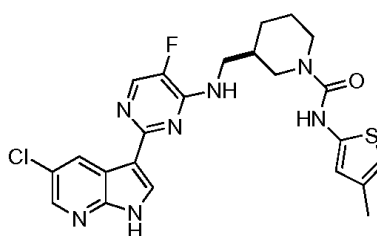
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.

10 (R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(тіофен-2-іл)піперидин-1-карбоксамід (129)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.



131



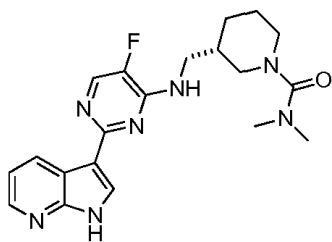
130

15 (R)-метил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбонілкарбамат (131)

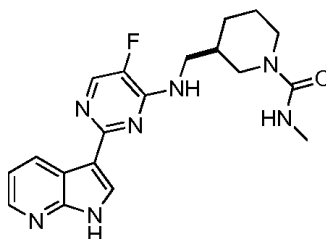
PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 462,7.

20 (R)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-(4-метилтіофен-2-іл)піперидин-1-карбоксамід (130)

PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 500,6.



228



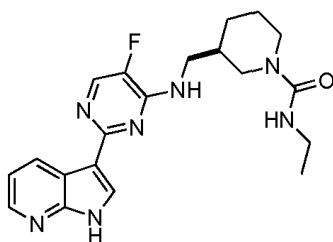
274

(S)-3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід (228)

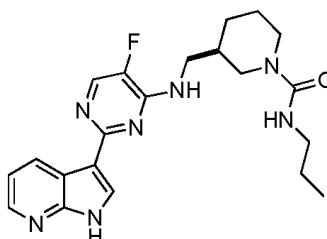
PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 398,3.

5 (R)-3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)-N-метилпіперидин-1-карбоксамід (274)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 384,3.



275



276

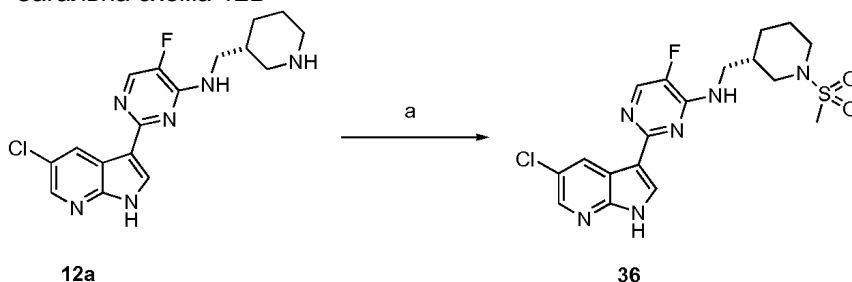
10 (R)-N-етил-3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамід (275)

PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 398,4.

(R)-3-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)-N-пропілпіперидин-1-карбоксамід (276)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 412,4.

15 Загальна схема 12B



12a

36

(a) пропілізоціанат, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, піридин, CH_2Cl_2 .

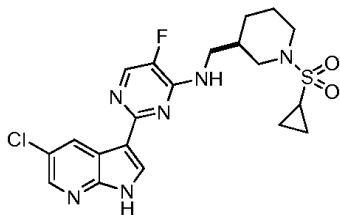
(S)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (36)

20 До розчину (R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(піперидин-3-ілметил)піримідин-4-аміну, 12a (0,018 г, 0,050 ммоль), і піридину (0,7 мл) в CH_2Cl_2 (0,7 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,004 мл, 0,050 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО- H_2O /ацетонітрил)

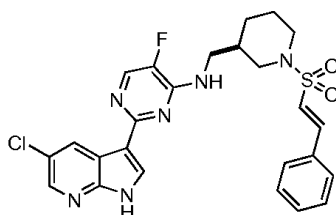
25 з одержанням бажаного продукту, 36.

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 439,3, (M-1) 437,3.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 36:



61



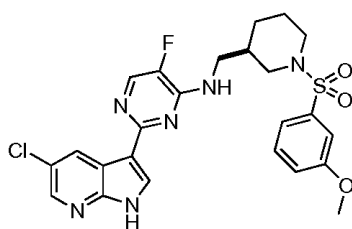
60

(R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-N-((1-(циклопропілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)-5-фторпіримідин-4-амін (61)

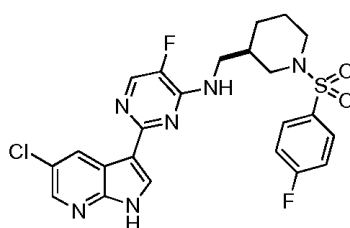
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 465,3, (M-1) 463,3.

5 (R, E)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(стирилсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (60)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 525,3.



62



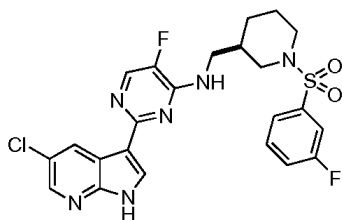
64

10 (R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(3-метоксифенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (62)

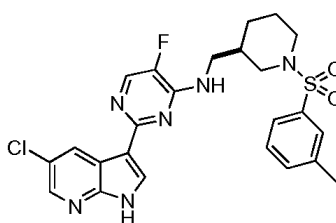
PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 531,3, (M-1) 529,4.

(R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (64)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 519,3, (M-1) 517,4



65



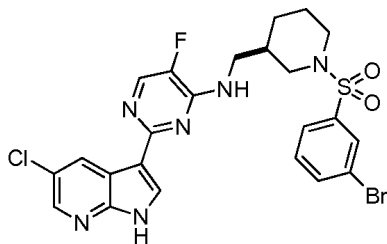
66

15 (R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(3-фторфенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (65)

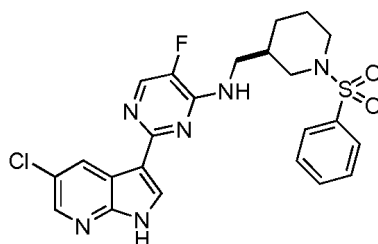
PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 519,2, (M-1) 517,4.

20 (R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(*m*-толілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (66)

PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 515,3, (M-1) 513,4



67



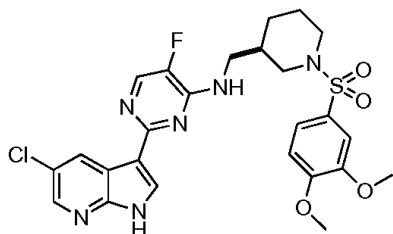
87

(R)-N-((1-(3-бромфенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (67)

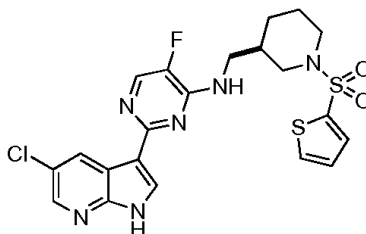
PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 579,2, (M-1) 577,2.

(R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (87)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 501,3.



88



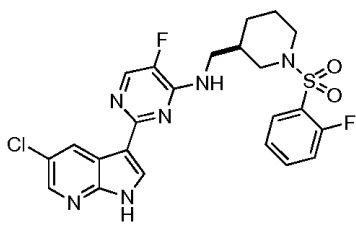
89

(R)-N-((1-(3-бромфенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (88)

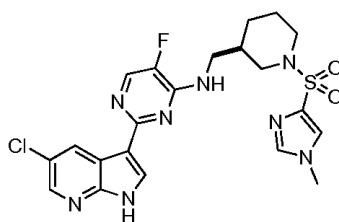
PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 561,3.

(R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (89)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 507,2.



90



91

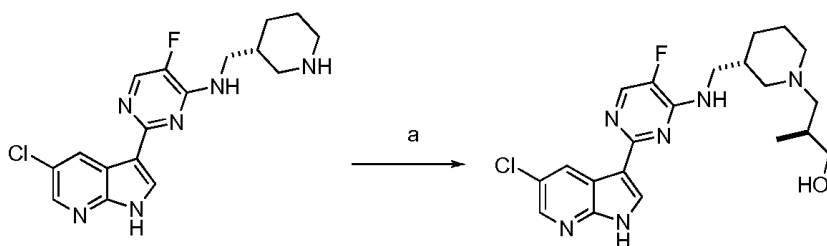
(R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(2-фторфенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (90)

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 519,2.

(R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(1-метил-1H-імідазол-4-ілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (91)

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 505,3.

Загальна схема 12С



12a

135

(a) (R)-3-бром-2-метилпропан-1-ол, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ.

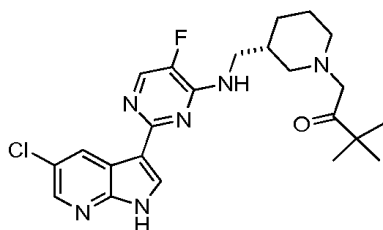
Одержання (S)-3-((S)-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-олу (135)

До розчину (R)-3-бром-2-метилпропан-1-олу (0,006 мл, 0,055 ммоль) і (R)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(2-фторфенілсульфоніл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-аміну, 12a (0,020 г, 0,055 ммоль), в CH_3CN (2 мл) додавали K_2CO_3 (0,023 г, 0,165 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 80 °C протягом 24 годин. Розчинник концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО- H_2O /ацетонітрил)

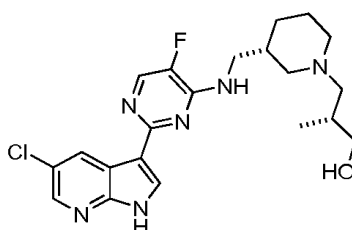
з одержанням бажаного продукту, 135.

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 433,4, (M-1) 431,6.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 135:



140



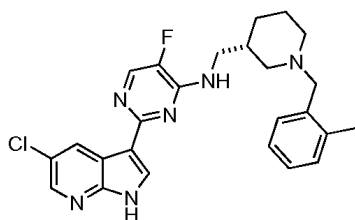
141

5 (S)-1-((2-((5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3,3-диметилбутан-2-он (140)

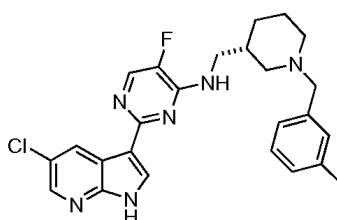
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 459,3, (M-1) 457,5.

(R)-3-((S)-3-((2-((5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-ол (141)

10 PX/MC RT=1,4 хв., (M+1) 433,5.



139



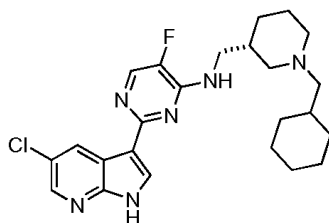
137

(S)-2-((5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(2-метилбензил)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (139)

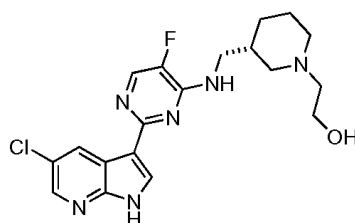
PX/MC RT=3,2 хв., (M+1) 465,3, (M-1) 463,4.

15 (S)-2-((5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(3-метилбензил)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (137)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 465,4, (M-1) 463,6.



134



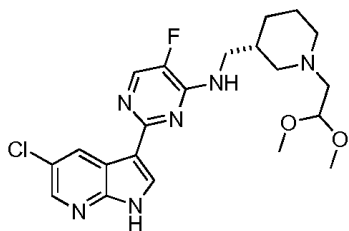
133

20 (S)-2-((5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-N-((1-(циклогексилметил)піперидин-3-іл)метил)-5-фторпіримідин-4-амін (134)

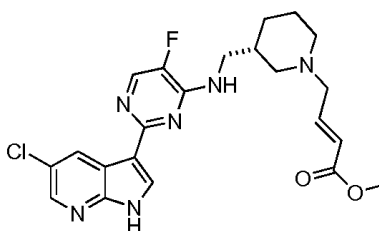
PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 457,3, (M-1) 455,5.

(S)-2-((3-((2-((5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанол (133)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 405,3, (M-1) 403,6.



132



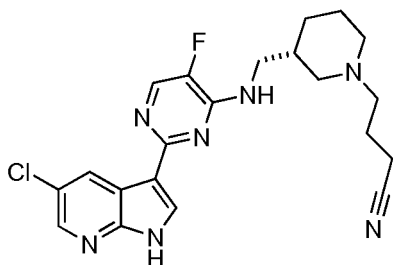
138

(S)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-*N*-((1-(2,2-диметоксіетил)піперидин-3-іл)метил)-5-фторпіримідин-4-амін (132)

PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 449,7.

5 (S, E)-метил-4-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бут-2-єноат (138)

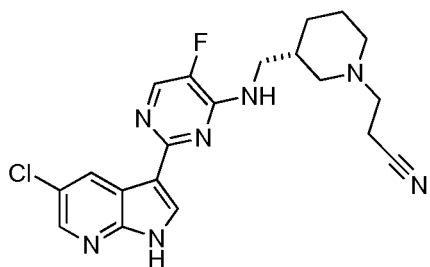
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 459,3, (M-1) 457,7.



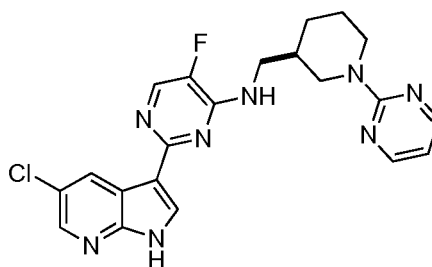
666

(S)-4-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бутаннітрил (666)

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 428,3, (M-1) 426,5.



667



124

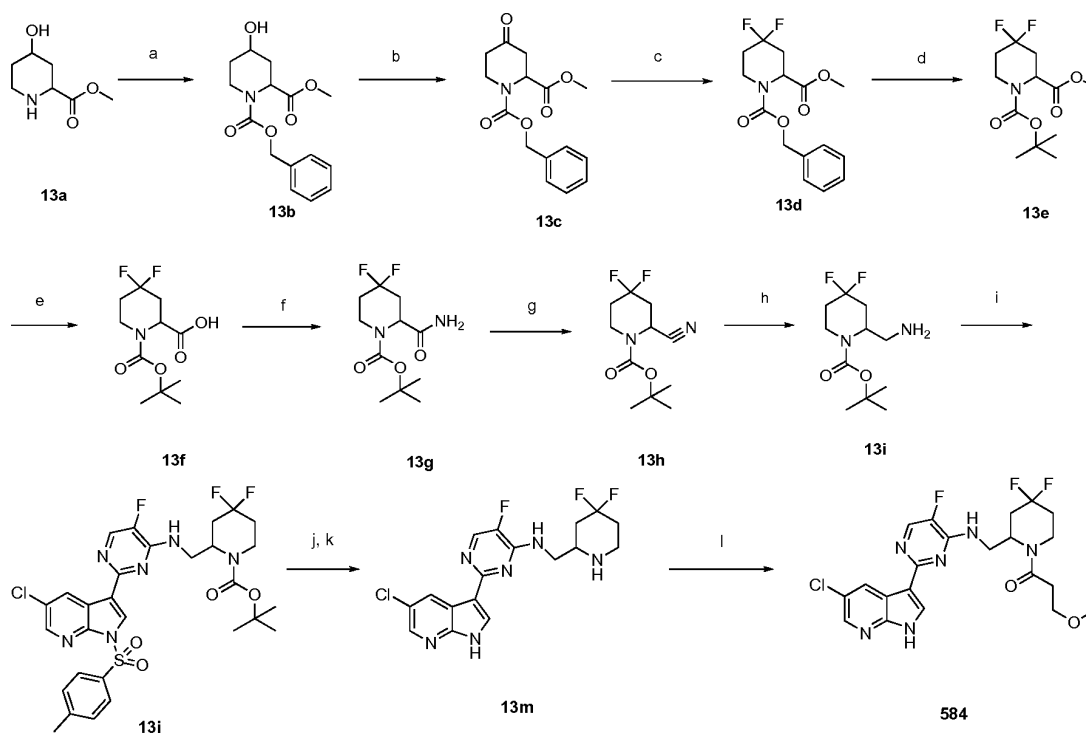
(S)-3-(3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)пропаннітрил (667)

PX/MC RT=1,4 хв., (M+1) 414,5.

15 (R)-2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1-(піримідин-2-іл)піперидин-3-іл)метил)піримідин-4-амін (124)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 439,3 (M-H) 437,4.

Загальна схема 13



(a) бензилхлорформіат, триетиламін, CH_2Cl_2 ; (b) диметилсульфоксид, оксалілхлорид, триетиламін, CH_2Cl_2 ; (c) DAST, ТГФ; (d) 10 % Pd/C, MeOH, H_2 , ди-трет-бутилдикарбонат; (e) LiOH, ТГФ/MeOH/вода; (f) піридин, ди-трет-бутилдикарбонат, NH_4HCO_3 , 1,4-діоксан; (g) триетиламін, TFAA, CH_2Cl_2 ; (h) Ni Ренея, MeOH, H_2 ; (i) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 130°C , 15 хв.; (j) NaOMe, MeOH; (k) ізопропаналь/HCl, 45°C ; (l) 3-метоксипропанолхлорид, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , ДМФ.

Одержання 1-бензил-2-метил-4-гідроксипіперидин-1,2-дикарбоксилату (13b)

У холодний (5°C) розчин метил-4-гідроксипіперидин-2-карбоксилату, 13a (5,17 г, 32,48 ммоль), і триетиламіну (6,00 мл, 43,05 ммоль) в CH_2Cl_2 (135 мл) додавали по краплях бензилхлорформіат (6,20 мл, 43,43 ммоль) протягом 10 хв. Одержаний розчин перемішували при температурі 5°C протягом 1 години і потім давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою і шари розділяли. Водний шар повторно екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 і об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали досуха. Сирий продукт пропускали через шар силікагелю, елюючи сумішшю 30-80 % EtOAc/гексани, з одержанням бажаного продукту, 13b.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,33 (м, 5H), 5,17 (с, 2H), 4,89-4,78 (м, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,76-3,70 (м, 3H), 3,53-3,41 (м, 2H), 2,44 (с, 1H), 1,96-1,91 (м, 1H) і 1,71 (с, 2H) м.ч.

Одержання 1-бензил-2-метил-4-оксопіперидин-1,2-дикарбоксилату (13c)

У 500-мл колбу, висушену на вогні, в атмосфері N_2 додавали CH_2Cl_2 (65 мл), потім оксалілхлорид (5,2 мл, 59,6 ммоль). Після охолодження реакційної суміші до температури -78°C , додавали диметилсульфоксид (8,4 мл, 118,4 ммоль), потім 1-бензил 2-метил 4-гідроксипіперидин-1,2-дикарбоксилат, 13b (8,6 г, 29,2 ммоль), в CH_2Cl_2 (65 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при температурі -78°C протягом 45 хв. У суміш додавали триетиламін (24,4 мл, 175,1 ммоль) і суміш давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 і 1н HCl. Шари розділяли і водну фазу повторно екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали досуха. Сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (30-50 % EtOAc/гексани), одержуючи бажаний продукт, 13c.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37 (с, 5H), 5,24-5,18 (м, 3H), 5,02 (с, 1H), 4,12 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,74-3,65 (м, 3H), 2,79 (д, $J=7,0$ Гц, 2H) і 2,53 (с, 2H) м.ч.

Одержання 1-бензил-2-метил-4,4-дифторпіперидин-1,2-дикарбоксилату (13d)

У холодний (0°C) розчин 1-бензил-2-метил-4-оксопіперидин-1,2-дикарбоксилату, 13c (7,4 г, 25,4 ммоль), в ТГФ (75 мл) додавали трифторид (діетиламіно)сірки (25,0 мл, 189,2 ммоль). Після витримування протягом 2 годин при температурі 0°C реакційну суміш гасили шляхом обережного додавання води. Суміш розбавляли EtOAc і водою. Додавали твердий NaHCO_3 для встановлення рН нейтральним. Шари розділяли і органічну фазу промивали водою, насиченим

сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали досуха. Сирий продукт пропускали через шар з силікагелю, елюючи сумішшю 15-20 % EtOAc /гексани, з одержанням бажаного продукту, 13d.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (м, 5H), 5,30-5,06 (м, 3H), 4,45-4,22 (м, 1H), 3,76-3,52 (м, 3H), 3,45 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 2,76 (с, 1H) і 2,23-1,93 (м, 3H) м.ч.

Одержання 1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпіперидин-1,2-дикарбоксилату (13e)

У посудину Парра (1 л) поміщали 10 % паладій-на-вуглеці (0,57 г) і ди-трет-бутилдикарбонат (4,47 г, 20,49 ммоль). Додавали розчин 1-бензил-2-метил-4,4-дифторпіперидин-1,2-дикарбоксилату, 13d (4,28 г, 13,66 ммоль), в метанолі (150 мл) і впускали водень за допомогою шейкера Парра (46 фунтів на кв. дюйм). Реакційну суміш струшували протягом вихідних при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через целіт і ретельно промивали CH_2Cl_2 . Фільтрат концентрували досуха і знову розчиняли в суміші 10 % EtOAc /гексани. Сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (10-20 % EtOAc /гексани) з одержанням 5,1 г суміші бажаного продукту, 13e, плюс приблизно 840 мг домішкового продукту. Одержану сиру суміш використовували напряму на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,08 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,12 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,29 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,04 (м, 1H) і 1,53 (с, 9H) м.ч.

Одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифторпіперидин-2-карбонової кислоти (13f)

До розчину 1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпіперидин-1,2-дикарбоксилату, 13e (4,6 г, 16,5 ммоль), в ТГФ (18 мл), метанолі (18 мл) і H_2O (9 мл) додавали гідроксид літію (3,45 г, 82,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли невеликою кількістю води і ефіру. Шари розділяли і органічну фазу відкидали. Водну фазу підкисляли до рН 3 шляхом додавання насиченого водного розчину KHSO_4 . Продукт екстрагували за допомогою EtOAc . Органічну фазу промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали досуха. Одержаний продукт використовували без додаткового очищення.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,14 (с, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,12 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,28 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,75 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,99-1,81 (м, 1H) і 1,47 (с, 9H) м.ч.

Одержання трет-бутил-2-карбамоіл-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату (13g)

До розчину 1-трет-бутоксикарбоніл-4,4-дифторпіперидин-2-карбонової кислоти, 13f (1,67 г, 6,30 ммоль), в 1,4-діоксані (12 мл) додавали піридин (0,35 мл, 4,33 ммоль), потім ди-трет-бутилдикарбонат (1,78 г, 8,17 ммоль) і бікарбонат амонію (0,63 г, 7,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок обробляли EtOAc . Органічну фазу промивали водою, насиченим водним розчином KHSO_4 , насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок використовували без додаткового очищення.

Одержання трет-бутил-2-ціано-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату (13h)

До розчину трет-бутил-2-карбамоіл-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату, 13g (1,72 г, 6,51 ммоль), в CH_2Cl_2 (50 мл) додавали N, N-триетиламін (2,03 мл, 14,61 ммоль), потім по краплях додавали (2,2,2-трифторацетил)-2,2,2-трифторацетат (1,02 мл, 7,32 ммоль). Через 15 хвилин суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO_3 і шари розділяли. Органічну фазу промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок пропускали через шар з силікагелю і елювали сумішшю 10-30 % EtOAc /гексани з одержанням бажаного продукту, 13h.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,43 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,83 (с, 1H), 1,70 (с, 1H) і 1,53-1,46 (м, 9H) м.ч.

Одержання трет-бутил-2-(амінометил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату (13i)

Нікель Ренея (0,36 мл, 5,40 ммоль) промивали MeOH (2×) і поміщали в шейкер Парра. Додавали розчин трет-бутил-2-ціано-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату, 13h (1,33 г, 5,40 ммоль), в метанолі (50 мл). Реакційну суміш гідрували протягом ночі в апараті Парра (46 фунтів на кв. дюйм). Суміш фільтрували через целіт і ретельно промивали CH_2Cl_2 . Всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску і сирий матеріал використовували без додаткового очищення.

Одержання трет-бутил-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату (13j)

До розчину трет-бутил-2-(амінометил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату, 13i (0,10 г, 0,41 ммоль), і 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридину (0,18 г, 0,38 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,20 мл, 1,15 ммоль). Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при 130 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі продукти видаляли при зниженому тиску. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 %

EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 13j.

PX/MC (M-1) 649,52.

Одержання трет-бутил-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату (13k)

До розчину трет-бутил-2-[[[2-(5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]метил]-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату, 13j (0,23 г, 0,35 ммоль), в метанолі (4 мл) додавали метанолат натрію (4 мл 25 % мас./об., 18,51 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску і залишок гасили водою. Додавали EtOAc і шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок був досить чистим для використання без додаткового очищення.

PX/MC (M+1) 497,44, (M-1) 495,52.

Одержання 2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-((4,4-дифторпіперидин-2-іл)метил)-5-фторпіримідин-4-аміну (13m)

До розчину трет-бутил-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату, 13k (0,09 г, 0,18 ммоль), в 2-пропанолі (2 мл) додавали гідрохлоридпропан-2-ол (2 мл 6M, 12,00 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 17 годин додавали додатково 1 мл IPA/HCl і реакційну суміш нагрівали при температурі 45 °C протягом 1 години. Всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску і залишок використали напряму на наступній стадії без додаткового очищення.

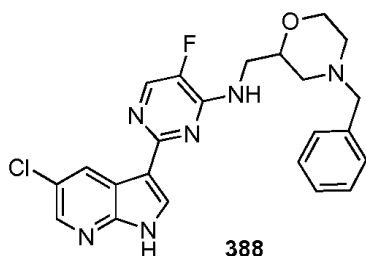
PX/MC (M+1) 397,40, (M-1) 395,44.

Одержання 1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3-метоксипропан-1-ону (584)

До розчину 2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-[(4,4-дифтор-2-піперидил)метил]-5-фторпіримідин-4-аміну, 13k (0,086 г, 0,198 ммоль), в CH_2Cl_2 (1 мл), ДМФ (0,5 мл) і Pr_2NEt (0,10 мл, 0,57 ммоль) додавали 3-метоксипропанолхлорид (2,43 г, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, що давало суміш, збагачену бажаним продуктом, 13, яку повторно очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,45 (м, 1H), 8,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 8,01 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,62-4,43 (м, 2H), 4,39-3,72 (м, 5H), 3,68 (с, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,33 (с, 2H) і 2,08 (с, 2H) м.ч. PX/MC (M+1) 483,44, (M-1) 481,52.

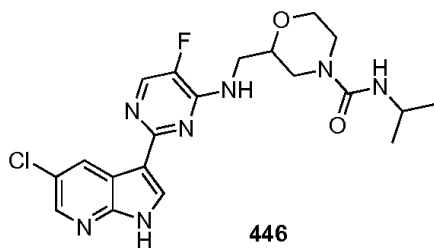
Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом. що і сполука 584, описані нижче:



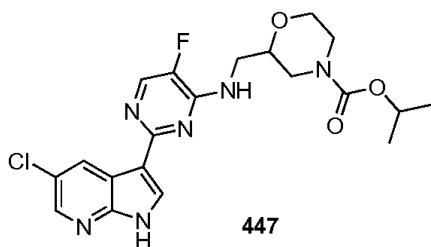
N-((4-бензилморфолін-2-іл)метил)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (388)

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,14-9,09 (м, 1H), 8,81-8,71 (м, 1H), 8,29 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,34 (с, 5H), 5,58-5,41 (м, 1H), 3,92-3,43 (м, 4H), 2,83-2,72 (м, 2H), 2,38-2,28 (м, 2H) і 1,62 (м, 2H) м.ч.

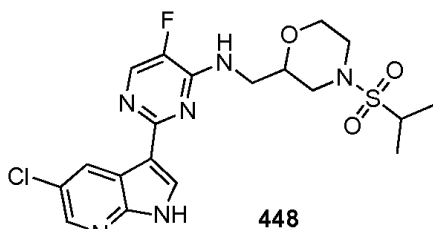
PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 453,4.



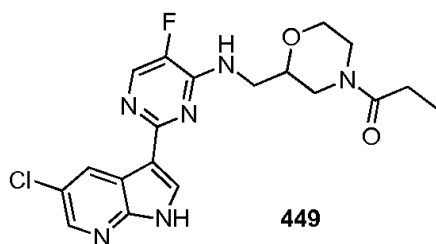
2-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-ізопропілморфолін-4-карбоксамід (446)
PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 448,4.



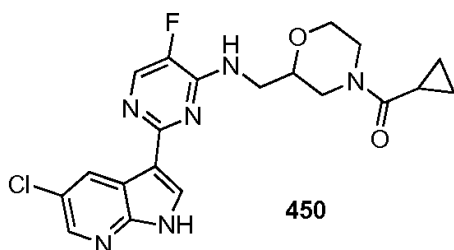
5 Ізопропіл-2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (447)
PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 449,3.



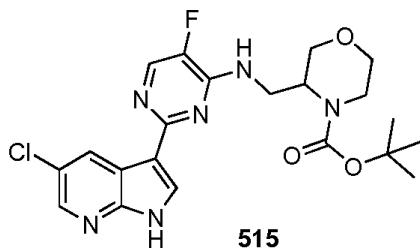
10 2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((4-(ізопропілсульфоніл)морфолін-2-іл)метил)піримідин-4-амін (448)
PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 469,3.



15 1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфоліно)пропан-1-он (449)
PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 419,4.



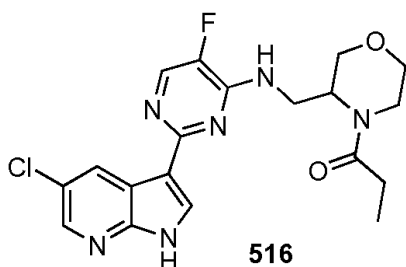
20 2-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфоліно(циклопропіл)метанон (450)
PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 431,4.



Трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (515)

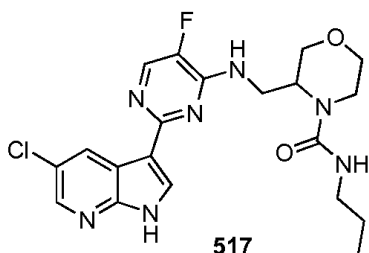
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,38 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,02-3,62 (м, 6H), 3,55 (дд, J=2,4, 12,1 Гц, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H) і 1,40-1,22 (м, 9H) м.ч.

РХ/МС RT=2,5 хв., (M+1) 463,5.



1-(3-((2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфоліно)пропан-1-он (516)

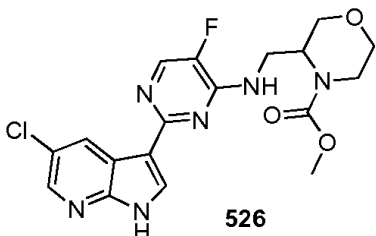
РХ/МС RT=1,9 хв., (M+1) 419,4.



3-((2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-N-пропілморфолін-4-карбоксамід (517)

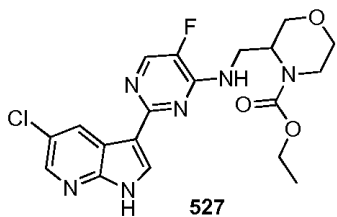
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,93-3,74 (м, 3H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,39-3,20 (м, 2H), 2,95 (дд, J=6,2, 13,1 Гц, 3H), 1,35-1,25 (м, 2H) і 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.ч.

РХ/МС RT=2,3 хв., (M+1) 448,54.



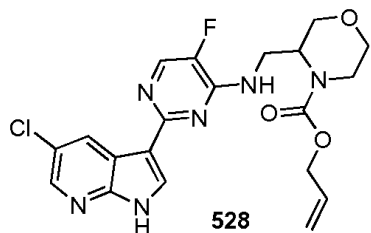
Метил-3-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (526)

РХ/МС RT=2,4 хв., (M+1) 421,0.



Етил-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (527)

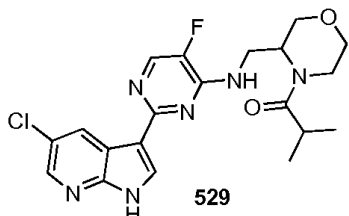
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 435,1.



5

Аліл-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (528)

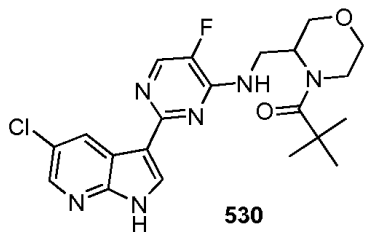
PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 447,1.



10

1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфоліно)-2-метилпропан-1-он (529)

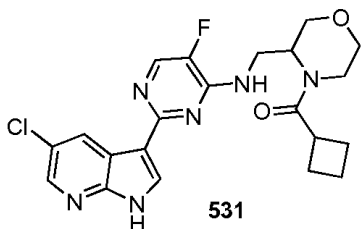
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 433,1.



15

1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфоліно)-2,2-диметилпропан-1-он (530)

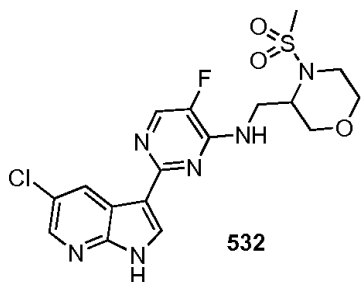
PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 447,1.



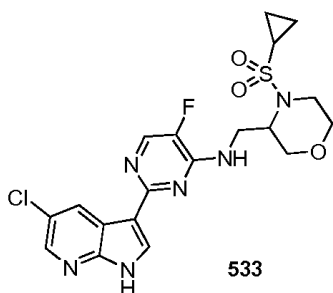
20

(3-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфоліно)(циклобутил)метанон (531)

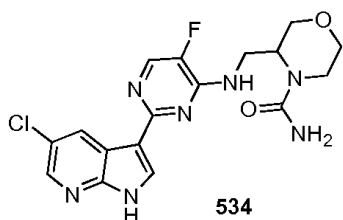
PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 445,1.



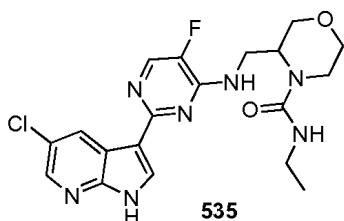
2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((4-(метилсульфоніл)морфолін-3-іл)метил)піримідин-4-амін (532)
РХ/МС RT=2,4 хв., (M+1) 441,0.



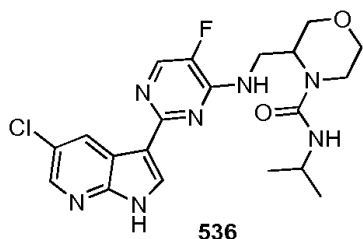
5 2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-*N*-((4-(циклопропілсульфоніл)морфолін-3-іл)метил)-5-фторпіримідин-4-амін (533)
РХ/МС RT=2,4 хв., (M+1) 467,0.



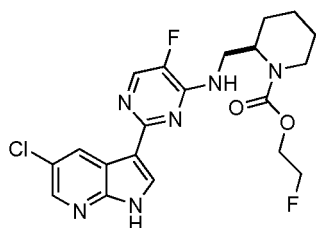
10 3-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксамід (534)
РХ/МС RT=2,0 хв., (M+1) 406,0.



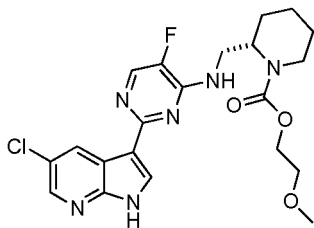
15 3-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-*N*-етилморфолін-4-карбоксамід (535)
РХ/МС RT=2,2 хв., (M+1) 434,1.



3-((2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)-*N*-ізопропілморфолін-4-карбоксамід (536)
 PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 448,1.



180

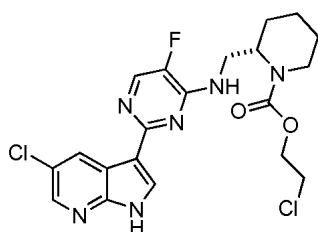


161

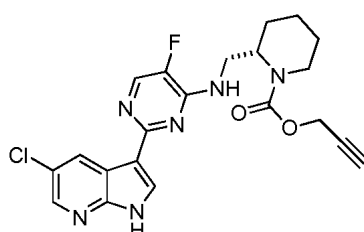
5 (R)-2-фторетил-2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (180)
 PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 451,4.

(S)-2-метоксіетил-2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (161)

10 PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 463,4.



163



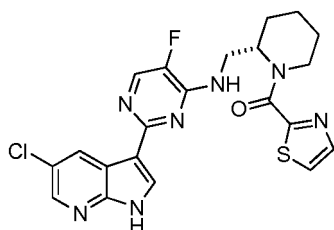
164

(S)-2-хлоретил-2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (163)

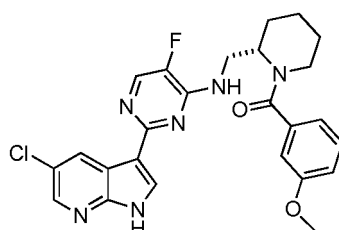
PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 467,4.

15 (S)-проп-2-ініл-2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (164)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 443,5.



165



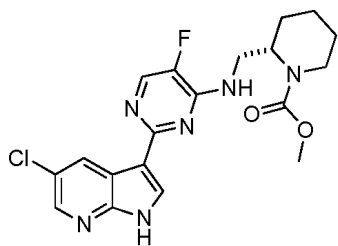
174

20 (S)-2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(тіазол-2-іл)метанон (165)

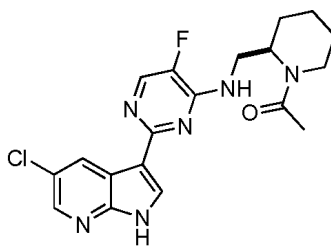
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 472,5.

(S)-2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(3-метоксифеніл)метанон (174)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 495,6.



166



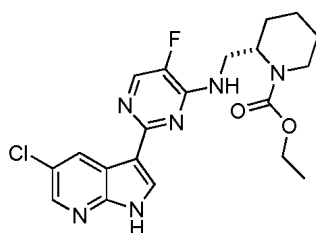
179

(S)-метил-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (166)

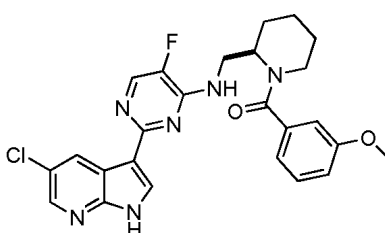
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 419,5.

5 (R)-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанон (179)

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 403,4.



171



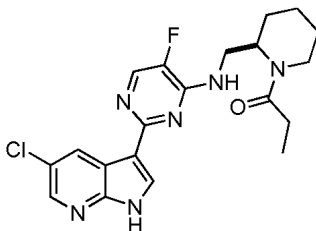
184

10 (S)-етил-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (171)

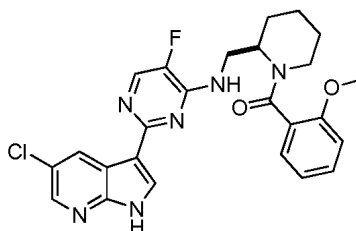
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 433,3.

(R)-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(3-метоксифеніл)метанон (184)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 495,5.



208



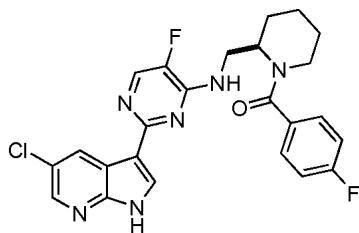
190

15 (R)-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)пропан-1-он (208)

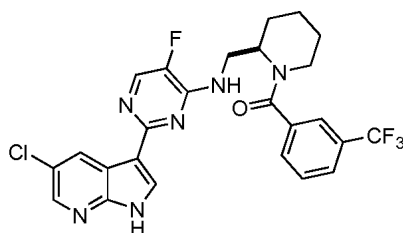
PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 417,2.

20 (R)-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-метоксифеніл)метанон (190)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 495,4.



209

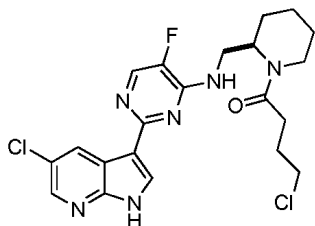


210

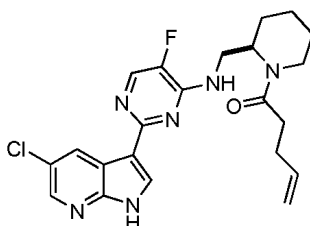
25 (R)-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(4-фторфеніл)метанон (209)

PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 483,1.

(R)-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(3-(трифторметил)феніл)метанон (210)
PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 533,1.



278



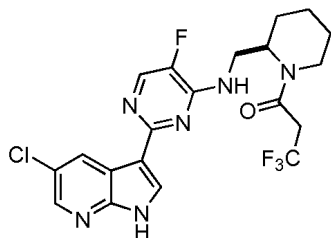
279

5 (R)-4-хлор-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бутан-1-он (278)

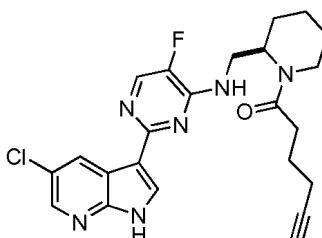
PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 465,1.

(R)-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)пент-4-ен-1-он (279)

10 PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 443,2.



280



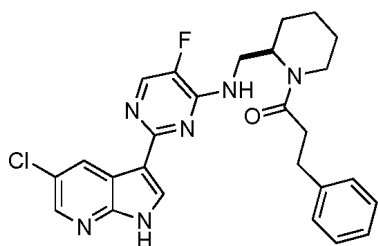
281

(R)-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3,3,3-трифторпропан-1-он (280)

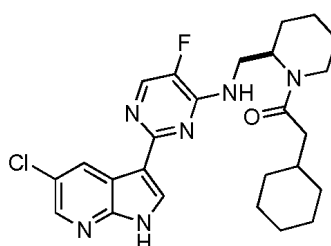
PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 471,2.

15 (R)-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)гекс-5-ин-1-он (281)

PX/MC (M+1) 454,2.



293



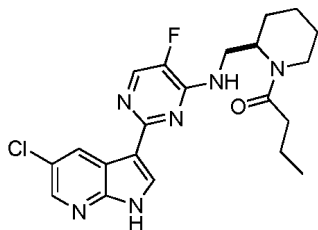
294

20 (R)-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-3-фенілпропан-1-он (293)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 493,2.

(R)-1-(2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)-2-циклогексилетанон (294)

PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 485,2.



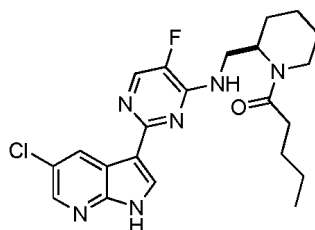
295

(R)-1-(2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бутан-1-он (295)

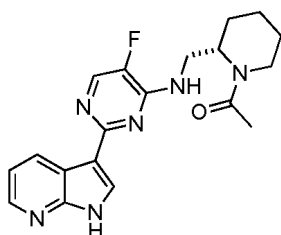
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 431,2.

5 (R)-1-(2-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)пентан-1-он (326)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 445,2.



326



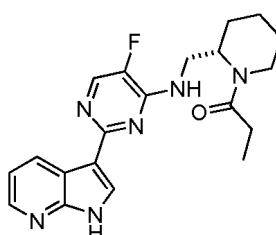
256

10 (S)-1-(2-((5-фтор-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)етанон (256)

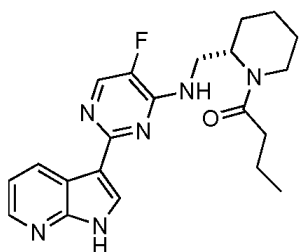
PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 369,3.

(S)-1-(2-((5-фтор-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)пропан-1-он (257)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 383,3.



257



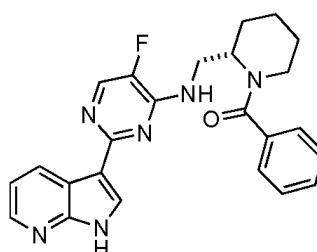
258

15 (S)-1-(2-((5-фтор-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)бутан-1-он (258)

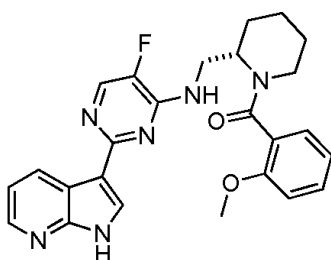
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 397,3.

20 (S)-2-((5-фтор-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(феніл)метанон (259)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 431,3.

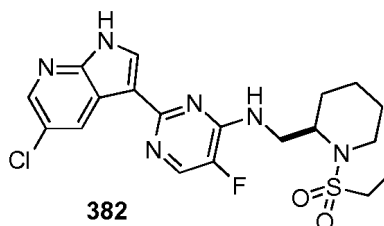
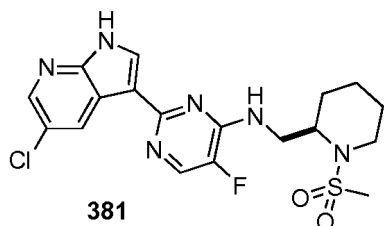


259



260

(S)-2-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-іл)(2-метоксифеніл)метанон (260)
PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 461,3.

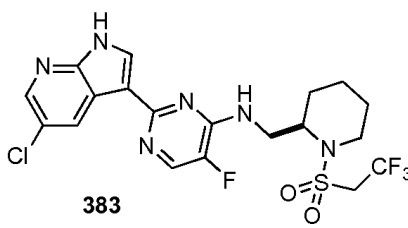
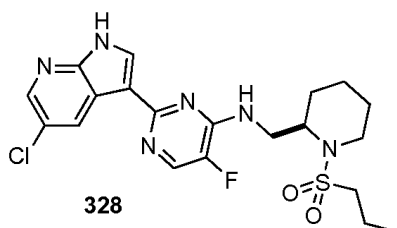


5 (R)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(метилсульфоніл)-піперидин-2-іл)метил)піримідин-4-амін (381)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+H) 439,3

(R)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(етилсульфоніл)-піперидин-2-іл)метил)піримідин-4-амін (382)

10 PX/MC RT=2,9 хв., (M+H) 453,3.

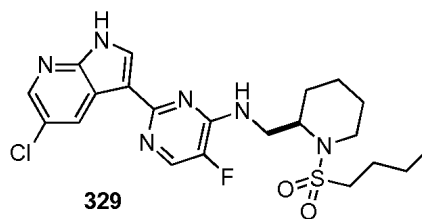
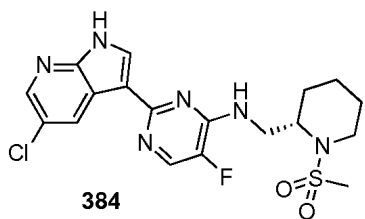


(R)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(пропілсульфоніл)піперидин-2-іл)метил)піримідин-4-амін (328)

PX/MC RT=2,2 хв., (M+H) 467,1.

15 (R)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(2,2,2-трифтор-етилсульфоніл)піперидин-2-іл)метил)піримідин-4-амін (383)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+H) 507,3.

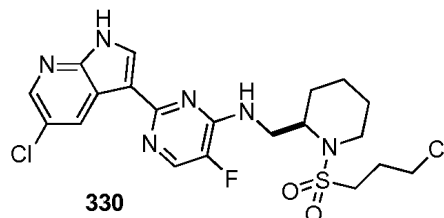
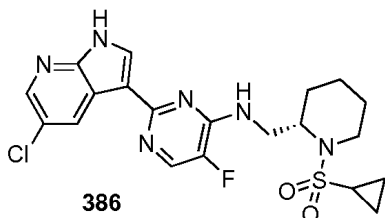


20 (S)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(метилсульфоніл)піперидин-2-іл)метил)піримідин-4-амін (384)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+H) 439,3.

(R)-N-((1-(бутилсульфоніл)піперидин-2-іл)метил)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін (329)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+H) 481,2.

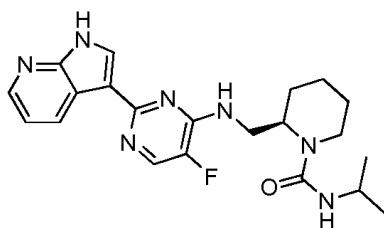


25 (S)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1-(циклопропілсульфоніл)піперидин-2-іл)метил)піримідин-4-амін (386)

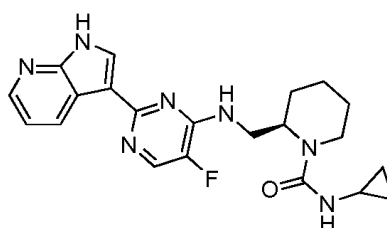
PX/MC RT=2,9 хв., (M+H) 465,3.

30 (R)-2-((5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-N-((1-(3-хлорпропілсульфоніл)піперидин-2-іл)метил)-5-фторпіримідин-4-амін (330)

PX/MC RT=2,2 хв., (M+H) 501,1.



371



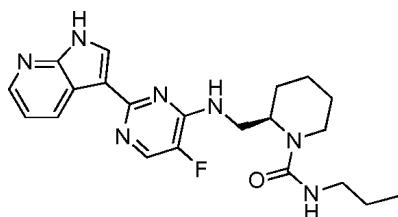
372

(R)-2-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксамід (371)

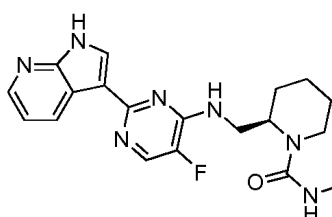
PX/MC RT=1,8 хв., (M+H) 412,2.

5 (R)-N-циклопропіл-2-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамід (372)

PX/MC RT=1,9 хв., (M+H) 424,2.



373



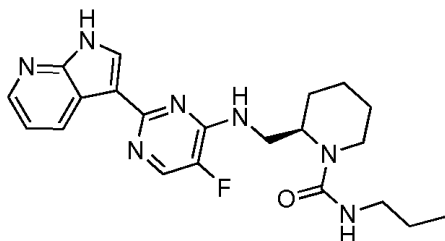
374

10 (R)-N-етил-2-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксамід (373)

PX/MC RT=1,7 хв., (M+H) 398,2.

(R)-2-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)-N-метилпіперидин-1-карбоксамід (374)

PX/MC RT=1,6 хв., (M+H) 384,2.

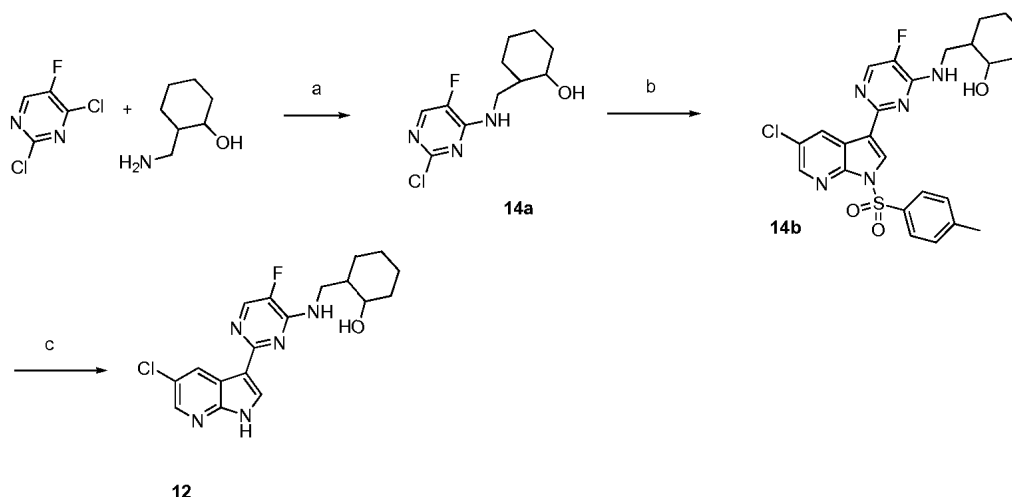


375

15 (R)-2-((5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)метил)-N-пропілпіперидин-1-карбоксамід (375)

PX/MC RT=1,8 хв., (M+H) 412,2.

Загальна схема 14



(a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ізопропанол, 80 °C; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, Na_2CO_3 , DME, 130 °C; (c) HCl /діоксан, CH_2Cl_2 ; (d) пропілізоціанат, піридин, CH_2Cl_2 .

5 Одержання 1-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексанола (14a)

До розчину гідрохлориду 2-(амінометил)циклогексанола (0,09 г, 0,54 ммоль) і 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0,10 г, 0,60 ммоль) в ізопропанолі (2 мл) додавали $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,21 мл, 1,20 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 80 °C протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на

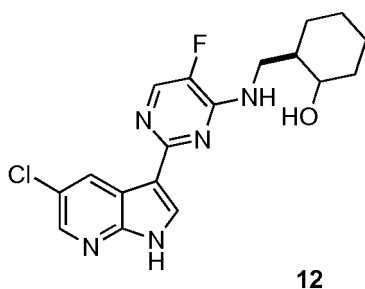
10 силікагелі (25-75 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 14a.

PX/MC (M+1) 260,1, (M-1) 258,3.

Одержання 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексанола (14b)

У дегазований розчин 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (0,15 г, 0,35 ммоль), 1-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексанола, 14a (0,09 г, 0,35 ммоль), і водного розчину KOAc (1,04 мл 1M розчину, 1,04 ммоль) в диметилацетаміді додавали трифенілфосфінпаладій (0,04 г, 0,03 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 140 °C впливом мікрохвильового випромінювання протягом 15 хв. і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через целіт, концентрували у вакуумі, і одержаний сирий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО- H_2O /ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 14b.

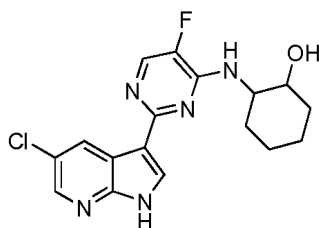
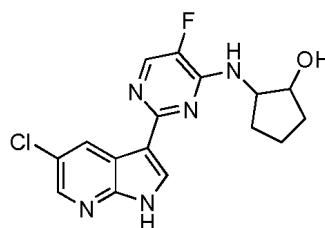
PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 530,3.



25 Одержання (2R)-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексанола (12)

До розчину 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексанола, 14b (0,10 г, 0,19 ммоль), в ТГФ (3 мл) додавали водний розчин гідроксиду літію (1 мл 1н розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (0,1 % ТФО- H_2O /ацетонітрил) з одержанням бажаного продукту, 12.

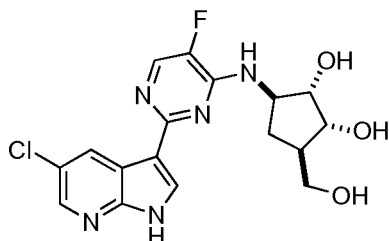
PX/MC FIA RT=1,9 хв., (M+1) 376,2.

**13****14**

2-(2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанол (13)
PX/MC FIA RT=1,8 хв., (M+1) 362,2.

2-(2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклопентанол (14)
PX/MC FIA RT=1,0 хв., (M+1) 348,3.

5

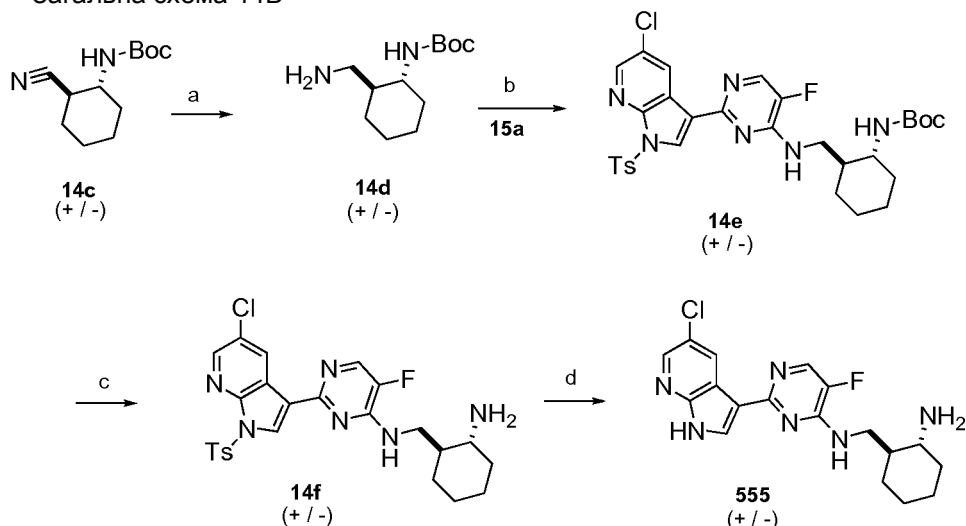
**657**

(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-5-(гідроксиметил)циклопентан-1,2-діол (657)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,80-4,50 (м, 3H), 4,47 (дд, J=7,5, 14,8 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=5,3, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=5,1, 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,04 (дд, J=8,3, 13,5 Гц, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,27 (тд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H) і 1,21 (с, 1H) м.ч.

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 399,4.

Загальна схема 14В



15

(a) Ni Реня, H₂ (50 фунтів на кв. дюйм), EtOH; (b) 15a, ТГФ, 70 °С; (c) ТФО, CH₂Cl₂; (d) 1н LiOH, ТГФ, 120 °С.

Одержання трет-бутил-транс-2-(амінометил)циклогексилкарбамату (14d)

Розчин трет-бутил-транс-2-ціаногексилкарбамату і Ni Реня в абсолютному EtOH перемішували в атмосфері H₂ (50 фунтів на кв. дюйм) протягом 24 годин. Фільтрація і упарювання розчинника, потім флеш-хроматографія (SiO₂, 0-20 % MeOH-CH₂Cl₂, градієнтне елювання) дають цільову сполуку, 14d, у вигляді рацемічної суміші транс-ізомерів (286 мг, 66 %-й вихід). FIA (M+H) 229,33.

Одержання трет-бутил-транс-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексилкарбамату (14е)

25

5

10

15

PX/MC RT=1,93 xB., (M+H) 529,0.



20

25

PX/MC RT=1,9 xB., (M+H) 375,0.

Загальна схема 14С



Одержання N-(транс-2-((2-(5-хлор-1H-пі

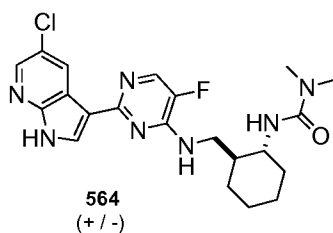
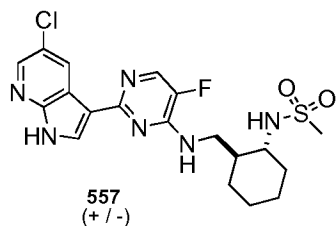
35

40

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,97-1,77 (м, 5H) і 1,43-1,35 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,8 хв., (M+H) 446,8.

5 Наступні аналоги можуть бути одержані тим же способом, що і сполука 556:



Одержання N-(транс-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексил)метансульфонаміду (557)

10 Сульфонамід 557 одержували згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 36 (схема 12B), використовуючи N-((транс-2-аміноциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін, 14f, і метансульфонілхлорид, що давало бажаний продукт, 557, у вигляді рацемічної суміші транс-ізомерів.

15 ¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) і 1,50-1,25 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,8 хв., (M+H) 452,6.

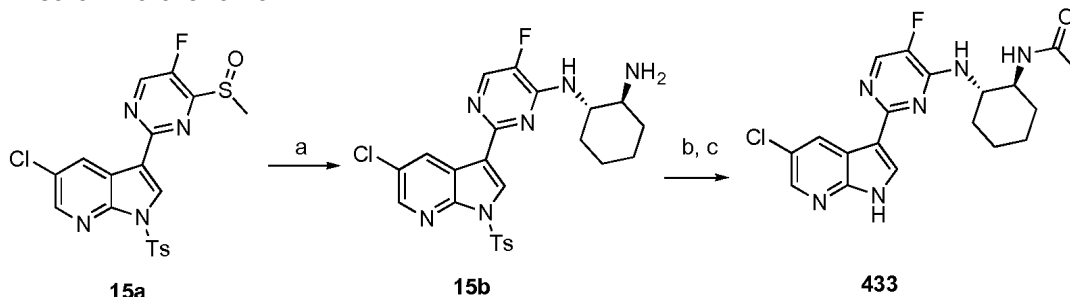
Одержання 3-(транс-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)циклогексил)-1,1-диметилсечовини (564)

20 Сечовину 564 одержували згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 20 (схема 12A), використовуючи N-((транс-2-аміноциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-амін, 14f, і диметилкарбомоїлхлорид, що давало бажаний продукт, 564, у вигляді рацемічної суміші транс-ізомерів.

25 ¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) і 1,50-1,25 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=1,9 хв., (M+H) 445,7.

Загальна схема 15



30 (a) (1S, 2S)-циклогексан-1,2-діамін, ТГФ, 140 °C; (b) AcCl, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂; (c) 1M LiOH, DCE, 150 °C, мікрохвильове випромінювання 20 хв.

Одержання (1S, 2S)-N1-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діаміну (15b)

35 5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)-піроло[2,3-b]піридин, 15a (0,25 г, 0,53 ммоль), і (1S, 2S)-циклогексан-1,2-діамін (0,12 г, 1,08 ммоль) розчиняли в ТГФ (3,0 мл) і нагрівали до температури 140 °C протягом 20 хвилин в запаяній посудині. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-15 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням продукту, 15b, у вигляді пінистої твердої речовини білого кольору (220 мг, 79 %-й вихід).

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13-8,09 (м, 3H), 7,31-7,28 (м, 2H), 5,14 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 2,69 (тд, J=10,2, 4,7 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 2H) і 1,60-1,21 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,33 хв., (M+1) 515,2.

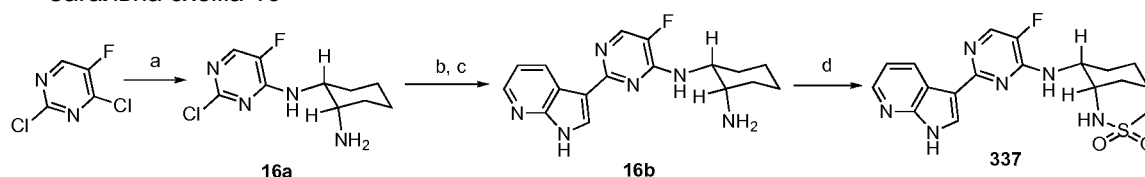
Одержання N-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетаміду (433)

(1S, 2S)-N-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,2-діамін, 15b (0,100 г, 0,194 ммоль), розчиняли в дихлорметані (2 мл) і обробляли $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,075 г, 0,101 мл, 0,583 ммоль). Додавали ацетилхлорид (0,021 мл, 0,291 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Леткі продукти упарювали при зниженому тиску, і залишок розчиняли в дихлоретані (2 мл) і обробляли LiOH (0,097 мл 1М розчину, 0,971 ммоль). Реакційну суміш нагрівали, використовуючи мікрохвильове випромінювання при температурі 150 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (5 мл) і водою (5 мл) і шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×5 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, що давало сирий продукт, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-15 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням N-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетаміду, 433 (34 мг, 44 %-й вихід).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,03 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,67 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,74 (с, 3H) і 1,52-1,36 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,41 хв., (M+1) 403,4.

Загальна схема 16



(а) циклогексан-цис-1,2-діамін, ізопропанол, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$; (b) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME:DCE , 150 °C, мікрохвильове випромінювання; (с) 1М LiOH, 150 °C, мікрохвильове випромінювання; (d) MeSO_2Cl , $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ДМФ:DCM.

Одержання N1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-цис-1,2-діаміну (16a)

2,4-Дихлор-5-фторпіримідин (0,50 г, 2,99 ммоль) розчиняли в ізопропанолі (7 мл) і обробляли $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,50 мл, 8,98 ммоль). Додавали циклогексан-цис-1,2-діамін (0,46 г, 4,03 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали і реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (15 мл) і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, що давало сирий продукт. Одержаний сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (5-30 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням бажаного продукту, 16a (370 мг, 50 %-й вихід), у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,13 (д, $J=3,9$ Гц, 1H) і 1,84-1,44 (м, 8H) м.ч.

PX/MC RT=0,8 хв., (M+1) 245,1.

Одержання N1-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діаміну (16b)

3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин (0,26 г, 0,65 ммоль) розчиняли в DME (8 мл) і обробляли N1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-цис-1,2-діаміном, 16a (0,16 г, 0,65 ммоль). Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,10 мг, 0,08 ммоль) і 2М водний Na_2CO_3 (3,25 мл) і суспензію нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 150 °C протягом 20 хвилин. Додавали 1М водний розчин LiOH (5 мл), і реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 150 °C протягом ще 15 хвилин. Органічний розчинник упарювали при зниженому тиску і водну фазу екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (2×20 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-100 % $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) з одержанням продукту, 16b (140 мг, 66 %-й вихід), у вигляді піни коричневого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 3H), 7,81 (с, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 3,74 (с, 1H) і 1,92-1,49 (м, 8H) м.ч.

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 327,2.

Одержання N-[(цис-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]метансульфонаміду (337)

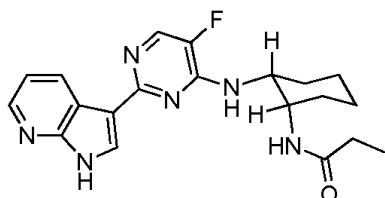
N1-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діамін, 16b (0,009 г, 0,027 ммоль), розчиняли в суміші 8:2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ДМФ}$ (1 мл) і обробляли $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,019 мл, 0,110 ммоль) і метансульфонілхлоридом (0,006 мл, 0,083 ммоль). Реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом ночі, концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи суміш 10-90 % ацетонітрил/вода з 0,03 % ТФО, що давало сполуку 337.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) і 1,49-1,24 (м, 2H) м.ч.

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 405,3.

Наступні сполуки можуть бути одержані таким же способом, який представлений або на схемі 15, або на схемі 16:

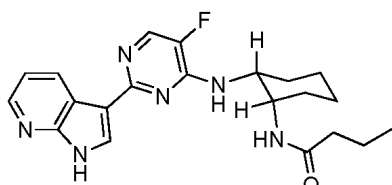


341

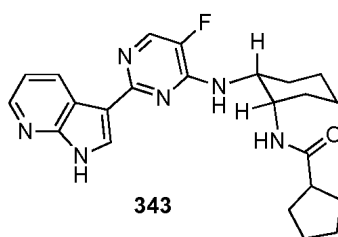
N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]пропанамід (341)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,49-8,23 (м, 3H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=4,7, 8,0 Гц, 1H), 4,39 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,10 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,79-1,64 (м, 6H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 2H) і 0,91 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 383,4.



342



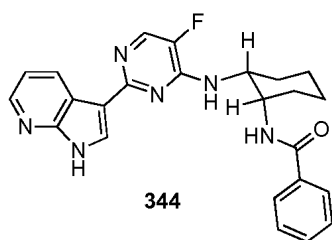
343

N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бутанамід (342)

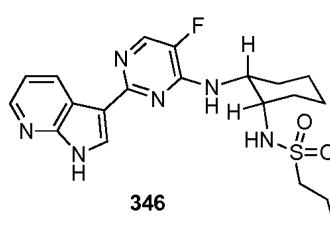
PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 397,4.

N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]циклопентанкарбоксамід (343)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 423,4.



344



346

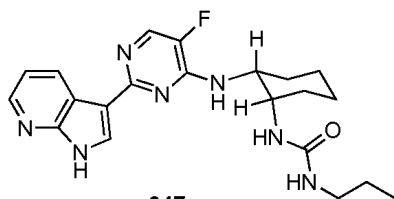
N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бензамід (344)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 431,4.

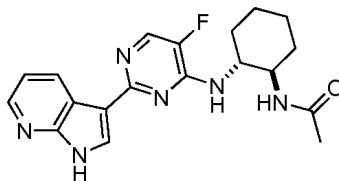
N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]пропан-1-сульфонамід (346)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,28 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,83 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,85-1,70 (м, 6H), 1,59 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,47-1,24 (м, 2H) і 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 433,3.



347



348

1-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-пропілсечовина (347)

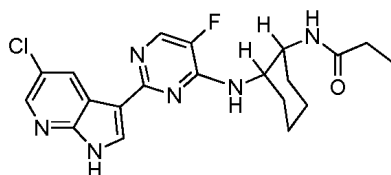
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) і 1,49-1,24 (м, 2H) м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 412,4.

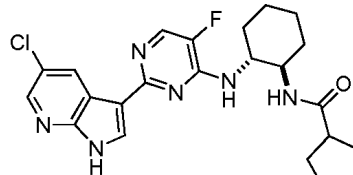
N-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетамід (348)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39-8,36 (м, 2H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,13 (д, J=24,3 Гц, 1H), 1,95 (д, J=10,2 Гц, 1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,73 (с, 3H) і 1,43-1,14 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 369,4.



349



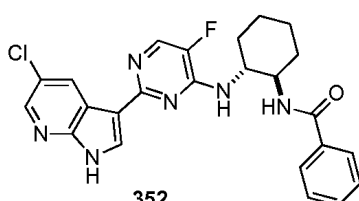
351

N-[транс-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]пропанамід (349)

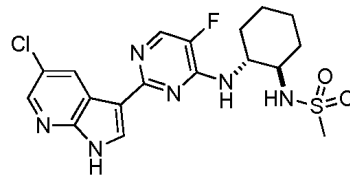
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 417,3.

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]циклопентанкарбоксамід (351)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 457,3.



352



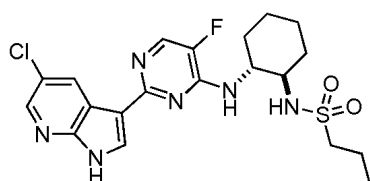
353

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бензамід (352)

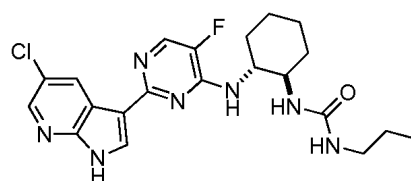
PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 465,3.

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]метансульфонамід (353)

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 439,4.



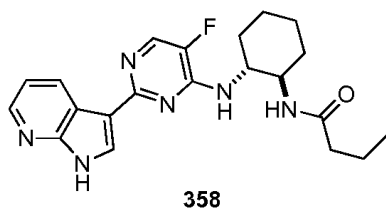
354



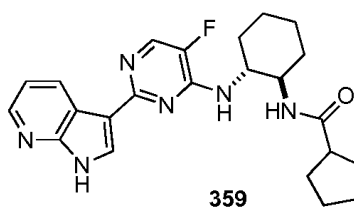
355

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]пропан-1-сульфонамід (354)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 467,3.
 1-[(1R, 2R)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-пропілсечовина (355)
 PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 446,3.



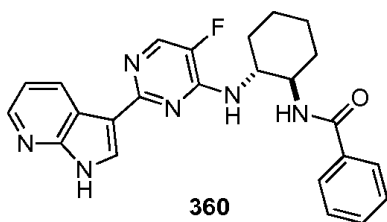
358



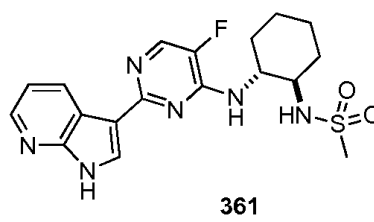
359

5 N-[(1R, 2R)-2-[[2-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бутанамід (358)
 PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 397,4.

10 N-[(1R, 2R)-2-[[2-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]циклопентанкарбоксамід (359)
 PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 423,4.



360



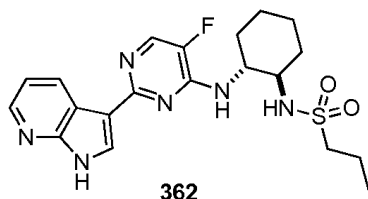
361

15 N-[(1R, 2R)-2-[[2-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бензамід (360)
 PX/MC RT=2,63 хв., (M+1) 431,4.

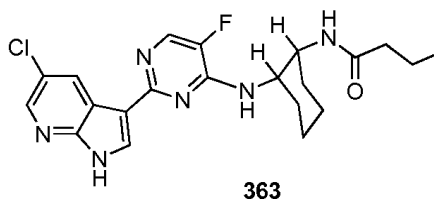
N-[(1R, 2R)-2-[[2-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]метансульфонамід (361)

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,16 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,35 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,91 (д, J=8,9 Гц, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H) і 1,64-1,15 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 405,3.



362



363

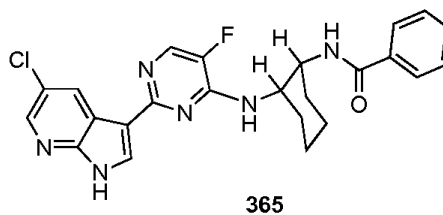
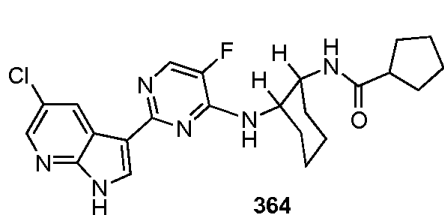
25 N-[(1R, 2R)-2-[[2-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]пропан-1-сульфонамід (362)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,43 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,7, 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 2H), 2,07 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,76 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,61-1,33 (м, 6H) і 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 433,3.

30 N-[транс-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бутанамід (363)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 431,3.

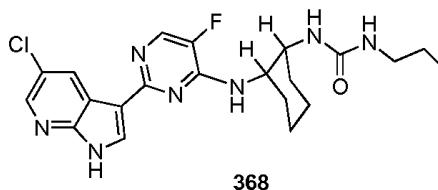
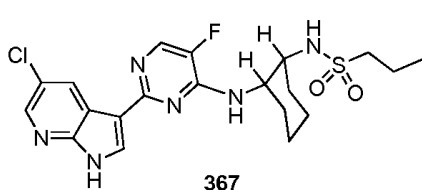


N-[(транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]циклопентанкарбоксамід (364)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 457,3.

5 N-[транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бензамід (365)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 465,3.

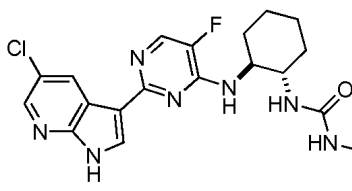
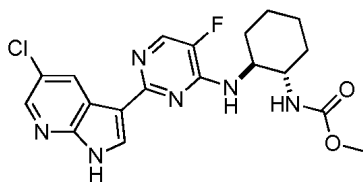


10 N-[транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]пропан-1-сульфонамід (367)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 467,3.

1-[Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-пропілсечовина (368)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 446,3.



15 Метил-N-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат (425)

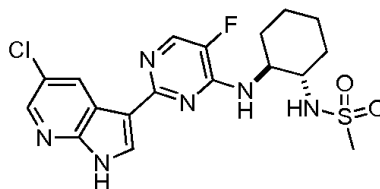
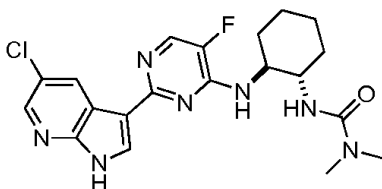
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,02 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,44-8,40 (м, 2H), 7,26 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,66 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,13 (с, 1H), 2,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J=9,6 Гц, 2H) і 1,47-1,34 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 419,2.

20 1-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-метилсечовина (426)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,56 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=2,4, 6,8 Гц, 2H), 8,28 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,80-5,63 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,66-3,45 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,04 (д, J=46,9 Гц, 1H), 1,78 (д, J=8,5 Гц, 2H) і 1,56-1,23 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 419,5.



30 3-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-1,1-диметилсечовина (427)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,59 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,79 (д, J=10,4 Гц, 2H) і

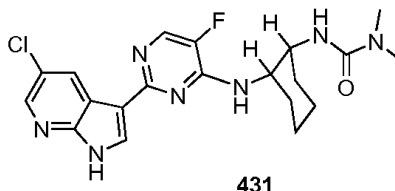
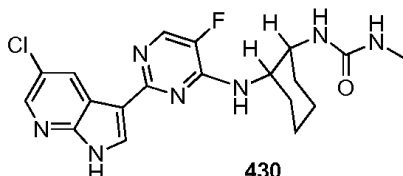
1,60-1,32 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 432,4.

N-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]метансульфонамід (428)

5 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,09 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,78 (ушир.с, 2H) і 1,49-1,39 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 439,4.



10 1-[[Цис-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-метилсечовина (430)

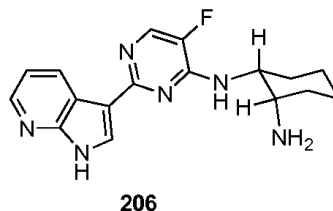
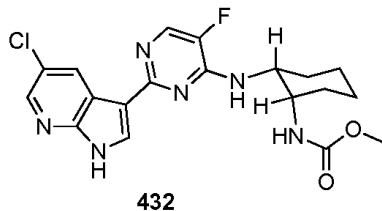
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,61 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,39-8,31 (м, 4H), 6,12 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,91-5,83 (м, 1H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,93 (д, J=12,8 Гц, 1H) і 1,74-1,53 (м, 7H) м.ч.

15 PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 418,5.

3-[[Цис-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-1,1-диметилсечовина (431)

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33-8,29 (м, 3H), 7,96 (с, 1H), 5,72 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 2,76 (с, 6H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 4H) і 1,55-1,45 (м, 2H) м.ч.

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 432,4.



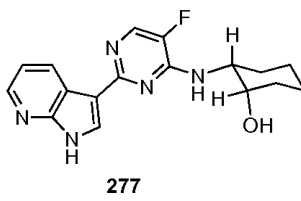
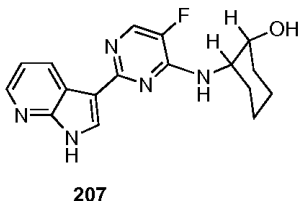
Метил-N-[[цис-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат (432)

25 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,87 (д, J=10,9 Гц, 2H), 1,71-1,65 (м, 4H) і 1,43 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.ч.

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 419,4.

N-[5-фтор-2-(1H-піроло[5,4-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]циклогексан-цис-1,2-діамін (206)

30 PX/MC RT=1,9 хв., (M+1) 327,2.

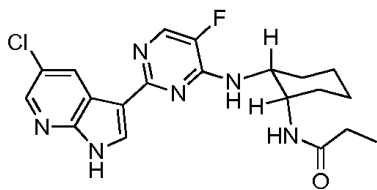


Транс-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексанол (207)

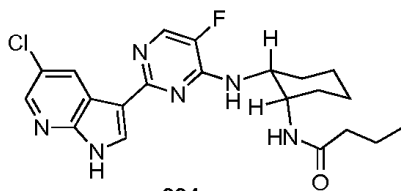
PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 328,2.

Цис-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексанол (277)

35 PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 328,2.



333



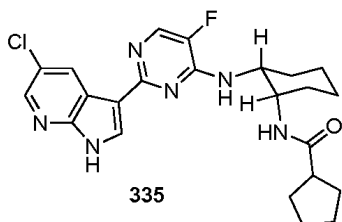
334

N-[cis-2-[[2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]cyclohexyl]пропанамід (333)

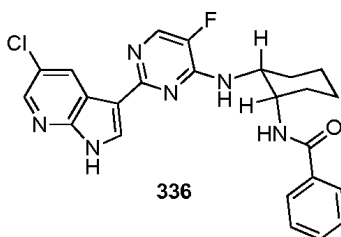
PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 417,4.

5 N-[cis-2-[[2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]cyclohexyl]бутанамід (334)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 431,4.



335



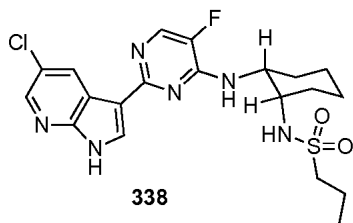
336

10 N-[cis-2-[[2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]cyclohexyl]циклопентанкарбоксамід (335)

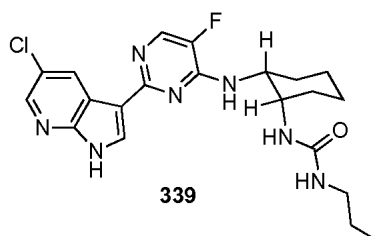
PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 457,3.

N-[cis-2-[[2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]cyclohexyl]бензамід (336)

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 465,4.



338



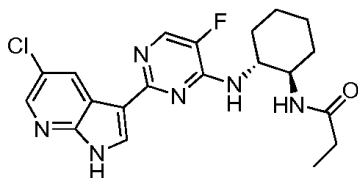
339

15 N-[cis-2-[[2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]cyclohexyl]пропан-1-сульфонамід (338)

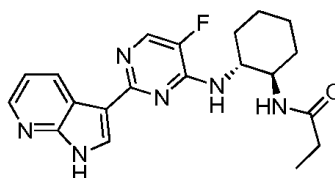
PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 467,3.

20 1-[Cis-2-[[2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino]cyclohexyl]-3-propanesulfonamide (339)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 446,3.



350



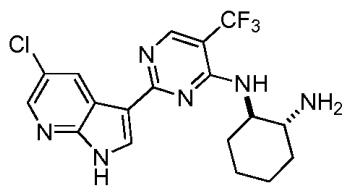
356

25 1-[Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-пропілсечовина (350)

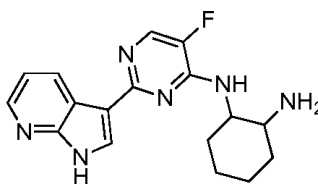
PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 403,3.

N-[(1R, 2R)-2-[[5-фтор-2-(1Н-піроло[2,3-в]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]пропанамід (356)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+1) 383,4.



31



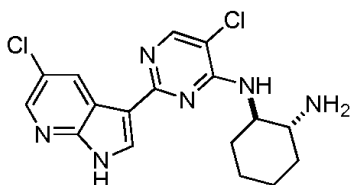
4

(1R, 2R)-N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діамін (31)

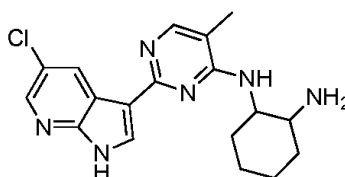
PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 411,2.

5 N1-(5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діамін (4)

PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 327,2.



115



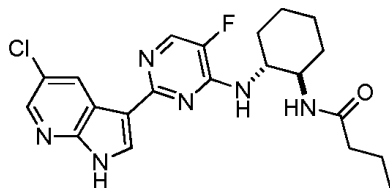
116

(1R, 2R)-N1-(5-хлор-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діамін (115)

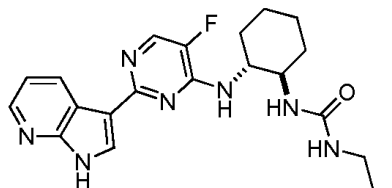
PX/MC RT=1,3 хв., (M+1) 377,2.

10 N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилпіримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діамін (116)

PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 357,2.



369



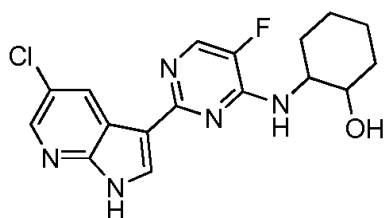
370

N-[(1R, 2R)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]бутанамід (369)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 431,3.

1-[(1R, 2R)-2-[[5-фтор-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-пропілсечовина (370)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 412,4.

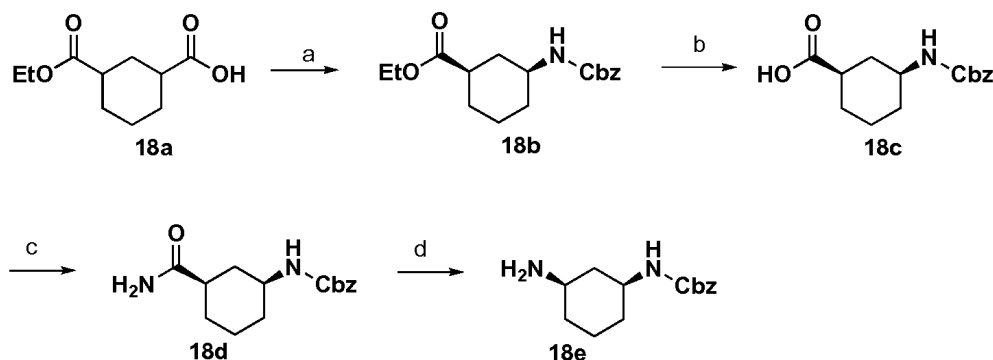


412

2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-(2-метоксициклогексил)-піримідин-4-амін (412)

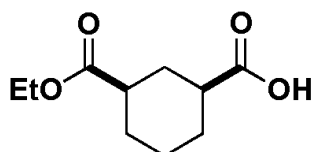
PX/MC RT=3,5 хв., (M+1) 376,4.

25 Загальна схема 18



(a) i) DPPA, Et₃N, толуол, 110 °C; ii) BnOH, 85 °C; (b) LiOH, ТГФ:H₂O; (c) Boc₂O, піридин, NH₄HCO₃, діоксан; (d) BTIB, CH₃CN:H₂O.

Одержання (1S, 3R)-3-(етоксикарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти (18a)



5

(1S, 3R)-3-(етоксикарбоніл)циклогексанкарбонова кислота може бути одержана згідно зі способами, описаними в літературі: Barnett C. J., Gu R. L., Kobierski M. E., WO 2002024705, Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives.

Одержання (1R, 3S)-3-бензилоксикарбоніламіноциклогексанкарбоксилату (18b)

10 (1S, 3R)-3-(етоксикарбоніл)циклогексанкарбонову кислоту, **18a** (10,0 г, 49,9 ммоль), розчиняли в толуолі (100 мл) і обробляли триетиламіном (7,6 мл, 54,9 ммоль) і DPPA (12,2 мл, 54,9 ммоль). Одержаний розчин нагрівали до температури 110 °C і перемішували протягом 1 години. Після охолодження до температури 70 °C додавали бензиловий спирт (7,7 мл, 74,9 ммоль) і суміш нагрівали при температурі 85 °C протягом ночі. Одержаний розчин охолоджували до кімнатної температури, виливали в EtOAc (150 мл) і воду (150 мл) і шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×75 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/гексани) з одержанням продукту, **18b** (15,3 г, що містить ~25 % бензиловий спирт), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (1R, 3S)-3-бензилоксикарбоніламіноциклогексанкарбонової кислоти (18c)

25 Етил-(1R, 3S)-3-бензилоксикарбоніламіноциклогексанкарбоксилат, **18b** (36 г, 117,9 ммоль), розчиняли в ТГФ (144,0 мл) і обробляли розчином LiOH (5,647 г, 235,8 ммоль) у воді (216,0 мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляли водою (100 мл), промивали метиловим трет-бутиловим ефіром (150 мл) і встановлювали pH 3 шляхом додавання 3н HCl. Кислий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі.

30 Сирий продукт розтирали в метиловому трет-бутиловому ефірі (30 мл) і фільтрували з одержанням першої партії кристалів. Фільтрат обробляли гептаном (20 мл), концентрували до 30 мл і залишали стояти при кімнатній температурі протягом 3 годин з одержанням другої партії кристалів, яку збирали шляхом фільтрації із загальною кількістю 14,4 г (44 %-й вихід) продукту, **18c**.

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,33 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 3,55 (с, 1H), 2,44 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,32 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,03-1,86 (м, 3H) і 1,48-0,88 (м, 4H) м.ч.

Одержання бензил-N-[(1S, 3R)-3-карбамоїлциклогексил]карбамату (18d)

40 До розчину (1R, 3S)-3-бензилоксикарбоніламіноциклогексанкарбонової кислоти, **18c** (10,0 г, 36,1 ммоль), в 1,4-діоксані (300 мл) додавали піридин (2,9 мл, 36,1 ммоль), потім ди-трет-бутилкарбонат (10,7 мл, 46,9 ммоль) і бікарбонат амонію (10,1 г, 126,2 ммоль). Через 3 години додавали іншу частину ди-трет-бутилкарбонату (1,5 г, 6,8 ммоль) і бікарбонату амонію (1,5 г, 6,8 ммоль) і перемішування продовжували протягом ночі. Реакційну суміш гасили шляхом додавання 2н HCl (400 мл) і перемішували протягом 1 години. Одержану суспензію фільтрували при зниженому тиску, промивали 2н HCl (50 мл), водою (8×50 мл) і гексаном (3×50 мл) і сушили у вакуумі з одержанням бензил-N-[(1S, 3R)-3-карбамоїлциклогексил]карбамату, **18d** (9,1 г, 91 %), у вигляді твердої речовини білого кольору.

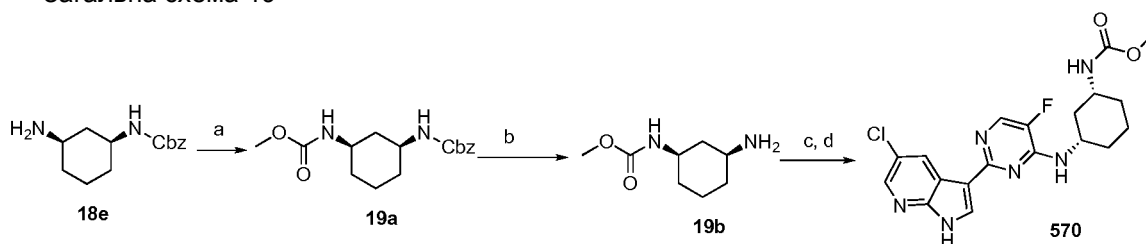
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,24 (м, 5H), 5,08 (с, 2H), 3,58-3,44 (м, 1H), 2,38-2,21 (м, 1H), 2,17 (д, J=12,7, 1H), 2,05-1,78 (м, 8H), 1,54-0,97 (м, 5H).

Одержання бензил-N-[(1S, 3R)-3-аміноциклогексил]карбамату (18e)

Бензил-N-[(1S, 3R)-3-карбамоїлциклогексил]карбамат, 18d (9,1 г, 32,9 ммоль), суспендували в суміші ацетонітрилу (100 мл) і води (100 мл) і обробляли біс(трифторацетокси)йодбензолом (15,5 г, 36,1 ммоль). Суспензію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі і потім гасили за допомогою 1н HCl (100 мл). Після упарювання ацетонітрилу кислий водний розчин промивали EtOAc (2×150 мл). Встановлювали рН лужним шляхом додавання твердого KOH і одержану емульсію екстрагували за допомогою EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з одержанням продукту, 18e (6,2 г, 75 %-й вихід).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,45 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,90 (ушир.с, 1H), 3,58 (ушир.с, 1H), 2,72-2,97 (м, 1H), 2,14 (д, J=11,90 Гц, 1H), 1,87-2,02 (м, 1H), 1,73-1,87 (м, 2H), 1,21-1,46 (м, 1H), 0,89-1,18 (м, 3H).

Загальна схема 19



(a) MeOCOCl, Et₃N, ТГФ; (b) H₂, Pd/C, EtOH; (c) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин, ТГФ, 130 °С, мікрохвильове випромінювання; (d) LiOH, 130 °С, мікрохвильове випромінювання.

Одержання метил-N-[(1R, 3S)-3-бензилоксикарбоніламіноциклогексил]карбамату (19a)

Бензил-N-[(1S, 3R)-3-аміноциклогексил]карбамат, 18e (0,99 г, 3,99 ммоль), розчиняли в ТГФ (20 мл) і обробляли метилхлорформіатом (0,62 мл, 7,97 ммоль), потім триетиламіном (1,67 мл, 11,96 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розбавляли сумішшю 1:3 CH₂Cl₂:EtOAc (130 мл) і промивали 1н HCl (50 мл) і 2н Na₂CO₃ (50 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску з одержанням бажаного продукту, 19a, у вигляді твердої речовини білого кольору (1,09 г, 89 %-й вихід).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,37 (м, 5H), 5,02 (с, 2H), 4,26-4,62 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,34-3,54 (м, 2H), 2,24 (д, J=11,71 Гц, 1H), 1,82-2,03 (м, 2H), 1,72 (дт, J=3,14, 13,93 Гц, 1H), 1,23-1,44 (м, 1H), 0,79-1,02 (м, 3H).

Одержання метил-N-[(1R, 3S)-3-аміноциклогексил]карбамату (19b)

Метил-N-[(1R, 3S)-3-бензилоксикарбоніламіноциклогексил]карбамат, 19a (1,09 г, 3,56 ммоль), розчиняли в етанолі (100 мл) і обробляли 10 % Pd/C (0,38 г, 0,36 ммоль). Колбу закривали, дегазували і насичували воднем з балона і залишали перемішуватися протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували в атмосфері азоту і концентрували у вакуумі з одержанням продукту, 19b, у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,31-3,56 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,81 (т, J=10,67 Гц, 1H), 2,03-2,20 (м, 1H), 1,71-2,01 (м, 3H), 1,27-1,49 (м, 1H), 0,92-1,14 (м, 3H).

Одержання метил-N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамату (570)

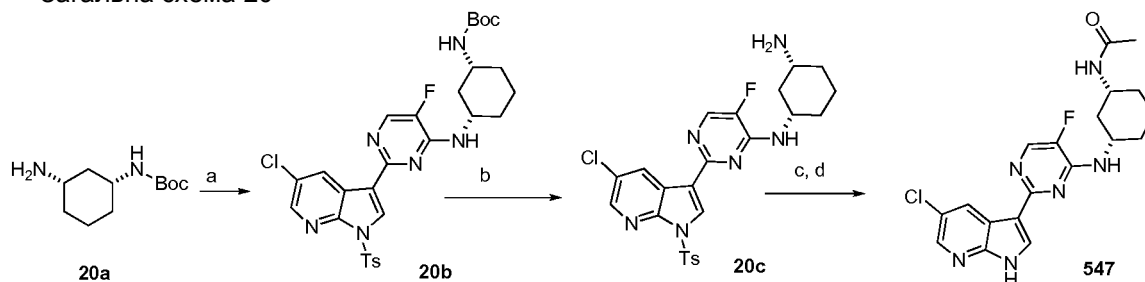
5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)-піроло[2,3-б]піридин, 19b (2,04 г, 4,39 ммоль), і метил-N-[(1R, 3S)-3-аміноциклогексил]карбамат (0,60 г, 3,14 ммоль) суспендували в ТГФ (16 мл) і нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 130 °С протягом 20 хвилин. Додавали гідроксид літію (15,67 мл 1М розчину, 15,67 ммоль) і одержану суміш нагрівали при впливі мікрохвильового випромінювання протягом 20 хв. при температурі 130 °С. Одержаний розчин розбавляли водою (150 мл) і етилацетатом (200 мл) і шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл) і органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (40-100 % EtOAc/гексани), потім обробкою чистих фракцій 4н HCl в діоксані, щоб одержати гідрохлорид сполуки, 570, у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,71-3,52 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,36 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 (д,

J=10,7 Гц, 1H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,57 (с, 1H) і 1,43-1,15 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 419,4 (M-1) 417,3.

Загальна схема 20



(а) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин, ТГФ; (б) CH₂Cl₂, трифтороцтова кислота; (с) ацетилхлорид, Et₃N, ТГФ; (д) LiOH, 130 °С, мікрохвильове випромінювання.

Одержання трет-бутил-N-[(1R, 3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамату (20b)

Трет-бутил-N-[(1R, 3S)-3-аміноциклогексил]карбамат, 20a (0,15 г, 0,70 ммоль), і 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин, 1a (0,49 г, 1,05 ммоль), розчиняли в ТГФ (30 мл) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок очищали в два заходи за допомогою хроматографії на силікагелі - спочатку з 0-10 % MeOH/CH₂Cl₂, другий раз з 10-50 % EtOAc/гексан, з одержанням трет-бутил-N-[(1R, 3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамату (20b) (330 мг, 38 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,09 (т, J=3,3 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,02 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,48 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,26 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,11 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 1H), 1,44 (с, 9H) і 1,28-1,11 (м, 3H) м.ч.

Одержання (1R, 3S)-N1-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну (20c)

Трет-бутил-N-[(1S, 3R)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат, 20b (0,33 г, 0,53 ммоль), розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (2 мл). Після перемішування протягом 2 годин розчинник упарювали при зниженому тиску і одержаний залишок пропускали через колонку з карбонатом на полімерній підкладці, щоб одержати вільну основу (1R, 3S)-N1-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну, 20c (0,25 г, 0,43 ммоль, 81 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (дд, J=2,4, 6,3 Гц, 1H), 8,52-8,49 (м, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,14-8,04 (м, 3H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,08-1,90 (м, 3H), 1,63-1,50 (м, 1H) і 1,40-1,17 (м, 3H) м.ч.

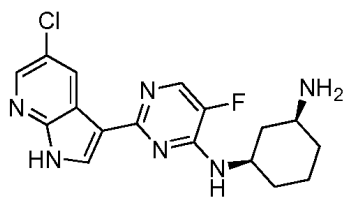
Одержання N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетаміду (547)

(1R, 3S)-N1-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діамін, 20c (0,050 г, 0,097 ммоль), розчиняли в ТГФ (1,0 мл) і обробляли триетиламіном (0,041 мл, 0,290 ммоль) і ацетилхлоридом (0,013 мл, 0,190 ммоль). Після перемішування протягом ночі розчинник упарювали і залишок поміщали в ТГФ (1,0 мл) і обробляли 1M LiOH (1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 130 °С протягом 10 хвилин. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % H₂O/ацетонітрil з 0,1 % ТФО. Очищені фракції концентрували досуха, щоб одержати ТФО-сіль продукту, яку розчиняли в MeOH і пропускали через полімернозв'язаний карбонатний картридж, щоб одержати вільну основу продукту, 547.

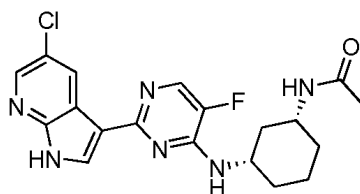
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,1 хв., (M+1) 403,2.

Наступні сполуки можуть бути одержані способами, подібними тим, які представлені на схемі 19 і схемі 20:



542



576

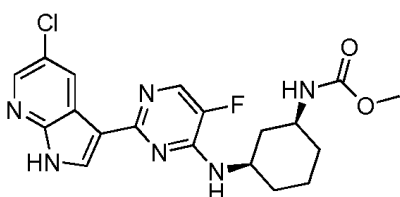
(1R, 3S)-N1-[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діамін (542)

PX/MC RT=1,4 (M+1) 361,4.

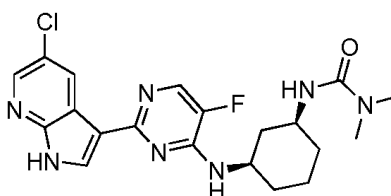
5 N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетамід (576)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.ч.

10 PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 403 (M-1) 401,4.



548



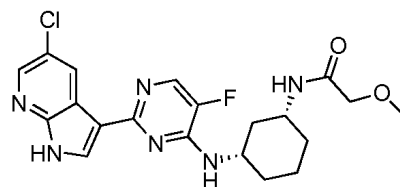
549

Метил-N-[(1S, 3R)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат (548)

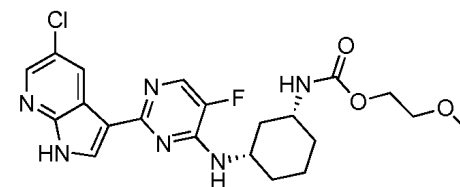
PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 419,5.

15 3-[(1S, 3R)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-1,1-диметилсечовина (549)

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 432,5.



591



592

20 N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-2-метоксіяцетамід (591)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) і 1,54-1,28 (м, 3H) м.ч.

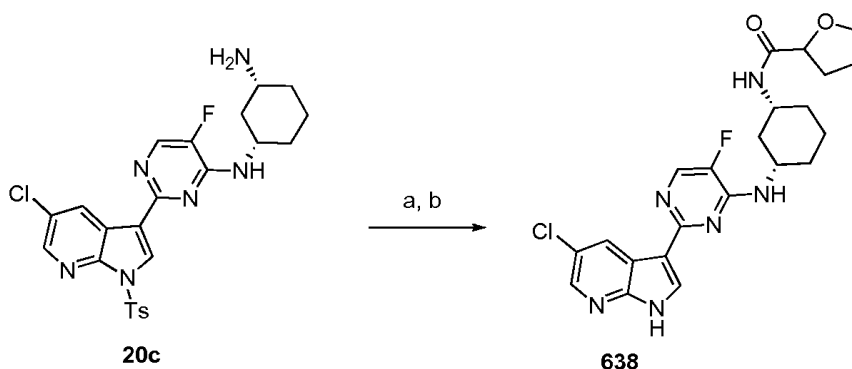
PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 433,4.

25 2-Метоксіетил-N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат (592)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78 (м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H) м.ч.

30 PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 463,4.

Загальна схема 21



(a) тетрагідрофуран-2-карбонова кислота, EDC, HOBT, DIPEA, CH₂Cl₂, к.т., (кімнатна температура); (b) LiOH, 130 °С, мікрохвильове випромінювання.

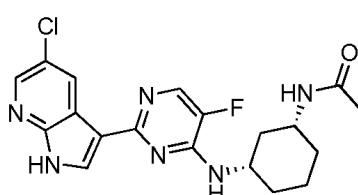
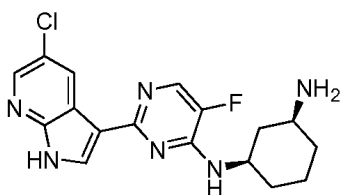
Одержання гідрохлориду N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]тетрагідрофуран-2-карбоксаміду (638)

До розчину (1S, 3R)-N1-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну, 20с (60 мг, 0,12 ммоль), в CH₂Cl₂ (3 мл) додавали тетрагідрофуран-2-карбонову кислоту (20,3 мг, 0,17 ммоль), EDC (26,8 мг, 0,14 ммоль), HOBT (17,8 мг, 0,12 ммоль) і DIPEA (60,2 мг, 0,47 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску, і залишок розчиняли в ТГФ (4 мл) і обробляли 1М водним розчином гідроксиду літію (3,0 мл, 3,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 130 °С протягом 20 хв. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % MeOH/H₂O з 6 mM HCl протягом 15 хвилин. Очищені фракції концентрували, щоб одержати гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]тетрагідрофуран-2-карбоксаміду, 638.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,00-3,87 (м, 3H), 2,36-2,16 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 5H) і 1,75-1,41 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=3,77 хв., (M+1) 459,37, (M-1) 457,35.

Наступні сполуки можуть бути одержані способами, подібними тим, які представлені на схемі 19, схемі 20 і схемі 21:



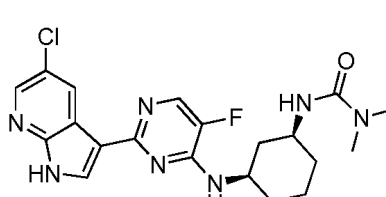
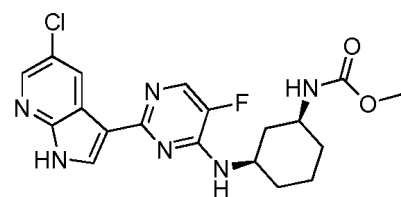
(1R, 3S)-N1-[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діамін (542)

PX/MC RT=1,4 хв., (M+1) 361,4.

N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетамід (576)

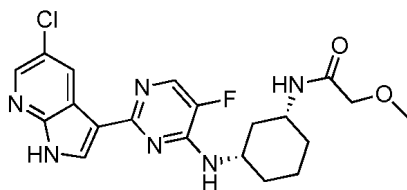
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=1,8 хв., (M+1) 403, (M-1) 401,4.

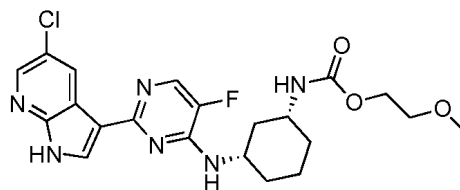


Метил-N-[(1S, 3R)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат (548)

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 419,5.
 3-[(1S, 3R)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-1,1-диметилсечовина (549)
 PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 432,5.



591



592

N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-2-метоксіяцетамід (591)

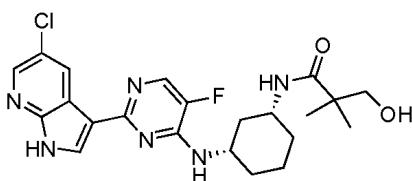
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) і 1,54-1,28 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,6 хв., (M+1) 433,4.

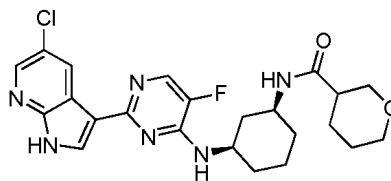
2-Метоксіетил-N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат (592)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78 (м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,5 хв., (M+1) 463,4.



650



633

Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду (650)

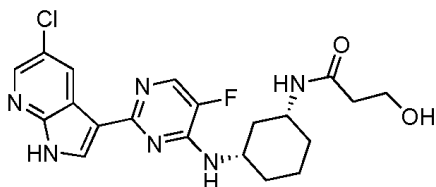
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56-8,54 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,73-1,37 (м, 4H) і 1,15 (с, 6H) м.ч.

PX/MC RT=3,79 хв., (M+1) 461,38, (M-1) 459,4.

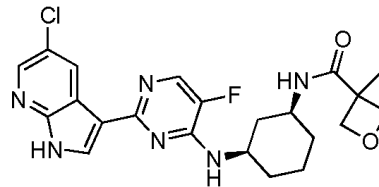
Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]тетрагідропіран-3-карбоксаміду (633)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,39 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,93-3,82 (м, 3H), 3,54-3,30 (м, 2H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,90-1,88 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H) і 1,59-1,26 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=3,25 хв., (M+1) 473,42, (M-1) 471,1.



634



635

Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-гідроксипропанаміду (634)

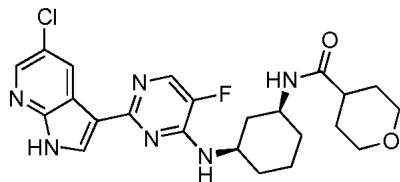
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,42 (т, J=5,5 Гц, 3H), 2,20 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,0 Гц, 2H) і 1,76-1,29 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=3,47 хв., (M+1) 433,21, (M-1) 431,3.

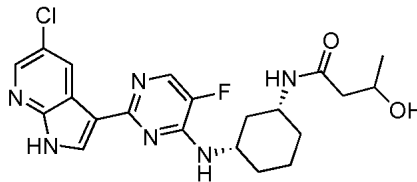
Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-метилоксетан-3-карбоксаміду (635)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,48-8,45 (м, 2H), 8,29-8,23 (м, 2H), 4,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,18 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,70-1,25 (м, 4H) і 1,59 (с, 3H) м.ч.

PX/MC RT=3,12 хв., (M+1) 459,38, (M-1) 457,4.



636



640

Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]тетрагідропіран-4-карбоксаміду (636)

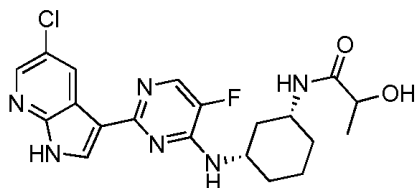
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,9 Гц, 2H) і 1,83-1,23 (м, 8H) м.ч.

PX/MC RT=3,12 хв., (M+1) 473,4, (M-1) 471,4.

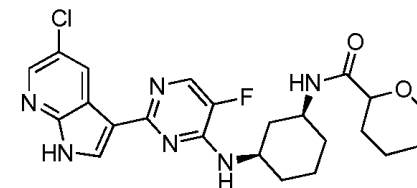
Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-гідроксибутанаміду (640)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) і 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.ч.

PX/MC RT=3,37 хв., (M+1) 447,41, (M-1) 445,1.



642



651

Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-2-гідроксипропанаміду (642)

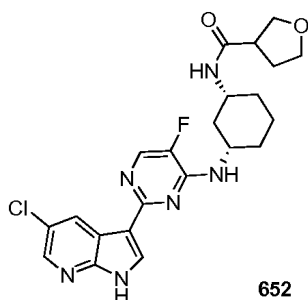
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,23 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,04 (д, J=11,0 Гц, 2H) і 1,77-1,36 (м, 7H) м.ч.

PX/MC RT=3,52 хв., (M+1) 433,58, (M-1) 431,3.

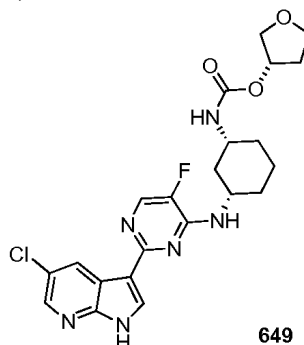
Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]тетрагідропіран-2-карбоксаміду (651)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56-8,51 (м, 2H), 8,33-8,29 (м, 2H), 4,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=11,5, 23,4 Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,55 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,90 (м, 4H) і 1,73-1,37 (м, 8H) м.ч.

PX/MC RT=4,1 хв., (M+1) 473,41, (M-1) 471,4.



652



649

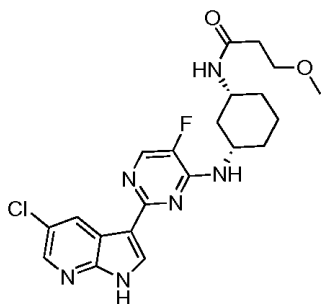
Гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]тетрагідрофуран-3-карбоксаміду (652)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 4H) і 1,79-1,35 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=3,9 хв., (M+1) 459,41, (M-1) 457,4.

- 5 (S)-тетрагідрофуран-3-іл-(1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексилкарбамат (649)

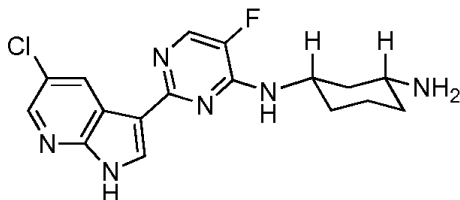
PX/MC RT=3,3 хв., (M+1) 475,37, (M-1) 473,35.



611

- 10 N-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)-3-метоксипропанамід (611)

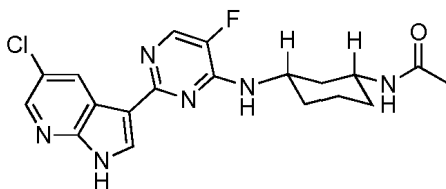
PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 447,4, (M-1) 445,4.



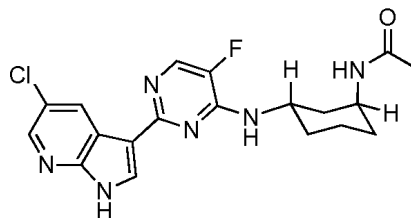
540

- 15 N-[2-(5-хлор-1H-піроло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-цис-1,3-діамін (540)

PX/MC RT=1,4 хв., (M+1) 361,5.



452



457

- 20 N-[цис-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетамід (452)

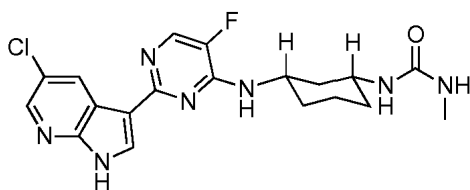
(одержували, виходячи з цис/транс-1,3-діаміноциклогексану; відділяли за допомогою ВЕРХ від транс-діастереомеру)

PX/MC RT=1,3 хв., (M+1) 403,1, (M-1) 401,1.

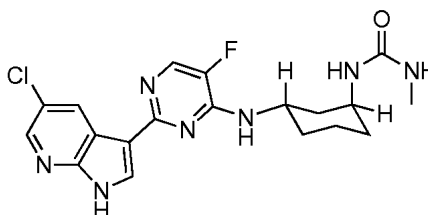
- 25 N-[транс-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]ацетамід (457)

(відділяли за допомогою ВЕРХ від цис-діастереомеру)

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 403,2, (M-1) 401,1.



455



458

- 1-[Цис-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-

метилсечовина (455)

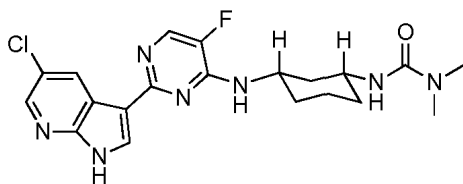
(одержували, виходячи з цис/транс-1,3-діаміноциклогексану; відділяли за допомогою ВЕРХ від транс-діастереомеру)

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 416,2.

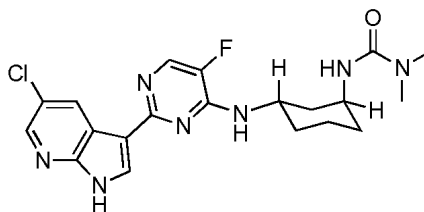
5 1-[Транс-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-3-метилсечовина (458)

(одержували, виходячи з цис/транс-1,3-діаміноциклогексану; відділяли за допомогою ВЕРХ від цис-діастереомеру)

PX/MC RT=0,8 хв., (M+1) 418,2, (M-1) 416,1.



456



459

10 3-[Цис-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-1,1-диметилсечовина (456)

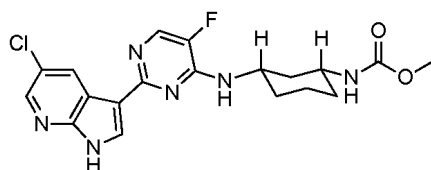
(одержували, виходячи з цис/транс-1,3-діаміноциклогексану; відділяли за допомогою ВЕРХ від транс-діастереомеру)

PX/MC RT=1,5 хв., (M+1) 432,2, (M-1) 430,2.

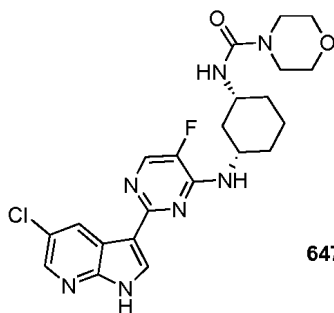
15 3-[Транс-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-1,1-диметилсечовина (459)

(одержували, виходячи з цис/транс-1,3-діаміноциклогексану; відділяли за допомогою ВЕРХ від цис-діастереомеру)

PX/MC RT=1,5 хв., (M+1) 432,2, (M-1) 430,2.



514
(+/-)



647

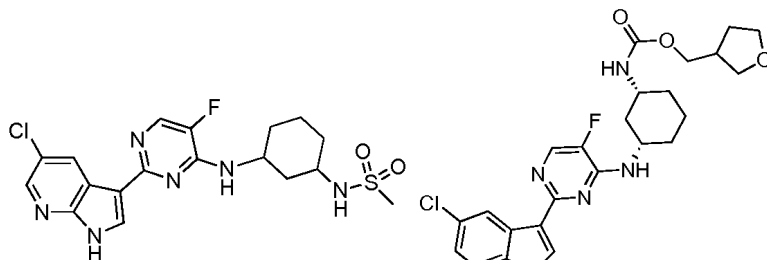
Метил-цис-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексилкарбамат (514)

(рацемічна цис-суміш одержана, виходячи з цис-1,3-діаміноциклогексану)

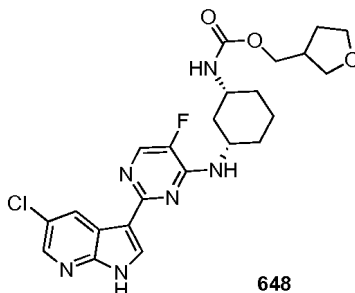
PX/MC RT=1,3 хв., (M+1) 418,8.

25 N-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)морфолін-4-карбоксамід (647)

PX/MC RT=3,6 хв., (M+1) 474,4, (M-1) 472,5.



454



648

30 N-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]метансульфонамід (454)

PX/MC RT=1,6 хв., (M+1) 439,1, (M-1) 437,1.

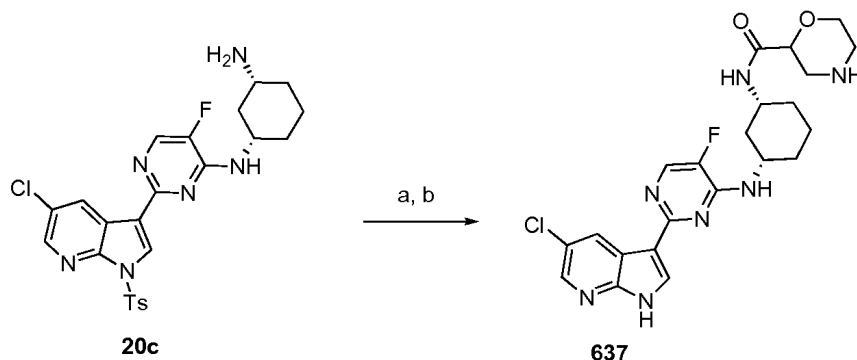
(Тетрагідрофуран-3-іл)метил-(1R,

3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-

фторпіримідин-4-іламіно)циклогексилкарбамат (648)

PX/MC RT=3,7 хв., (M+1) 489,38, (M-1) 487,49.

Загальна схема 22



5 (a) 4-трет-бутоксикарбонілморфолін-2-карбонова кислота, EDC, HOBT, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , кімнатна температура; (b) CH_2Cl_2 , ТФО; (c) LiOH, 130 °C, мікрохвильове випромінювання.

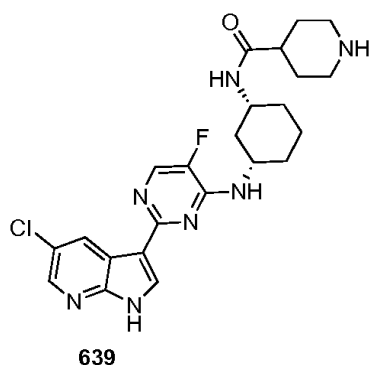
Одержання біс-гідрохлориду N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]морфолін-2-карбоксаміду (637)

До розчину (1S, 3R)-N1-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну (0,06 г, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавали 4-трет-бутоксикарбонілморфолін-2-карбонову кислоту (40,4 мг, 0,17 ммоль), EDC (0,03 г, 0,14 ммоль), HOBT (0,02 г, 0,12 ммоль) і $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,06 г, 0,47 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (2 мл) і ТФО (2 мл) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний розчин концентрували у вакуумі, розчиняли в ТГФ (4 мл) і обробляли 1н водним розчином гідроксиду літію (3,0 мл, 3,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 130 °C протягом 20 хв. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % MeOH/ H_2O з 6 mM HCl протягом 15 хвилин. Очищені фракції концентрували, щоб одержати біс-гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]морфолін-2-карбоксаміду.

1H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 4,21 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,58 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,05 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,72 (м, 2H) і 1,59-1,44 (м, 2H) м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 474,43, (M-1) 472,4.

Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 637, описані нижче:

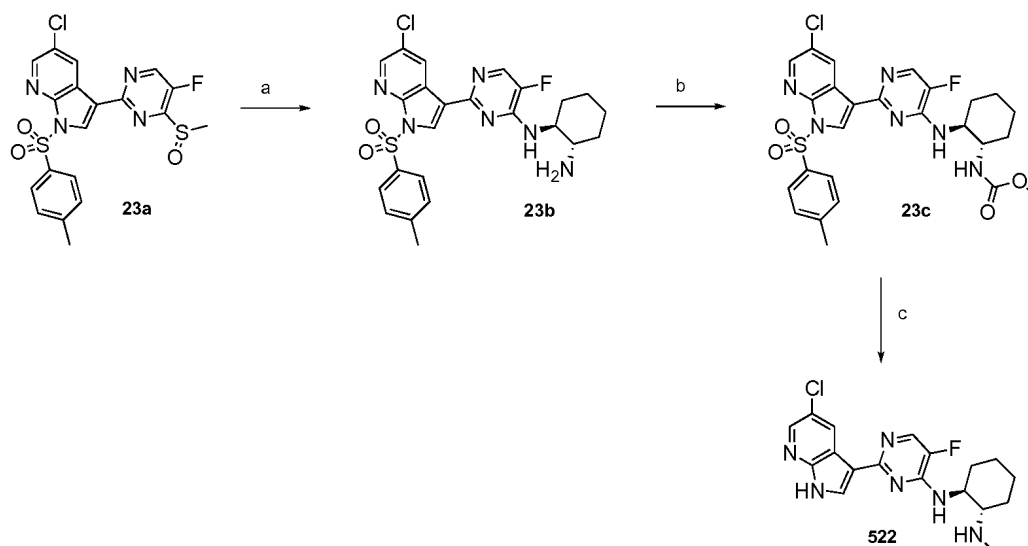


30 Біс-гідрохлорид N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]піперидин-4-карбоксаміду (639)

1H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,43 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,03 (т, J=10,6 Гц, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,38 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,21 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,92 (м, 6H) і 1,74-1,30 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 472,46, (M-1) 470,4.

Загальна схема 23



(a) (1S, 2S)-циклогексан-1,2-діамін, ТГФ, 120 °С мікрохвильове випромінювання; (b) метилхлорформіат, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; (c) LiAlH_4 , ТГФ.

Одержання (1S, 2S)-N1-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діаміну (23b)

Розчин 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридину, 23a (0,50 г, 1,08 ммоль), в ТГФ (4 мл) обробляли (1S, 2S)-циклогексан-1,2-діаміном (0,27 г, 2,37 ммоль) і $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2,15 ммоль) при температурі 120 °С протягом 10 хвилин. Суміш концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-20 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), щоб одержати бажану проміжну сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (410 мг).

PX/MC RT=2,2 хв., (M+1) 515,5.

Одержання метил-(1S, 2S)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексилкарбамату (23c)

У суміш (1S, 2S)-N1-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діаміну, 23b (0,18 г, 0,35 ммоль), в дихлорметані (4 мл) при кімнатній температурі додавали $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,12 мл, 0,70 ммоль), потім метилхлорформіат (0,03 мл, 0,37 ммоль). Через 35 хвилин суміш розбавляли EtOAc , ретельно промивали насиченим водним розчином NH_4Cl і насиченим водним розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі, що давало сирий продукт, досить чистий для використання в наступній реакції.

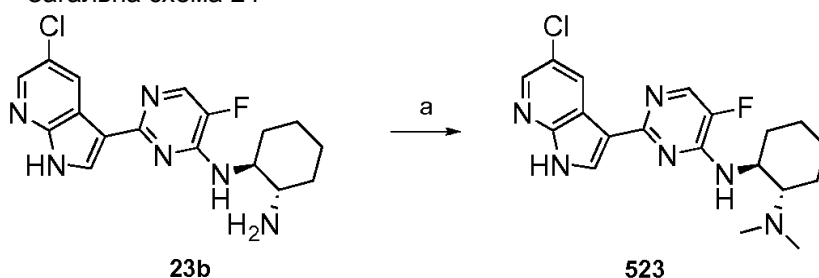
PX/MC RT=4,1 хв., (M+1) 573,4.

Одержання (1S, 2S)-N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)-N2-метилциклогексан-1,2-діаміну (522)

У перемішуваний розчин метил-(1S, 2S)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексилкарбамату, 23c (0,09 г, 0,16 ммоль), в ТГФ (3 мл) при кімнатній температурі додавали LiAlH_4 (0,06 г, 1,66 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою 0,06 мл KOH (5 % водн.), потім водою (3×0,06 мл). Потім додавали додаткову кількість Et_2O (6 мл) і перемішування продовжували протягом 20 хвилин. Молочно-білу суспензію фільтрували і промивали EtOAc і коржик на фільтрі промивали додатковою кількістю EtOAc . Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, потім препаративної ТШХ, щоб одержати бажаний продукт у вигляді вільної основи, яку потім перетворювали в HCl -сіль шляхом обробки HCl (4n в діоксані).

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 375,5.

Загальна схема 24



(a) NaCNBH₃, (CH₂O)_n, HOAc, CH₃CN.

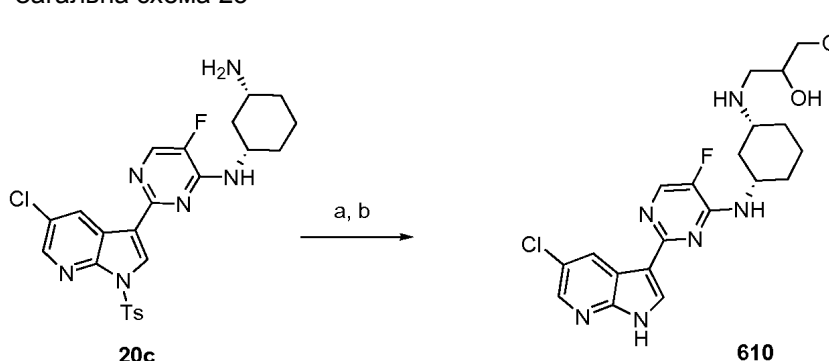
Одержання (1S, 2S)-N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)-N2,N2-диметилциклогексан-1,2-діаміну (523)

У суміш (1S, 2S)-N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-1,2-діаміну, 23b (0,08 г, 0,22 ммоль), в ацетонітрилі (1,6 мл) при кімнатній температурі додавали формальдегід (0,09 мл 37 % мас./об., 1,11 ммоль), потім NaCNBH₃ (0,04 г, 0,56 ммоль). Утворювалася желеподібна суміш, і через 4 хв. суміш знову ставала рідкою. Через 4 години реакційну суміш гасили 5 мл 2н NaOH і суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли EtOAc і перемішували до розчинення всіх твердих продуктів. Шар екстрагували за допомогою EtOAc декілька разів, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (0-15 % MeOH/CH₂Cl₂), потім препаративна ВЕРХ давали бажаний продукт, який перетворювали у відповідну HCl-сіль за допомогою HCl (4н в діоксані).

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,33 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H) і 1,75-1,48 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=1,7 хв., (M+1) 389,5.

Загальна схема 25



(a) 2-(метоксиметил)оксиран, метанол, 130 °C, мікрохвильове випромінювання; (b) LiOH, 130 °C, мікрохвильове випромінювання.

Одержання 1-[[[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]аміно]-3-метоксипропан-2-олу (610)

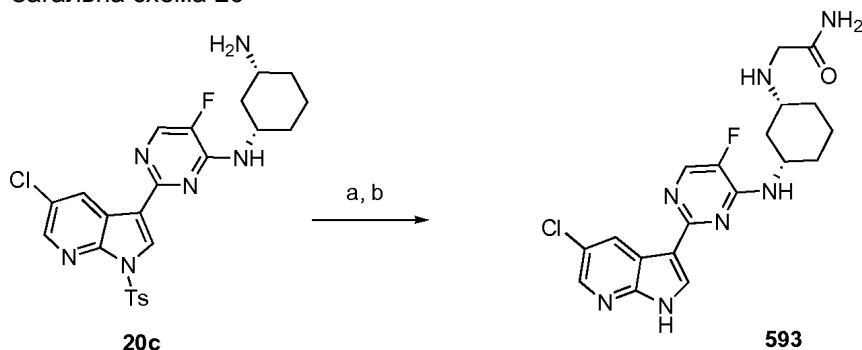
До розчину (1S, 3R)-N1-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну, 20c (50 мг, 0,09 ммоль), в метанолі (2 мл) додавали 2-(метоксиметил)оксиран (9,4 мг, 0,11 ммоль) і реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 140 °C протягом 10 хв. Додавали 1М водний LiOH (1,0 мл, 1,0 ммоль) і реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 130 °C протягом 10 хв.

Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % CH₃CN/H₂O з 0,1 % ТФО протягом 15 хвилин. Очищені фракції концентрували, знову розчиняли в MeOH і пропускали через колонку карбонат-PS, щоб одержати вільну основу бажаного продукту, 1-[[[(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексил]аміно]-3-метоксипропан-2-олу, 610.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,82 (дд, J=3,9, 8,2 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,23-3,07 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,44 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 1H) і 1,42-1,17 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=1,52 хв., (M+1) 449,42.

Загальна схема 26



(a) 2-бромацетамід, Na_2CO_3 , ДМФ, кімнатна температура; (b) LiOH , 130°C , мікрохвильове випромінювання.

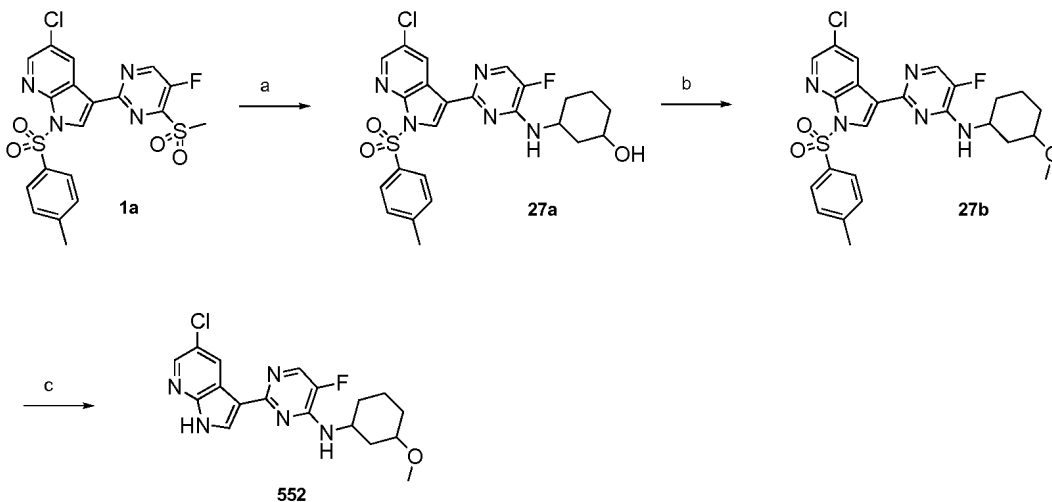
5 Одержання 2-[[1R, 3S)-3-[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексиламіно]ацетаміду (593)

До розчину (1S, 3R)-N1-[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну, 20с (0,050 г, 0,100 ммоль), в ДМФ (2 мл) додавали 2-бромацетамід (0,015 г, 0,100 ммоль) і Na_2CO_3 (0,021 г, 0,190 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 1М водний розчин гідроксиду літію (2,0 мл, 2,0 ммоль) і реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 130°C протягом 10 хв. Розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1 % ТФО протягом 15 хвилин. Очищені фракції концентрували, знову розчиняли в MeOH і пропускали через колонку карбонат-PS, щоб одержати вільну основу бажаного продукту, 2-[[1R, 3S)-3-[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексиламіно]ацетаміду, 593.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,40 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,15 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H) і 1,44-1,12 (м, 3H) м.ч.

20 РХ/МС RT=1,47 хв., (M+1) 418,21.

Загальна схема 27



(a) 3-аміноциклогексанол, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ, MW, 130°C ; (b) Ag_2O , CaSO_4 , CH_3I , кімнатна температура; (c) метоксид натрію, ТГФ.

25 Одержання (S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (27a)

До розчину 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфоніл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину, 1a (1,09 г, 2,34 ммоль), і 3-аміноциклогексанолу (0,32 г, 2,82 ммоль) в ТГФ додавали DIEA (0,60 г, 4,69 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 130°C в умовах мікрохвильового випромінювання протягом 10 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням 550 мг бажаного продукту, 27a.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,12-8,07 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 2H), 5,70 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,32 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,0-

1,95 (м, 2H), 1,70-1,45 (м, 4H).

Одержання 2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1S)-3-метоксициклогексил)піримідин-4-аміну (27b)

До суспензії метилйодиду (0,20 г, 0,41 ммоль) і 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-циклогексанолу, 27a (0,47 г, 2,04 ммоль), додавали оксид срібла (0,578 г, 4,07 ммоль) і сульфат кальцію (0,28 г, 2,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш фільтрували через целіт і одержаний фільтрат концентрували у вакуумі. Одержану сиру суміш очищали шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням 120 мг бажаного продукту, 27b.

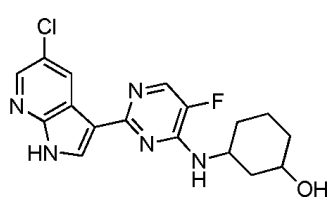
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,4 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13-8,06 (м, 3H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,00 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 2,25 (дд, J=3,4, 9,7 Гц, 1H), 2,00-1,84 (м, 3H), 1,75-1,60 (м, 3H), 1,60-1,50 (м, 1H).

Одержання 2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фтор-N-((1S)-3-метоксициклогексил)піримідин-4-аміну (552)

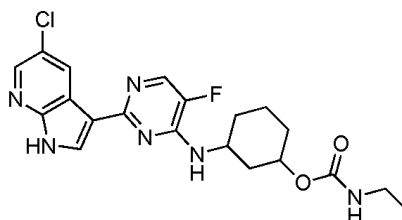
До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фтор-N-(3-метоксициклогексил)піримідин-4-аміну, 27b (0,08 г, 0,15 ммоль), в ТГФ додавали декілька крапель NaOMe. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. У реакційну суміш додавали етилацетат і насичений сольовий розчин. Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₃CN/H₂O і суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 23 мг бажаного продукту, 552.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35(д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25(д, J=5,4 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,53 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,65-1,4 (м, 3H), 1,38-1,25 (м, 1H)

PX/MC RT=2,22 хв., (M+1) 376,23.



524



608

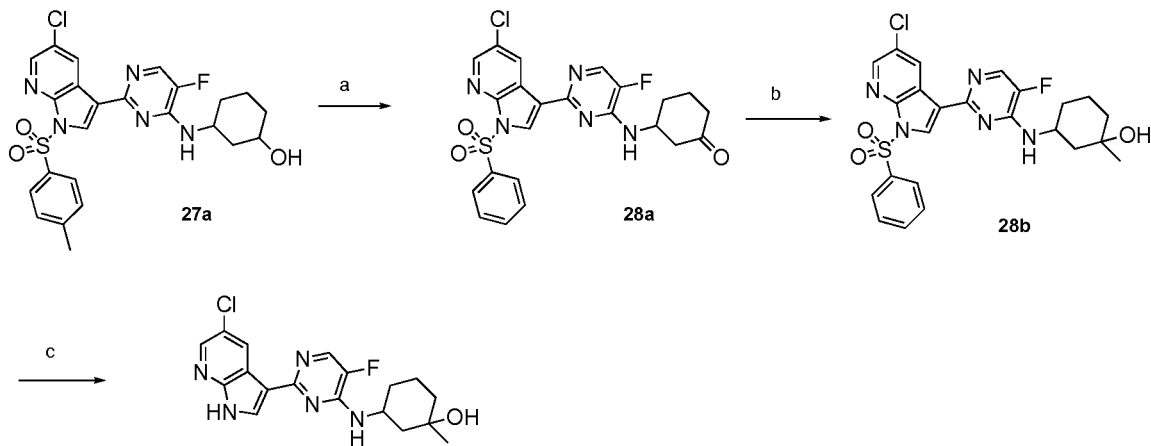
(3S)-3-(2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанол (524)

PX/MC RT=2,0 хв., (M+1) 362,48.

3-(2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексилетилкарбамат (608)

PX/MC RT=2,9 хв., (M+1) 433,4.

Загальна схема 28



571, 572

(a) періодинан Десс-Мартіна, CH₂Cl₂; b) CH₃MgBr, ТГФ; c) метоксид натрію, ТГФ.

Одержання 3-(2-(5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (28a)

До розчину 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанолу, 27а (0,54 г, 1,05 ммоль), в 20 мл CH_2Cl_2 додавали перйодинан Десс-Мартіна (0,62 г, 1,47 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (45 % етилацетат/гексани, градієнт) з одержанням 430 мг бажаного продукту.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,31 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 2H), 2,99 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 2,85 (дд, $J=4,7, 13,9$ Гц, 1H), 2,50-2,40 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H).

Одержання 3-(2-(5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (28b)

У холодний (0 °C) розчин 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанолу, 28а (0,47 г, 0,92 ммоль), в ТГФ (5 мл) додавали бромід метилмагнію (3,30 мл 1,4М розчину, 4,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і насиченим водним розчином NH_4Cl . Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукти очищали за допомогою хроматографії на силікагелі за допомогою DCM і метанолу, два продукти елюювали за допомогою 95 % DCM і 5 % метанолу без розділення. Два діастереомери обробляли у вигляді суміші без додаткового очищення.

РХ/МС (10-90 % 3/5 хв. (град./пробір) w/FA) показував 2 піки бажаних продуктів. Пік 1: час утримування = 4,04 хв. ($M+1$: 530,42); пік 2: час утримування = 4,18 хв. ($M+1$: 530,45).

Одержання (3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (571 і 572)

До розчину 3-(2-(5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу, 28b, в ТГФ додавали декілька крапель 25 %-го метоксиду натрію при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням двох діастереомерів.

Діастереомер 1-571:

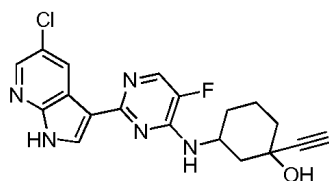
^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=5,6, 9,9$ Гц, 1H), 4,85 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 3H), 1,86-1,6 (м, 4H), 1,40-1,3 (м, 2H), 1,3 (с, 3H)

РХ/МС RT=2,39 хв., ($M+1$) 376,42.

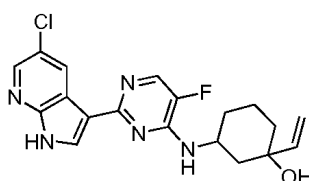
Діастереомер 2-572:

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,258 (дд, $J=5,6, 9,5$ Гц, 1H), 4,6 (с, 1H), 2,00-1,50 (м, 9H), 1,30 (с, 3H).

РХ/МС RT=1,97 хв., ($M+1$) 376,41.



617, 618



627, 628

3-(2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-етинілциклогексанол (617 і 618)

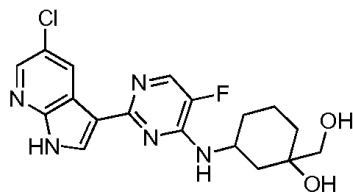
Діастереомер 1-617: РХ/МС RT=3,6 хв., ($M+1$) 386,4.

Діастереомер 2-618: РХ/МС RT=3,2 хв., ($M+1$) 386,3.

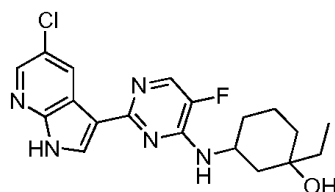
3-(2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-вінілциклогексанол (627 і 628)

Діастереомер 1-627: РХ/МС RT=4,0 хв., ($M+1$) 388,4.

Діастереомер 2-628: РХ/МС RT=3,7 хв., ($M+1$) 388,4.



646



626

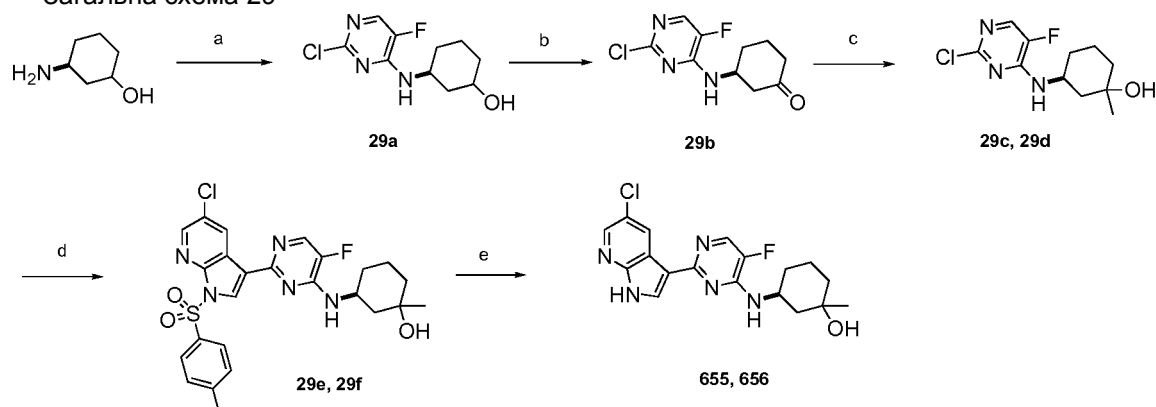
3-(2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(гідроксиметил)циклогексанол (646)

PX/MC RT=3,4 хв., (M+1) 392,4.

5 3-(2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-етилциклогексанол (626)

PX/MC RT=4,1 хв., (M+1) 390,4.

Загальна схема 29



10 Одержання (3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (29а)

Вихідний рацемічний спирт, (3*S*)-3-аміноциклогексанол, одержували згідно зі способом, описаним Bernardelli P., Bladon M., Lorthiois E., Manage A., Vergne F. i Wrigglesworth R., Tetrahedron Asymmetry 2004, 15, 1451-1455.

15 (3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанол одержували згідно зі способом, описаним для одержання сполуки 16а, використовуючи (3*S*)-3-аміноциклогексанол, що давало бажаний продукт, 29а, у вигляді твердої речовини.

Одержання (S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (29b)

20 У 700 мл розчину в DCM 7,9 г (32,16 ммоль) (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанолу, 29а (7,90 г, 32,16 ммоль), в CH₂Cl₂ (700 мл) додавали реактив Десс-Мартіна (17,73 г, 41,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин доти, поки аналіз ТШХ не показував, що реакція завершувалася. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і одержаний фільтрат промивали 200 мл насиченого водного розчину NaHCO₃ і 200 мл насиченого сольового розчину. Органічну фазу сушили MgSO₄, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (50 % EtOAc/гексани) з одержанням 7,3 г бажаного продукту, 29b (93 %-й вихід).

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, CDCl₃) δ 7,96-7,93 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 2,87 (дд, J=4,8, 14,0 Гц, 1H), 2,51-2,23 (м, 4H), 2,12-2,02 (м, 1H).

PX/MC RT=2,97 хв., (M+1) 244,26.

30 Одержання (3*S*)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (29с, 29d)

35 До розчину (3*S*)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанолу (1,83 г, 7,49 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали бромід метилмагнію (21,4 мл 1,4М розчину, 29,96 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. У реакційну суміш додавали насичений водний розчин NH₄Cl і EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Дві плями розділяли шляхом хроматографії на силікагелі (колонка з 120 г силікагелю).

Фракція 1 (29с): ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=0,5 Гц, 1H), 4,47 (кв, J=3,8 Гц, 1H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,82-1,77 (м, 1H), 1,69 (дд, J=4,2, 14,0 Гц, 2H) і 1,56-1,48 (м, 4H) м.ч.

40 PX/MC RT=3,43 хв., (M+1) 260,3.

Фракція 2 (29d): ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,95 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 2,17 (с, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,71 (дд, $J=3,1, 5,6$ Гц, 2H), 1,39-1,25 (м, 4H) і 1,19-1,05 (м, 1H) м.ч.

РХ/МС RT=3,10 хв., (M+1) 260,29.

5 Одержання (3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (29e, 29f)

10 Дегазували за допомогою азоту розчин 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (1,46 г, 3,37 ммоль), (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-1-метилциклогексанолу, 29с (0,72 г, 2,81 ммоль), і Na_2CO_3 (4,21 мл 2М розчину, 8,433 ммоль) в диметоксигетані (15 мл) протягом 30 хв. У реакційну суміш додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,16 г, 0,14 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 130°C в апараті Q-tube протягом 45 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через шар з 1 см силікагелю і 2 см целіту. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням бажаного продукту, 29е (63 %-й вихід).

15 ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,04 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,58 (т, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,39 (с, 1H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,86 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 1,72-1,56 (м, 5H), 1,36 (д, $J=3,8$ Гц, 3H) і 1,30-1,26 (м, 1H) м.ч.

РХ/МС RT=4,62 хв., (M+1) 530,4.

20 Діастереомер, 29f, одержували відповідно до того ж способу, що і для одержання 29е, замінюючи 29d як вихідний продукт в реакції конденсації Сузукі.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,89 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,89 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,55 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (т, $J=1,8$ Гц, 2H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,77 (т, $J=3,3$ Гц, 2H), 1,46-1,33 (м, 5H) і 1,29-1,15 (м, 1H) м.ч.

РХ/МС RT=4,36 хв., (M+1) 530,3.

Одержання (3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (655, 656)

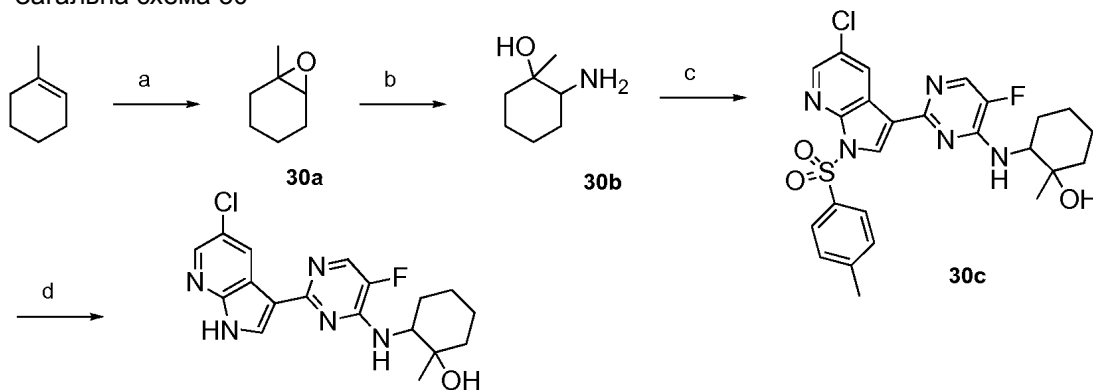
30 До розчину (3S)-3-[[2-(5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанолу, 29f (2,85 г, 5,38 ммоль), в ТГФ (200 мл) додавали 1,5 мл 25 % мас./мас. розчину метоксиду натрію при кімнатній температурі. Реакційну суміш відразу подавали на аналіз РХ/МС. Аналіз РХ/МС показував, що реакція завершувалася. Реакційну суміш розбавляли 200 мл EtOAc і органічну фазу двічі промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і потім двічі насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (80 г силікагелю, 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням 1,7 г бажаного продукту. Одержаний продукт розчиняли в 70 мл ТГФ, до нього додавали 1,8 мл 5М HCl/IPA . Одержану суспензію перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 1,7 г бажаного продукту, 655, у вигляді HCl -солі.

40 ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9,54 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,81 (дд, $J=4,5, 14,9$ Гц, 1H) і 1,68-1,57 (м, 6H) м.ч.

РХ/МС RT=4,01 хв., (M+1) 376,4.

Відповідний діастереомер, 656, може бути одержаний таким же чином.

45 Загальна схема 30



562, 563

(a) мСРВА, CH_2Cl_2 ; (b) NH_4OH , вода, 50°C , 72 години; (c) 5-хлор-3-(5-фтор-4-

(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ ДМФ, 90 °С, 17 годин;
(d) 1н LiOH, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120 °С, 10 хв.

Одержання 1-метил-7-оксабіцикло[4,1,0]гептану (30а)

У холодний (0 °С) розчин 1-метилциклогексену (3,0 г, 31,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) додавали mCPBA (8,4 г, 48,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO_3 і екстрагували за допомогою ефіру. Органічну фазу знову промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді масла, яке використовували без додаткового очищення.

Одержання 2-аміно-1-метилциклогексанолу (30b)

До розчину 1-метил-7-оксабіцикло[4,1,0]гептану, 30а (1,0 г, 7,1 ммоль), у воді додавали гідроксид амонію (6,0 мл, 154,1 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 48 годин. Суміш розбавляли водою, екстрагували за допомогою EtOAc і потім двічі 20 % MeOH/ CHCl_3 . Органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі, щоб одержати бажаний продукт, 30b, у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 2,44 (дд, $J=3,4$, 10,8 Гц, 1H), 1,64-1,45 (м, 4H), 1,28-1,01 (м, 4H) і 0,97 (с, 3H) м.ч.

Одержання 2-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (30с)

До розчину 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(*p*-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридину, 1а (0,97 г, 2,09 ммоль), і 2-аміно-1-метилциклогексанолу, 30b (0,40 г, 3,13 ммоль), в ДМФ (10 мл) додавали $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,73 мл, 4,17 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 90 °С протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли насиченим водним розчином NaCl. Водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Органічні фази двічі промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/гексани, вводиться разом з CH_2Cl_2) з одержанням бажаного продукту, 30с, у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 9,00 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,49 (дд, $J=2,4$, 10,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,21 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,78-1,50 (м, 6H), 1,34 (м, 2H) і 1,15 (с, 3H).

РХ/МС RT=4,1 хв., (M+1) 530,6.

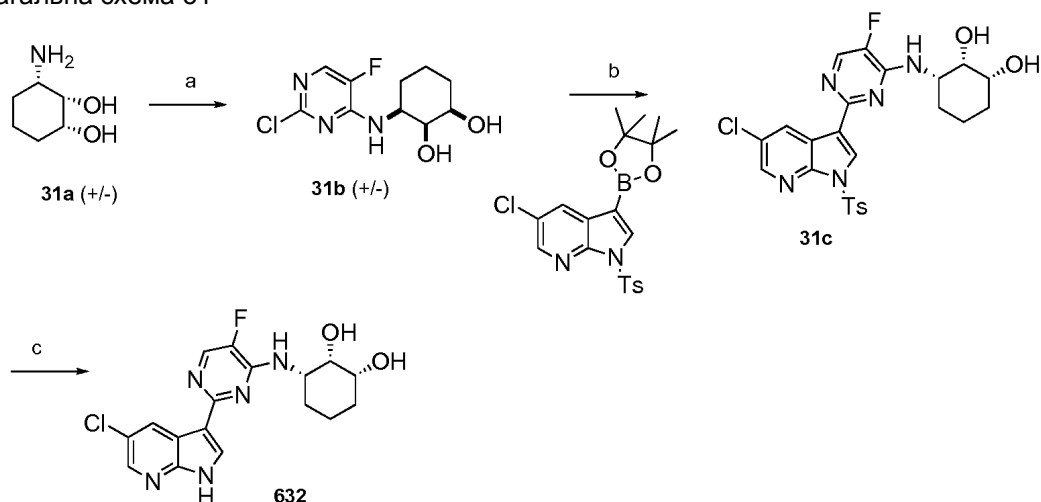
Одержання 2-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанолу (562 і 563)

До розчину 2-[[2-[5-хлор-1-(*p*-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанолу, 30с (0,41 г, 0,77 ммоль), в ТГФ додавали 1М розчин LiOH. Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при 120 °С протягом 5 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою, два рази екстрагували за допомогою EtOAc і потім двічі сумішшю 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-20 % MeOH: CH_2Cl_2) з одержанням твердого продукту білого кольору у вигляді суміші транс-енантіомерів. Два транс-енантіомери розділяли за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з одержанням сполук 562 і 563.

Енантіомер 1 563: ^1H -ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,92 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,31 (дд, $J=5,9$, 8,6 Гц, 1H), 1,89-1,35 (м, 8H) і 1,17 (с, 3H).

РХ/МС RT=2,5 хв., (M+1) 376,4.

Загальна схема 31



(a) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, ацетонітрил/ізопропанол, кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 1,5 години; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , ацетонітрил, 120 °C мікрохвильове випромінювання, 15 хв.; (c) TBAF, ТГФ.

Одержання (1R, 2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексан-1,2-діолу (31b)

Вихідний рацемічний діол, 31a, (1R, 2S, 3S)-3-аміноциклогексан-1,2-діол, одержували згідно зі способом, описаним в Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 і 3762, Davies, et al. До розчину рацемічного діолу, 31a (0,66 г, 5,00 ммоль), в ацетонітрилі (5 мл) і ізопропанолі (5 мл) додавали 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (0,84 г, 5,03 ммоль) і Pr_2NEt (3,25 г, 4,38 мл, 25,20 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 100 °C протягом 90 хвилин і потім концентрували досуха. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (40-100 % EtOAc/гексан) з одержанням рацемату, який потім очищали розділенням за допомогою хіральної ВЕРХ з одержанням сполуки 31b (0,26 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 7,80 (с, 1H), 4,60 (с, 6H), 4,10 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,20 (с, 1H), 3,15 (с, 2H), 1,50-1,70 (м, 5H), 1,20 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,8 хв., (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

Одержання (1R, 2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу (31c)

У знекиснений розчин 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піроло[2,3-b]піридин (0,22 г, 0,51 ммоль) і (1R, 2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу, 31b (0,08 г, 0,24 ммоль), в ацетонітрилі (6 мл) додавали 2M розчин карбонату натрію (0,45 мл 2M розчину, 0,894 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34,5 мг, 0,030 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 120 °C протягом 15 хвилин в умовах мікрохвильового випромінювання. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і фільтрували через флорисил. Розчин концентрували з одержанням сирого продукту і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (від DCM до 20 % MeOH/DCM) з одержанням сполуки 31c (0,11 г) у вигляді твердого продукту рожевого кольору.

PX/MC RT=3,8 хв., (M+1) 532,2, (M-1) 530,2.

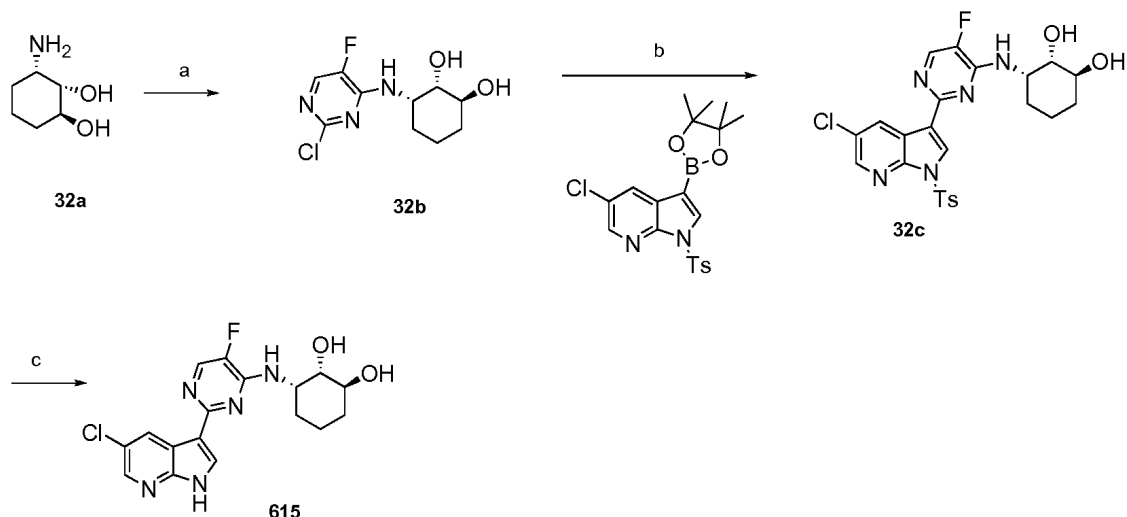
Одержання (1R, 2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу (632)

До розчину (1R, 2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу, 31c (0,11 г, 0,21 ммоль), в ТГФ додавали TBAF (0,23 г, 0,84 ммоль). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі 1 годину, гасили 1N HCl (1 мл) і очищали за допомогою оберненофазової хроматографії (5-70 % $\text{MeCN/H}_2\text{O}$ з 0,1 % ТФО). Продукт знесолювали на бікарбонатному картриджі SPE, концентрували досуха і потім розтирали в MeOH з одержанням 18 мг сполуки 632.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 8,42 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 1,75 (м, 5H), 1,50 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=3,0 хв., (M+1) 378,2, (M-1) 376,0.

Загальна схема 32



(а) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, ацетонітрил, ізопропанол, кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 1,5 години; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин, Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, ацетонітрил, 120 °C мікрохвильове випромінювання, 15 хв.; (с) TBAF, ТГФ.

Одержання (1S, 2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексан-1,2-діолу (32b)

Вихідний рацемічний діол, 32a, (1S, 2S, 3S)-3-аміноциклогексан-1,2-діол, одержували згідно зі способом, описаним в Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 і 3762, Davies, et al.

Згідно зі способом, описаним для сполуки 632, за винятком того, що використовували рацемат діолу 32a (0,07 г, 0,53 ммоль), одержували сполуку 32b (0,03 г, 0,11 ммоль) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 7,90 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,62 (с, 1H), 1,40-1,80 (м, 6H), 0,85 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,7 хв., (M+1) 262,0.

Одержання (1S, 2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу (32c)

Згідно зі способом, описаним для сполуки 31с, за винятком того, що використовували сполуку 32b (0,03 г, 0,11 ммоль), одержували сполуку 32c (0,06 г, 0,11 ммоль).

PX/MC RT=3,9 хв., (M+1) 532,2, (M-1) 530,3.

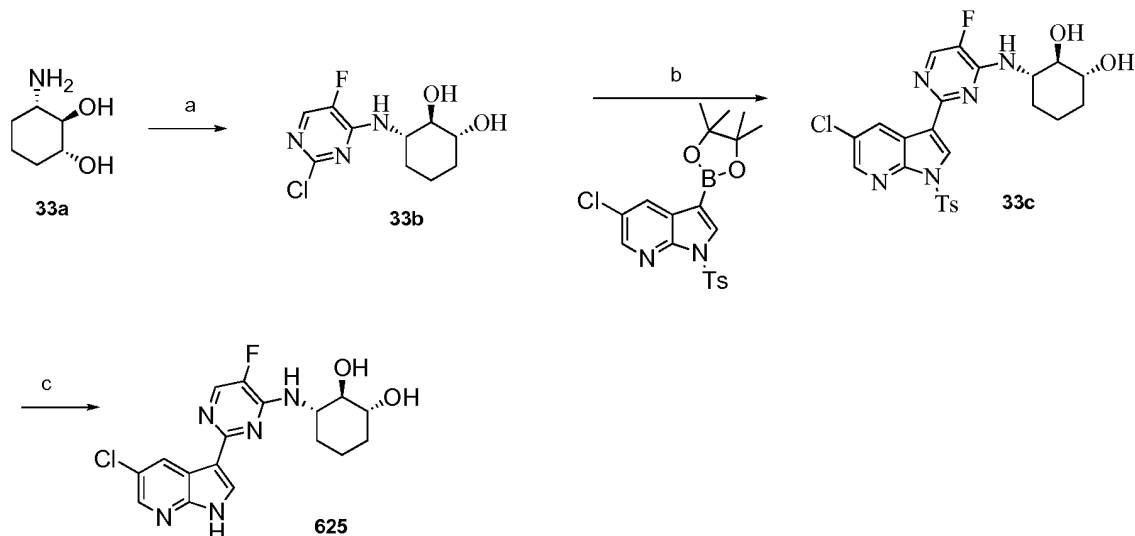
Одержання (1S, 2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу (615)

Згідно зі способом, описаним для сполуки 624, за винятком того, що використовували сполуку 32c (0,06 г, 0,11 ммоль), одержували сполуку 615 (0,015 г, 0,035 ммоль) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,00 (ушир.с, 2H), 0,60-0,90 (м, 4H), 0,50 (м, 2H) м.ч.

PX/MC RT=3,7 хв., (M+1) 378,3, (M-1) 376,3.

Загальна схема 33



(а) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, ацетонітрил, ізопропанол, кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 1,5 години; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин, Pd(PPh₃)₄, 2М Na₂CO₃, ацетонітрил, 120 °С мікрохвильове випромінювання, 15 хв.; (с) TBAF, ТГФ.

Одержання (1R, 2R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексан-1,2-діолу (33b)

Вихідний рацемічний діол, 33а, (1R, 2R, 3S)-3-аміноциклогексан-1,2-діол, одержували згідно зі способом, описаним в Org. Lett. (2009) 6, 1333, Davies, et al.

Згідно зі способом, описаним для сполуки 632, за винятком того, що використовували рацемат діолу 33а (0,13 г, 1,01 ммоль), одержували сполуку 33b (0,14 г, 0,53 ммоль) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 7,90 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,70-3,80 (м, 0,6 H), 1,95 (ушир.с, 2,5 H), 1,70 (м, 1,6 H), 1,30-1,60 (м, 5,4 H) м.ч.; ¹³C-АПТ-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 148,6, 145,2, 140,0, 139,8, 78,9, 75,2, 55,4, 49,15 (м, MeOH-d₄), 33,9, 31,9, 22,4 м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

Одержання (1R, 2R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу (33с)

Згідно зі способом, описаним для сполуки 31с, за винятком того, що використовували сполуку 33b (0,07 г, 0,26 ммоль), одержували сполуку 33с (0,008 г, 0,015 ммоль). DME використовували як розчинник, не ацетонітрил. PX/MC RT=4,2 хв., (M+1) 532,3, (M-1) 530,3.

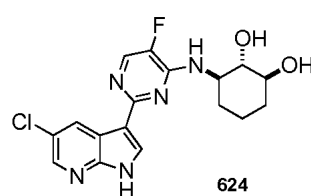
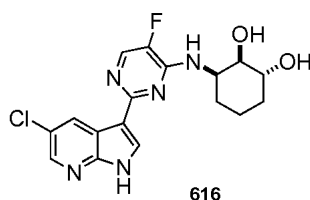
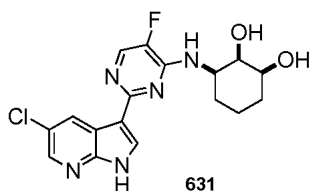
Одержання (1R, 2R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексан-1,2-діолу (625)

Згідно зі способом, описаним для сполуки 624, за винятком того, що використовували сполуку 33с (0,008 г, 0,015 ммоль), одержували сполуку 625 (0,005 г, 0,012 ммоль).

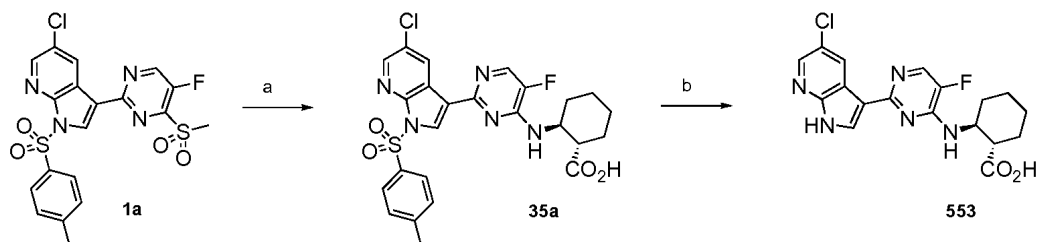
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 8,80 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,58 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+1) 378,2, (M-1) 376,2.

Наступні сполуки, 631, 616 і 624, являють собою енантіомери 632, 615 і 625 і можуть бути одержані шляхом виділення за допомогою хіральної препаративної хроматографії ВЕРХ з їх відповідних енантімерних сумішей.



Загальна схема 35



(a) (1S, 2S)-2-аміноциклогексанкарбонова кислота, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Na_2CO_3 , ТГФ/ CH_3CN (3:1), 135 °С, мікрохвильове випромінювання; (b) 1н LiOH , ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120 °С; (c) 4н HCl -діоксан, EtOH , 70 °С.

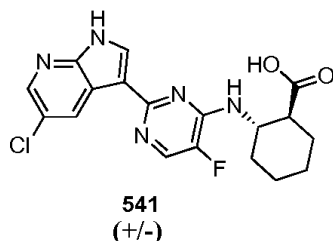
Одержання (1S, 2S)-2-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти (553)

Суміш 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфонілпіримідин-2-іл)-1-(*p*-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридину, 1a (0,49 г, 1,05 ммоль), (1S, 2S)-2-аміноциклогексанкарбонової кислоти (0,30 г, 2,10 ммоль), свіжоосажденного Na_2CO_3 (0,22 г, 2,10 ммоль) і $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,37 мл, 2,10 ммоль) в ТГФ (10 мл) і CH_3CN (2 мл) нагрівали в герметично закритій посудині при 130 °С протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового випромінювання. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 1н розчин LiOH (3,1 мл, 3,1 ммоль) і суміш перемішували при температурі 120 °С протягом 10 хвилин в умовах мікрохвильового випромінювання. Суміш підкисляли за допомогою 1н HCl до встановлення рН 2 при енергійному перемішуванні. Утворений новий твердий продукт збирали шляхом вакуумної фільтрації. Твердий продукт промивали невеликою кількістю води і EtOAc . Твердий продукт сушили у вакуумі з одержанням бажаної сполуки.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,71-1,29 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,0 хв., (M+H) 390,4.

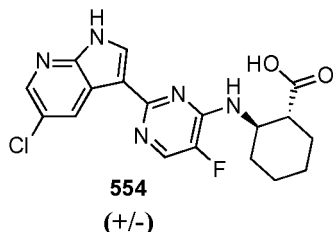
Інші аналоги, які можуть бути одержані тим же способом, яким одержана сполука 553, описані нижче:



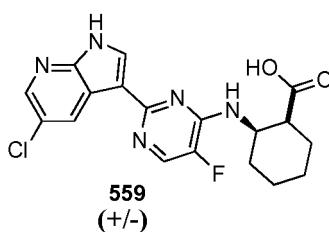
541
(+/-)

Транс-2-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонова кислота (541)

PX/MC RT=2,4 хв., (M+H) 390,5.



554
(+/-)



559
(+/-)

(1R, 2R)-2-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонова кислота (554)

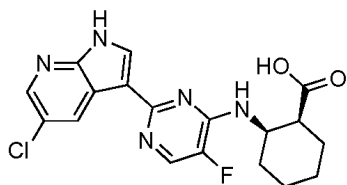
^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,77 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H) і 1,74-1,36 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=2,3 хв., (M+H) 390,4.

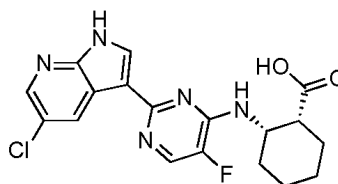
Цис-2-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонова кислота (559)

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,24 (д, $J=5,1$ Гц, 1H),

4,70-4,62 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,14-1,80 (м, 4H) і 1,68-1,54 (м, 3H) м.ч.
PX/MC RT=2,3 хв., (M+H) 389,8.



579



578

(1S, 2R)-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонова кислота (579)

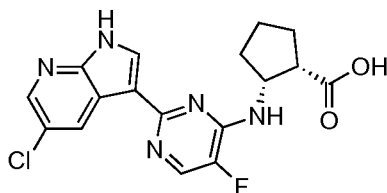
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,52 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,5 Гц, 2H), 8,30 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 3H) і 1,51 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,9 хв., (M+H) 390,4.

(1R, 2S)-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонова кислота (578)

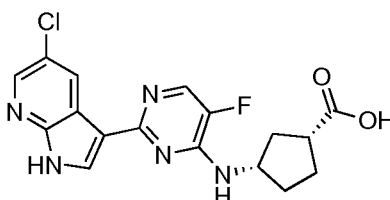
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,51 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 8,29 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,79 (м, 3H) і 1,51 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,8 хв., (M+H) 390,4.



558

(+/-)



566

Цис-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклопентанкарбонова кислота (558)

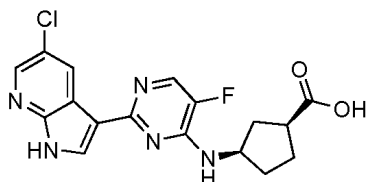
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,98 (дд, *J*=7,2 Гц, 1H), 2,27-2,03 (м, 5H) і 1,86-1,76 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,5 хв., (M+H) 376,2.

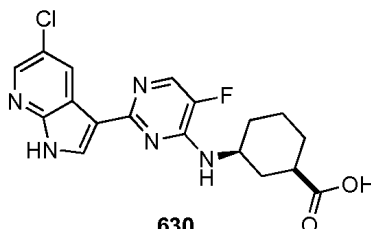
(1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклопентанкарбонова кислота (566)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,42 (с, 1H), 8,72 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,29 (м, 2H), 8,22 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 2,87 (дд, *J*=8,4, 25,0 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 3H) і 1,81-1,70 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,3 хв., (M+H) 376,4.



565



630

(1S, 3R)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклопентанкарбонова кислота (565)

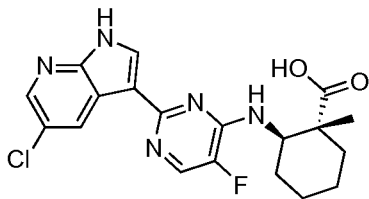
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 8,26 (д, *J*=4,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 1H), 2,87 (квін, *J*=8,3 Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 3H) і 1,82-1,70 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,4 хв., (M+H) 376,4.

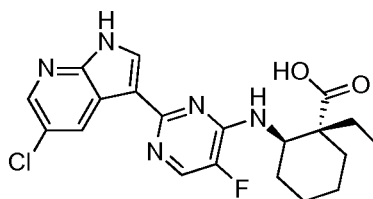
(1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонова кислота (630)

Сполуку 630 одержували в такий же спосіб, виходячи з проміжної сполуки 18с, шляхом видалення захисної Cbz-групи і взаємодії з проміжною сполукою 1а, з наступним видаленням тозильної захисної групи.

PX/MC RT=3,2 хв., (M+H) 390,4, (M-H) 388,1.



582
(+ / -)



585, 586
(+ / -)

5

Транс-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбонова кислота (582)

¹H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32-8,28 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 2,26 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 3H), 1,36 (м, 2H) і 1,24 (с, 3H) м.ч.

10

PX/MC RT=3,2 хв., (M+H) 404,4.

Рацемічна транс-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-етилциклогексанкарбонова кислота (586)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93 (с, 1H), 8,85 (м, 2H), 8,93-8,87 (м, 1H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 2H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 2H), 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 3,37 (дд, J=3,3 Гц, 1,6, 2H), 3,33 (ддт, J=6,6, 3,3, 1,6 Гц, 1H), 2,11 (дд, J=8,0, 5,8 Гц, 2H), 1,80 (тдд, J=21,2, 18,9, 11,6 Гц, 8H), 1,63-1,54 (м, 3H), 0,86 (кв, J=7,4 Гц, 4H) м.ч.

15

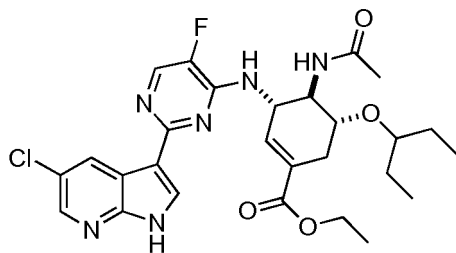
PX/MC RT=2,9 хв., (M+H) 418,4.

Рацемічна цис-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-етилциклогексанкарбонова кислота (585)

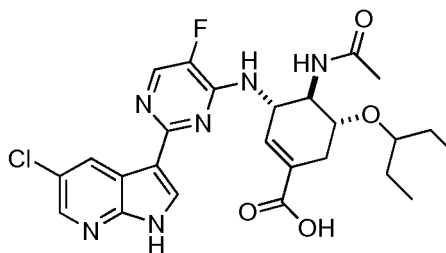
20

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,80-8,76 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 4,49-4,42 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,98-1,36 (м, 12H), 0,94 (дд, J=11,3, 3,8 Гц, 3H) м.ч.

PX/MC RT=3,2 хв., (M+H) 418,4.



670



671

25

(3S, 4R, 5R)-етил-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-4-етанамідо-5-(пентан-3-ілокси)циклогекс-1-енкарбоксилат (670)

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,59-1,51 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) і 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.

30

PX/MC RT=3,6 хв., (M+1) 559,4.

(3S, 4R, 5R)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-4-етанамідо-5-(пентан-3-ілокси)циклогекс-1-енкарбонова кислота (671)

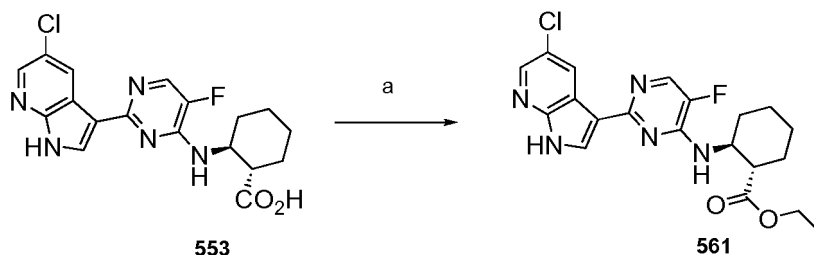
35

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,25 (дд, J=7,6, 10,1 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,59 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) і 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.

PX/MC RT=3,1 хв., (M+1) 531,4.

40

Загальна схема 36



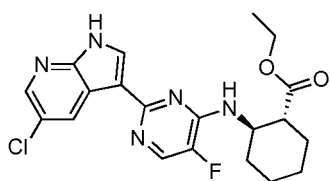
(1S, 2S)-етил-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксилат (561)

У перемішувану суспензію (1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[5,4-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексан-1-карбонової кислоти, 553 (0,090 г, 0,231 ммоль), у етанолі (1,5 мл) при кімнатній температурі додавали HCl (0,577 мл 4М розчину, 2,309 ммоль). Розчин нагрівали до температури 50°C. Через 6 годин суміш підлюговували за допомогою 1N NaOH, додавали насичений сольовий розчин і водний шар двічі екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄ і фільтрували через короткий шар із силікагелю і концентрували у вакуумі, щоб одержати бажаний продукт.

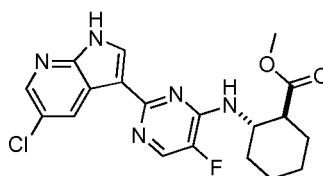
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,89-1,32 (м, 7H) і 1,00 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,7 хв., (M+H) 418,4.

Наступні сполуки також можуть бути одержані таким же способом, який представлений на схемі 36:



560



575

(1R, 2R)-етил-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксилат (560)

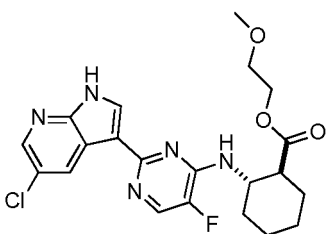
¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 2H), 8,00 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,89-1,35 (м, 7H) і 1,04-0,99 (м, 3H) м.ч.

PX/MC RT=3,2 хв., (M+H) 418,5.

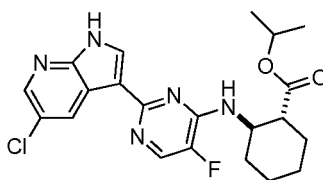
(1S, 2S)-метил-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксилат (575)

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 3H) і 1,31-1,23 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=3,1 хв., (M+H) 404,4.



574



568

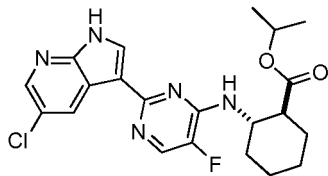
(1S, 2S)-2-метоксіетил-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксилат (574)

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,62-1,40 (м, 3H) і 1,27 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=3,0 хв., (M+H) 448,4.

(1R, 2R)-ізопропіл-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксилат (568)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,72 (квін, J=6,2 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H) і 0,93 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.ч.
PX/MC RT=3,08 хв., (M+H) 432,46.



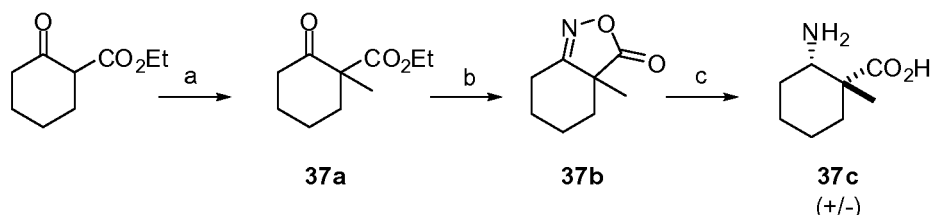
569

(1S, 2S)-ізопропіл-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксилат (569)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,57 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 4H), 4,75 (тд, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H), 1,32-1,24 (м, 1H) і 0,94 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.ч.
PX/MC RT=2,7 хв., (M+H) 432,5.

Загальна схема 37

Одержання цис-2-аміно-1-метилциклогексанкарбонової кислоти (37с)



(a) NaH, йодметан, ДМФ; (b) NH₂OH/HCl, піридин, EtOH; (c) Al(Hg), ТГФ/Н₂О (4:1).

Одержання етил-1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилату (37а)

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом, описаним у Tetrahedron Letters (2005) 46, 681-685 і JCS, Perkin Trans 1(2000) 3277-3289.

Гідрид натрію (1,48 г, 37,14 ммоль, 60 % в маслі) двічі промивали гексаном для видалення масла і суспендували в ДМФ (57 мл) при температурі 0°C. Потім протягом не менше 5 хвилин додавали етил-2-оксоциклогексанкарбоксилат (5,40 мл, 33,76 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин і протягом 10 хвилин додавали MeI (2,21 мл, 35,45 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і через 30 хвилин розбавляли EtOAc (150 мл) і гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Шари розділяли і водний шар екстрагували ще два рази EtOAc (2×100 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (2×) сушили над MgSO₄, фільтрували через силікагель і концентрували, щоб одержати бажаний продукт (37а).

Одержання 3а-метил-4,5,6,7-тетрагідробензо[с]ізоксазол-3(3аН)-ону (37b)

У суміш етил-1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилату, 37а (2,05 г, 11,10 ммоль), у EtOH (20 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (0,97 г, 13,96 ммоль) і піридин (0,99 мл, 12,20 ммоль). Суміш нагрівали при 65°C протягом ночі. Розчин концентрували у вакуумі і сирий матеріал розподіляли між водою і EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc ще два рази. Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-35 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 37b.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,72-2,65 (м, 1H), 2,29 (тд, J=13,3, 6,3 Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,54-1,42 (м, 1H) і 1,40 (с, 3H) м.ч.

Одержання транс-2-аміно-1-метилциклогексанкарбонової кислоти (37с)

До розчину 3а-метил-4,5,6,7-тетрагідр-2,1-бензоксазол-3-ону, 37b (0,075 г, 0,490 ммоль), у ТГФ-Н₂О (2,5 мл суміші 4:1) при кімнатній температурі додавали свіжоодержану амальгаму Al(Hg). Алюміній амальгамували шляхом занурення невеликих смужок алюмінієвої фольги в 2 %-й розчин HgCl₂, промиванням водою і EtOH. Через 1 годину додавали ще 65 мг Al(Hg) і суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Густу емульсію сірого кольору, що утворювалася, фільтрували через целіт і промивали водою і ТГФ. Прозорий розчин концентрували у вакуумі, промивали метанолом і ТГФ для видалення залишкової води і

концентрували у вакуумі, щоб одержати бажаний продукт у вигляді склоподібної твердої речовини як суміш транс- і цис-ізомерів (~9:1), із транс-ізомером як переважним ізомером. Продукт був досить чистим для використання в наступній реакції.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 2,91 (дд, J=3,9, 11,9 Гц, 1H), 2,25 (дд, J=1,9, 13,4 Гц, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,53 (м, 3H), 1,47-1,32 (м, 2H), 1,21 (с, 3H) і 1,09-0,99 (м, 1H) м.ч.

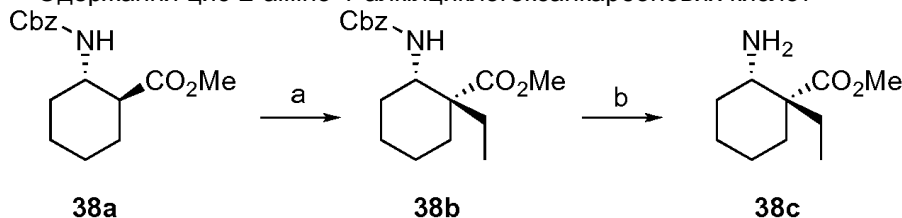
FIA (M+H) 158,1, (M-H) 156,2.

Одержання 2-аміно-1-етилциклогексанкарбонової кислоти

Зазначену сполуку одержували способами, описаними вище, у вигляді нероздільної суміші цис- і транс-ізомерів (70:30) і використовували без додаткового очищення.

Загальна схема 38

Одержання цис-2-аміно-1-алкілциклогексанкарбонових кислот



(a) LDA, йодетан, ТГФ; (b) H₂, Pd/C, MeOH.

Альтернативна схема одержання цис-2-аміно-1-алкілциклогексанкарбонової кислоти показана в прикладах вище. Спосіб описаний у (a) Nemoto T.; Fukuyama T.; Yamamoto E.; Tamura S.; Fukuda T.; Matsumoto T.; Akimoto Y.; Hamada Y. Org. Lett. 2007, 9 (5), 927-930; (b) Seebach D.; Estermann H. Tetrahedron Lett. 1987, 28 (27), 3103-3106.

(1R, 2S)-метил-2-(бензилоксикарбоніламіно)-1-етилциклогексанкарбоксилат (38b)

У холодний (-78°C) розчин N-ізопропілпропан-2-аміну (0,77 мл, 5,49 ммоль) у ТГФ (7 мл) додавали по краплях н-бутиллітії (3,43 мл 1,6М розчину, 5,49 ммоль). Суміш перемішували при температурі -78°C протягом 10 хвилин. Потім протягом не менше 3 хвилин додавали розчин метил-(1S, 2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)циклогексанкарбоксилату, 38a (0,40 г, 1,37 ммоль), у ТГФ (2,5 мл). Через 15 хвилин суміш злегка нагрівали (-40°C) протягом 15 хвилин і знову охолоджували до -78°C протягом ще 10 хвилин. Потім протягом 3-5 хвилин додавали по краплях йодетан (0,86 г, 0,44 мл, 5,49 ммоль). Реакційну суміш витримували при температурі -78°C протягом 2 годин і залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили 5 мл насиченого водного розчину NH₄Cl, екстрагували за допомогою EtOAc (3×), ретельно промивали 1н HCl і насиченим сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (SiO₂, 0-20 % EA/гексан, повільне градієнтне елюювання) давала 275 мг (63 %-й вихід) бажаного продукту (38b). Аналіз ЯМР показував діастереомерне співвідношення більше ніж 10 до 1 (цис до транс).

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 7,35-7,28 (м, 5H), 6,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,07 (дд, J=12,5, 16,6 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,59 (тд, J=10,0, 4,6 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,76-1,29 (м, 9H) і 0,83 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.ч.

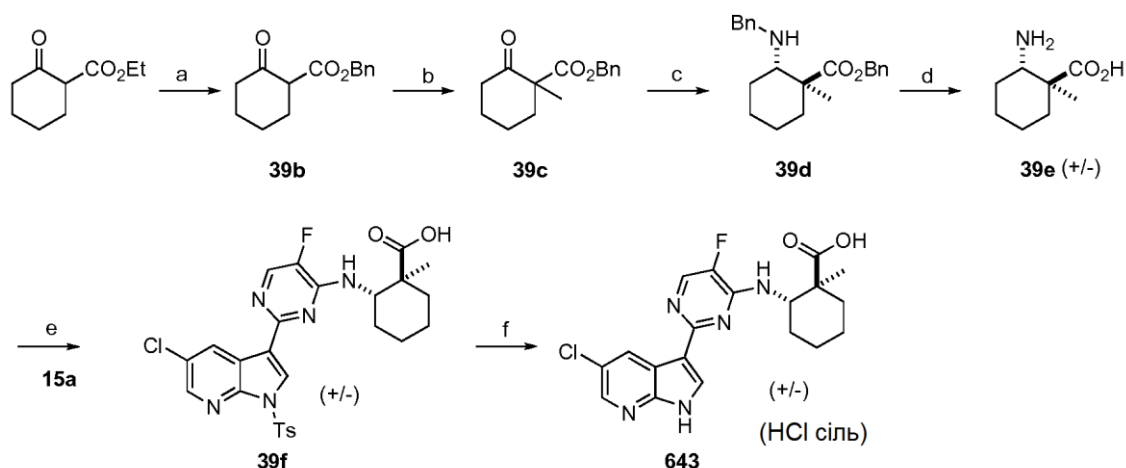
(1R, 2S)-метил-2-аміно-1-етилциклогексанкарбоксилат (38c)

Розчин метил-(1R, 2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-1-етилциклогексанкарбоксилату, 38b (0,27 г, 0,85 ммоль), у MeOH (7,5 мл) продували азотом і додавали каталітичну кількість Pd (5 % Pd-на-вуглеці). Розчин поміщали в атмосферу H₂ і перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину суспензію в розчині MeOH фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі, щоб одержати бажаний продукт (138 мг, 88 %-й вихід). Продукт розбавляли ацетонітрилом і концентрували для видалення залишків метанолу.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 3,69 (с, 3H), 2,71 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,71-1,27 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,56-1,27 (м, 5H) і 0,85 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.ч.

Загальна схема 39

Одержання транс-2-аміно-1-алкілциклогексанкарбонових кислот



(a) бензиловий спирт, толуол, сита розміром 4 ангстрєми, кип'ятіння зі зворотним холодильником; (b) NaH, MeI, ДМФ; (c) бензиламін, TiCl₄, CH₂Cl₂, потім NaCNBH₃, MeOH, 0°C; (d) H₂, Pd/C, MeOH; (e) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин, Na₂CO₃, ТГФ/CH₃CN, мікрохвильове випромінювання, 135°C; (f) HCl, CH₃CN, діоксан, 80°C.

Загальний спосіб синтезу транс-2-аміно-1-алкілциклогексанкарбонових кислот показаний на схемі вище.

Бензил-2-оксоциклогексанкарбоксилат (39b)

Дану сполуку одержували згідно зі способом, описаним у літературі: Matsuo, J. et al. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 1906-1910.

Бензил-1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилат (39c)

Дану сполуку одержували згідно зі способами, описаними в літературі: (a) Hayashi Y.; Shoji M.; Kishida S. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 681-685; (b) Winfield C. J.; Al-Mahrizy Z.; Gravestock M.; Bugg T. D. H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 3277.

Транс-бензил-2-(бензиламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилат (39d) (рацемічний транс)

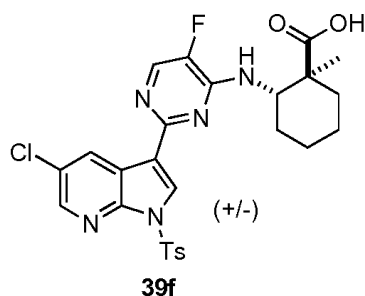
До розчину бензил-1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилату, 39c (0,50 г, 2,03 ммоль), і бензиламіну (0,61 г, 0,63 мл, 5,75 ммоль) у дихлорметані (10,0 мл) додавали по краплях TiCl₄ (1,93 мл 1М розчину, 1,93 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 0°C і протягом 3 хвилин додавали по краплях розчин NaBH₃CN (0,21 г, 3,34 ммоль) у MeOH. Через 15 хв. розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 45 хв. Потім суміш розбавляли EtOAc, гасили 10 мл 1М NaOH. Суміш обробляли Et₂O і водний шар екстрагували декілька разів Et₂O (2×) і EtOAc (1×). Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (Si₂O, 0-50 % EtOAc/гексани, градієнтне елюювання) і виділення основного компонента давали бажаний продукт (320 мг) у вигляді окремого рацемічного транс-ізомеру.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 7,34-7,16 (м, 10H), 5,07 (дд, J=12,4, 31,2 Гц, 2H), 3,78 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,57 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,96 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 3H), 1,52-1,25 (м, 4H) і 1,20 (с, 3H) м.ч.

Транс-2-аміно-1-метилциклогексанкарбонова кислота (39e)

До розчину рацемічного транс-бензил-(1S, 2S)-2-(бензиламіно)-1-етилциклогексанкарбоксилату, 39d (0,32 г, 0,91 ммоль), у MeOH (12,8 мл) додавали Pd (5 % Pd-на-вуглеці, 0,07 г). Розчин дегазували і поміщали в атмосферу H₂ при тиску 50 фунтів на кв. дюйм (апарат Парра) протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат промивали MeOH. Концентрування маточної рідини, наступна азеотропна відгонка з ацетонітрилом (2×) для видалення залишків MeOH давали бажаний продукт (162 мг).

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 3,22 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,57-1,23 (м, 5H) і 1,17 (с, 3H) м.ч.

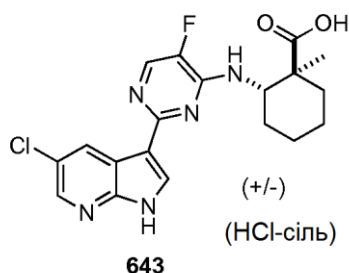


Транс-2-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанкарбонова кислота (39f)

У посудину з 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридином, 15а (0,27 г, 0,58 ммоль), і транс-2-аміно-1-метилциклогексанкарбоною, 39е (0,08 г, 0,47 ммоль), і свіжоосадженим Na₂CO₃ (0,19 г, 1,75 ммоль) додавали безводний ТГФ (4,5 мл) і CH₃CN (0,9 мл). Посудину герметично закривали і нагрівали при 135°C протягом 35 хв. (мікрохвильове випромінювання). Аналіз LC-MS показував повне перетворення вихідних продуктів. Далі реакційну суміш повільно виливали в енергійно перемішуваний розчин 1н HCl (13,5 мл). рН кінцевого розчину був 1-2. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×), сушили над Na₂SO₄ і фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (Si₂O, 0-10 % MeOH/дихлорметан, градієнтне елювання) давала в'язку піну жовтого кольору, яку суспендували в ацетонітрилі. Диспергування за допомогою ультразвуку, наступне упарювання розчинника давали аморфну тверду речовину білого кольору (240 мг, 74 %-й вихід) у вигляді рацемічної суміші транс-стереоізомерів.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 9,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 3H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,04 (дд, J=3,6, 9,5 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,83-1,59 (м, 7H), 1,29 (с, 3H) і 1,23 (м, 1H) м.ч.

РХ/МС RT=4,00 хв., (M+H) 558,34.



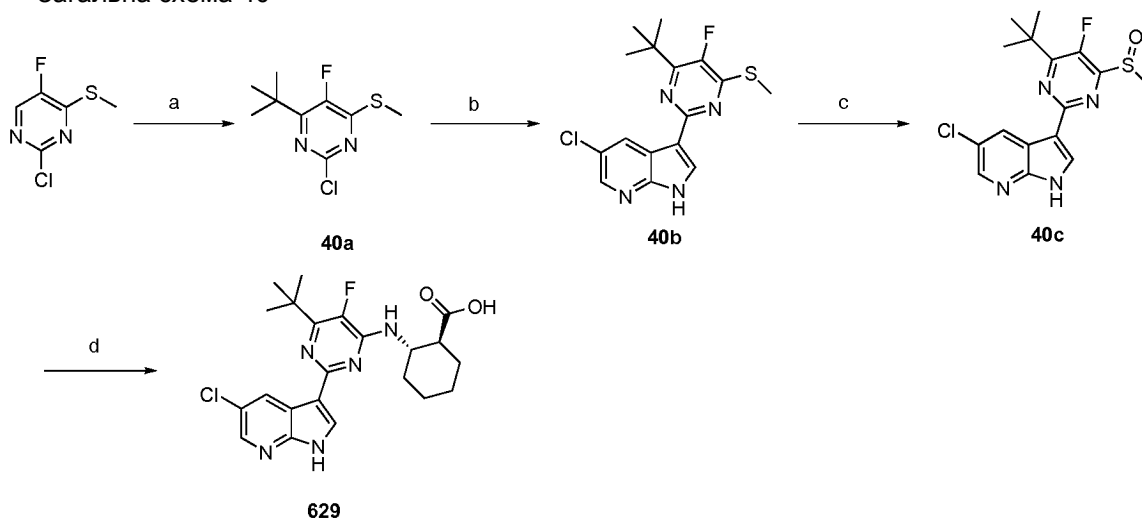
Транс-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанкарбонова кислота (643)

В суспензію рацемічної транс-2-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанкарбонової кислоти, 39f (0,047 г, 0,084 ммоль), у CH₃CN (2,35 мл) додавали HCl (1,26 мл 4М розчину, 5,05 ммоль) у діоксані. Суспензія ставала прозорим розчином. Посудину герметично закривали і нагрівали при 80°C протягом 2 годин, протягом яких утворювалася густа суспензія. Суспензії давали остудитися до кімнатної температури протягом ночі. Додавали додаткову кількість CH₃CN і суміш центрифугували. Органічний шар відкидали, а твердий продукт розтирали ще три рази в CH₃CN з одержанням аморфного твердого продукту білого кольору у вигляді рацемічної суміші транс-стереоізомерів.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 3H) і 1,36 (с, 3H) м.ч.

РХ/МС RT=3,30 хв., (M+H) 404,36.

Загальна схема 40



629

а) трет-бутилмагнійхлорид; I₂, Et₃N, ТГФ, DME; (b) 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-б]піридин, DME/H₂O, Na₂CO₃, тетракис(трифенілфосфін)паладій(0), 130°C, мікрохвильове випромінювання; (c) mCPBA, CH₂Cl₂; (d) (1S, 2S)-2-аміноциклогексанкарбонова кислота, Na₂CO₃, ТГФ-CH₃CN (3:1), 150°C, мікрохвильове випромінювання.

Одержання 4-трет-бутил-2-хлор-5-фтор-6-(метилтіо)піримідину (40a)

У холодний (0°C) розчин трет-бутилмагнійхлориду (7,5 мл, 1М розчин у ТГФ, 7,5 ммоль) у ТГФ (15 мл) повільно додавали розчин 2-хлор-5-фтор-4-(метилтіо)піримідину (0,9 г, 5,0 ммоль) у 1,2-диметоксіетані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 15°C протягом 1 години, потім охолоджували до 0°C і додавали триетиламін (0,7 мл, 5,0 ммоль), з наступним додаванням розчину йоду (1,3 г, 5,0 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл). Додавали воду (10 мл) для того, щоб погасити реакцію, і встановлювали рН рівним 1, використовуючи 6н соляну кислоту. Водну фазу двічі екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином тіосульфату натрію і потім насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, що давало твердий продукт коричневого кольору, який використовували без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl₃) δ 2,52 (с, 3H), 1,30 (с, 9H) м.ч.

РХ/МС (M+1) 233,0.

Одержання 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилтіо)піримідин-2-іл)-5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридину (40b)

У дегазований розчин 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-б]піридину (0,22 г, 0,50 ммоль), 4-трет-бутил-2-хлор-5-фтор-6-тіометоксипіримідину, 40a (0,12 г, 0,50 ммоль), у 1,2-диметоксіетані (3 мл) і водному Na₂CO₃ (0,75 мл 2М розчину, 1,5 ммоль) додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,03 г, 0,03 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом додаткових 15 хвилин. Суміш нагрівали в умовах мікрохвильового випромінювання при температурі 150°C протягом 20 хвилин. Додавали етилацетат (15 мл). Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний сирій залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту, 40b (47 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,82 (ушир., 1H), 8,81 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,2, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,41 (с, 9H) м.ч.

РХ/МС (M+1) 352,3.

Одержання 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридину (40c)

У розчин 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилтіо)піримідин-2-іл)-5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридину, 40b (0,05 г, 0,11 ммоль), у CH₂Cl₂ (3,4 мл) додавали mCPBA (0,02 г, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (10 мл). Об'єднані органічні фази знову промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням бажаного продукту, який використовували без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,93 (ушир., 1H), 8,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,25 (д,

$J=2,2$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,98 (с, 3H), 1,47 (с, 9H) м.ч.

PX/MC (M+1) 368,3.

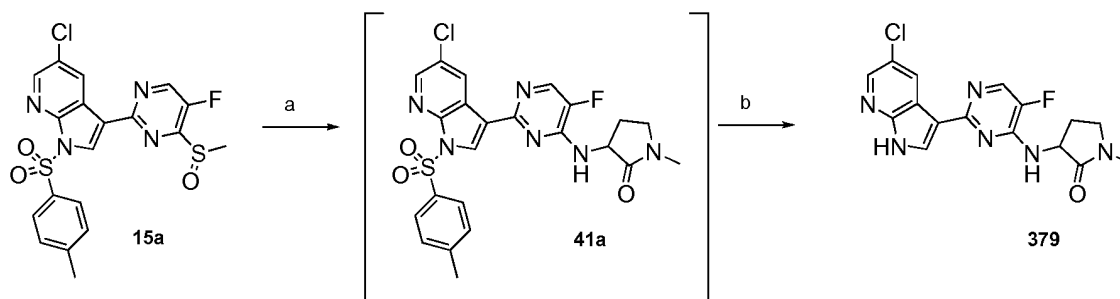
Одержання (1S, 2S)-2-(6-трет-бутил-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти (629)

Суміш 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину, 40с (0,05 г, 0,14 ммоль), (1S, 2S)-2-аміноциклогексанкарбонової кислоти (0,04 г, 0,27 ммоль), свіжоосажденного Na_2CO_3 (0,04 г, 0,41 ммоль) і Pr_2NEt (0,37 мл, 0,27 ммоль) у ТГФ (1 мл) і CH_3CN (0,5 мл) нагрівали в герметично закритій посудині до температури 140°C протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового випромінювання. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали розчин 1N HCl (0,5 мл, 0,5 ммоль) і суміш концентрували, що давало твердий продукт жовтого кольору, який очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (0-50 % метанол у воді) з одержанням бажаного продукту, 629, у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,39 (с, 9H) і 1,26-1,17 (м, 2H) м.ч.

PX/MC (M+1) 446,23.

Загальна схема 41



(а) 3-аміно-1-метилпіролідин-2-он, DMA, 140°C , мікрохвильове випромінювання; (b) i) LiOH, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120°C , або ii) NaOMe, MeOH.

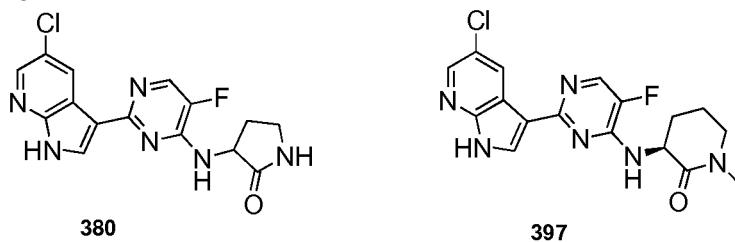
Одержання 3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилпіролідин-2-ону (379)

Розчин 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридину, 15а (0,060 г, 0,129 ммоль), у ДМФ (0,5 мл) обробляли 3-аміно-1-метилпіролідин-2-оном (0,030 г, 0,258 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при температурі 140°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім обробляли 0,5 мл 25 %-го NaOMe у MeOH і нагрівали при температурі 50°C протягом 15 хв. Суміш потім розподіляли між насиченим водним розчином Na_2CO_3 і EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc ще два рази й об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Виділений продукт фільтрували через основну смолу для видалення залишків ТФО й одержували бажаний продукт.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 4,94 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,68-2,54 (м, 1H) і 2,37-2,23 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,3 хв., (M+H) 361,3.

Наступні сполуки теж можуть бути одержані таким же способом, який представлений на схемі 41:



380

397

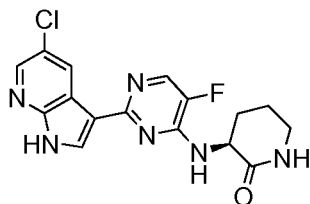
3-(2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піролідин-2-он (380)

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,91 (дд, $J=8,7, 10,6$ Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 2H) і 2,48-2,31 (м, 1H) м.ч.

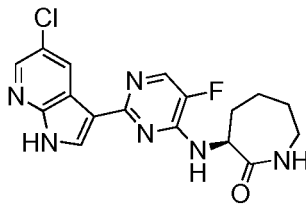
PX/MC RT=2,3 хв., (M+H) 347,3.

(S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]пирин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилпіперидин-2-он (397)

¹H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,19 (м, 2H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 3,41 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (с, 3H), 2,50 (ДМСО), 2,18-2,15 (м, 1H) і 1,99 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.ч.
 5 PX/MC RT=2,2 хв., (M+H) 375,4.



416

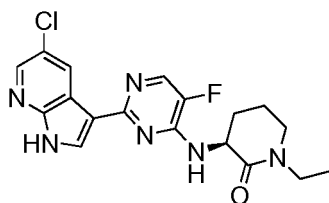


417

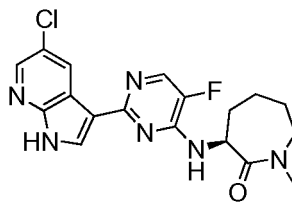
(S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]пирин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-2-он (416)

10 PX/MC RT=1,6 хв., (M+H) 361,3.

(S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]пирин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)азепан-2-он (417)
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (т, J=3,7 Гц, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=6,3, 10,5 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 4H), 1,66-1,52 (м, 1H) і 1,40-1,20 (м, 1H) м.ч.
 15 PX/MC RT=1,7 хв., (M+H) 375,4.



460



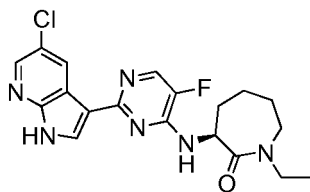
461

(S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]пирин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-етилпіперидин-2-он (460)

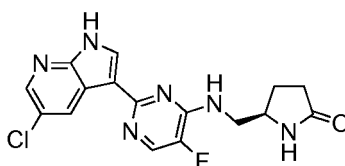
20 PX/MC RT=2,0 хв., (M+H) 389,1.

(S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]пирин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилазепан-2-он (461)

PX/MC RT=2,0 хв., (M+H) 389,1.



462



503

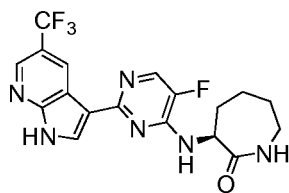
(S)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]пирин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-етилазепан-2-он (462)

25 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=6,9, 10,7 Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,84 (дд, J=11,4, 15,5 Гц, 1H), 3,49-3,17 (м, 5H), 2,08 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,42 (м, 1H) і 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.ч.

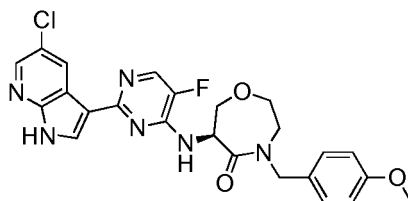
30 PX/MC RT=3,3 хв., (M+H) 403,4.

(R)-5-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]пирин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил)піролідин-2-он (503)

PX/MC RT=2,2 хв., (M+H) 361,2.



502



505

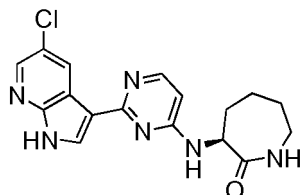
(S)-3-(5-фтор-2-(5-(трифторметил)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он (502)

PX/MC RT=2,3 хв., (M+H) 409.

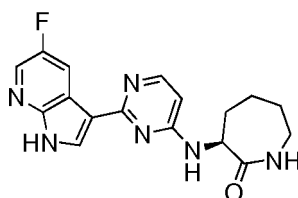
5 (S)-6-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-4-(4-метоксибензил)-1,4-оксазепан-5-он (505)

PX/MC RT=3,1 хв., (M+H) 497,7.

10 Вихідний амін для даної сполуки одержували, додержуючись встановлених методів, як описано в Blizzard, Timothy A.; Chen, Helen Y.; Wu, Jane Yang; Kim, Seongkon; Ha, Sookhee; Mortko, Christopher J.; Variankaval, Narayan; Chiu, Anna. 7-Oxo-2,6-Diazabicyclo[3,2,0]heptane-6-sulphonic acid derivatives as β -lactamase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infections. PCT Int. Appl. (2008), 101 pp. WO 2008039420.



500



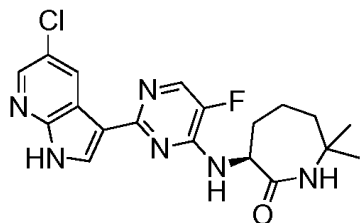
501

15 (S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он (500)

PX/MC RT=1,6 хв., (M+H) 357,6.

(S)-3-(2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он (501)

PX/MC RT=1,6 хв., (M+H) 341,4.



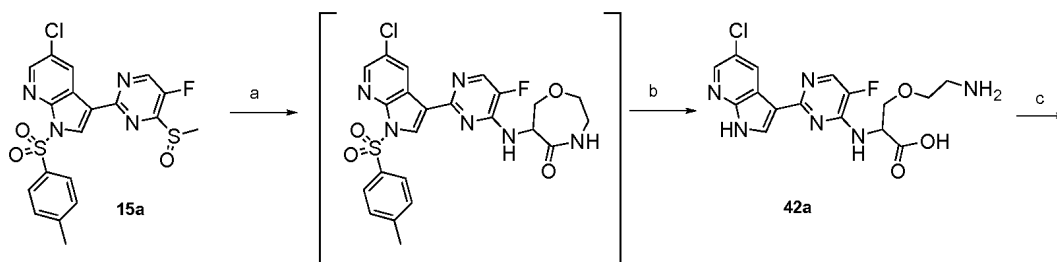
504

20 3-(2-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-7,7-диметилазепан-2-он (504)

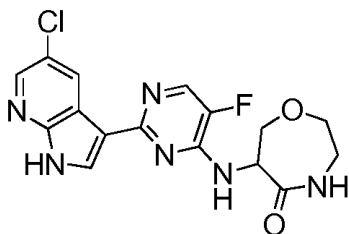
PX/MC RT=3,2 хв., (M+H) 403,6.

Амін для даної сполуки одержували згідно зі способами, як описано в роботі Robl J. A., Sieber-McMaster E., Sulsky R. Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988.

25 Загальна схема 42



(a) 3-аміно-1-метилпіролідін-2-он, DMA, 140°C, мікрохвильове випромінювання; (b) LiOH, ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120°C; (c) EDCI, HOAt, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM/ДМФ (2:1).



5 6-(2-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1,4-оксазепан-5-он (513)

Суміш 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридину, 15a (0,17 г, 0,36 ммоль), і (6S)-6-аміно-1,4-оксазепан-5-ону (0,06 г, 0,43 ммоль) у ДМФ (2 мл) з $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,10 мл, 0,57 ммоль) нагрівали при 90°C. Через 1 годину температуру піднімали до 100°C. Через 24 години суміш нагрівали при 140°C протягом 15 хв. (мікрохвильове випромінювання). Суміш розподіляли між водою і EtOAc і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc ще два рази. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі.

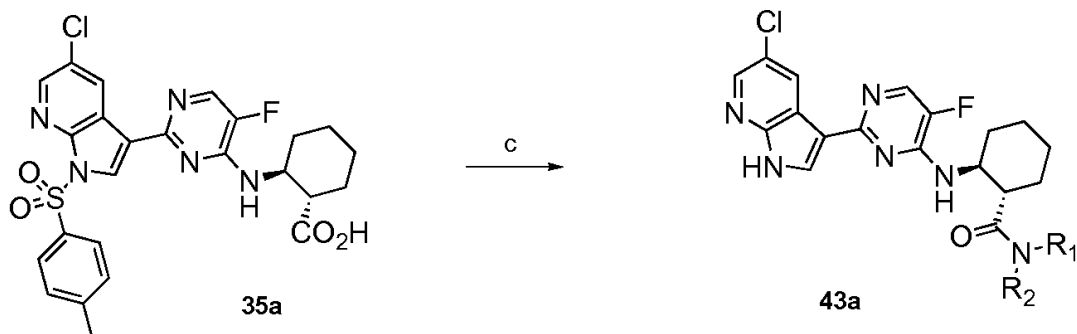
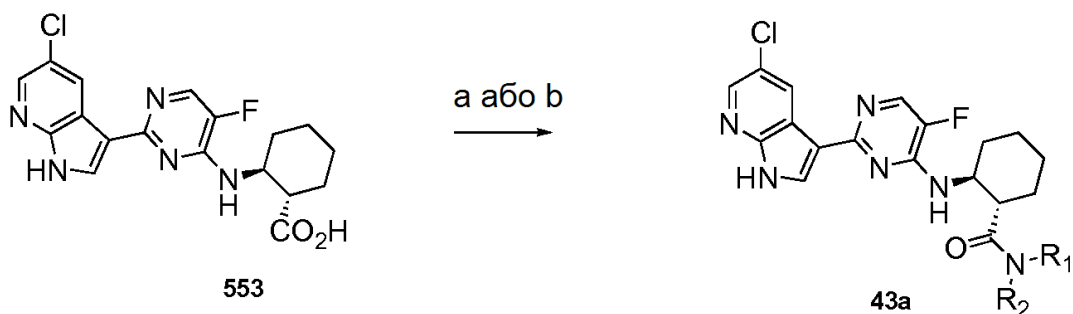
Одержаний сирий продукт (0,16 г) обробляли LiOH (1н розчин, 1 мл) у ТГФ (3 мл) протягом ночі. Аналіз LC-MS показував протікання гідролізу аміду одночасно з детозилуванням. Суміш концентрували у вакуумі й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням напівчистого продукту (23 мг). Дану речовину піддавали циклізації без додаткового очищення.

У колбу поміщали сирий продукт (0,020 г, 0,051 ммоль), EDCI (0,010 г, 0,056 ммоль), HOAt (0,002 г, 0,015 ммоль) і DCM (1 мл), додавали $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,018 мл, 0,100 ммоль) і ДМФ (0,5 мл). Через 1 годину додавали ще EDCI (0,7 екв.). Через 3,5 години реакція завершувалася і суміш концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ, потім видалення солі ТФО за допомогою фільтрації через основну смолу давали бажаний продукт. РХ/МС RT=1,9 хв., (M+H) 377,5.

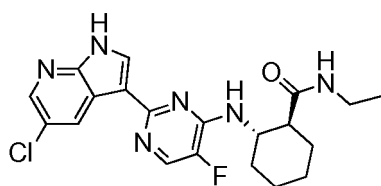
Вихідний амін для даної сполуки одержували згідно зі способами, як описано в Robl J. A., Sieber-McMaster E., Sulsky R. Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988.

Загальна схема 43

Далі представлені загальні способи перетворення циклогексанкарбонових кислот, 553 або 35a, у карбоксаміди типу 43a:



(a) амін, HATU, ДМФ; (b) BOC_2O , $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$, піридин, ДМФ; (c) i) амін, HATU, ДМФ; потім ii) 1н LiOH .



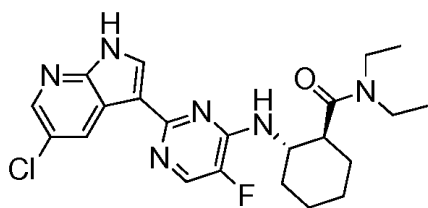
521

5 Одержання (1S, 2S)-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N-етилциклогексанкарбоксаміду (521)

У суміш (1S, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексан-1-карбонової кислоти, 553 (0,049 г, 0,126 ммоль), і HATU (0,056 г, 0,147 ммоль) у ДМФ (1,0 мл) при кімнатній температурі додавали етиламін (0,189 мл 2М розчину, 0,377 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі доти, поки весь вихідний продукт не перетвориться, про що можна було судити за даними ВЕРХ. Через 45 хвилин суміш розподіляли між водним K_2CO_3 і EtOAc і органічний шар відділяли і сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Препаративна ВЕРХ давала бажаний продукт у вигляді солі ТФО, яку перетворювали в основну сполуку шляхом елюювання через основний картридж PSA за допомогою MeOH і наступного концентрування у вакуумі (14 мг, 30 %-й вихід).

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,53 (ddd, $J=7,1, 11,1$ Гц, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H) і 0,97 (т, $J=7,3$ Гц, 3H) м.ч.

PX/MC RT=2,0 хв., (M+H) 417,5.

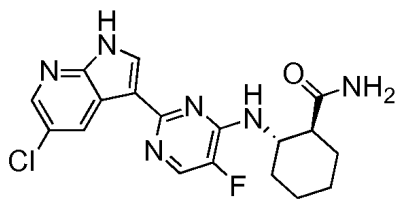


520

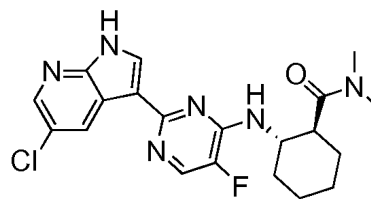
20

(1S, 2S)-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N,N-діетилциклогексанкарбоксамід

PX/MC RT=2,26 хв., (M+H) 445,58.



544
(+ / -)



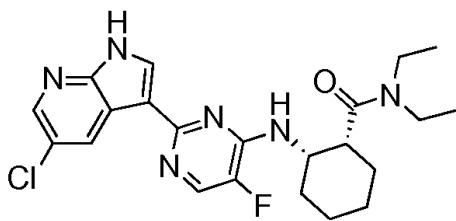
543
(+ / -)

Одержання цис-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксаміду (544) і цис-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N, N-диметилциклогексанкарбоксаміду (543)

У суміш цис-2-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанкарбонової кислоти, 554 (0,30 г, 0,77 ммоль), у ДМФ (5 мл) при кімнатній температурі додавали піридин (0,61 г, 0,62 мл, 7,70 ммоль), потім ди-трет-бутилдикарбонат (0,50 г, 2,31 ммоль) і $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ (0,33 г, 4,22 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Аналіз LC-MS показував присутність бажаного первинного аміду, а також N, N-диметиламідного продукту. 1-мл аліквоту реакційного розчину підкисляли за допомогою HOAc і розбавляли ДМСО. Препаративна хроматографія ВЕРХ давала невеликі кількості обох продуктів.

Первинний амід, 544, рацемічна суміш (8,6 мг). РХ/МС RT=1,94 хв., (M+H) 389,42.

Диметиламід, 543, рацемічна суміш (3,7 мг). РХ/МС RT=2,52 хв., (M+H) 417,44.



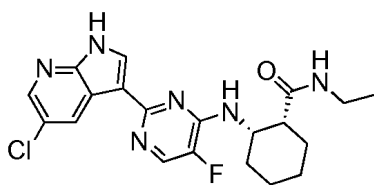
518

Одержання (1R, 2S)-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N, N-діетилциклогексанкарбоксаміду (518)

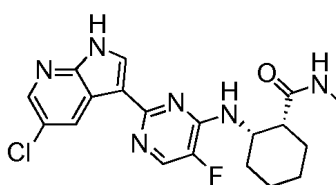
У суміш (1R, 2S)-2-[[2-(5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексан-1-карбонової кислоти (0,050 г, 0,092 ммоль) і НАТУ (0,045 г, 0,120 ммоль) у ДМФ (1 мл) при кімнатній температурі додавали N, N-діетиламін (0,138 мл 2M розчину, 0,280 ммоль). Коли реакція завершується, про що можна було судити за даними ВЕРХ, додавали LiOH (0,4 мл 1M розчину, 0,4 ммоль) у воді. Через 6 годин знову додавали LiOH (0,4 мл 1M, 0,4 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі. Суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Додавали водний K_2CO_3 і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×), об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином NH_4Cl , фільтрували і концентрували у вакуумі. Препаративна ВЕРХ давала бажаний продукт у вигляді солі ТФО, яку перетворювали в HCl-сіль шляхом обробки HCl у MeOH і наступного упарювання розчинників (12,9 мг, 28 %-й вихід).

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 4H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H) і 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H) м.ч.

РХ/МС RT=3,3 хв., (M+H) 445,6.



519



539
(+ / -)

(1R, 2S)-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N,

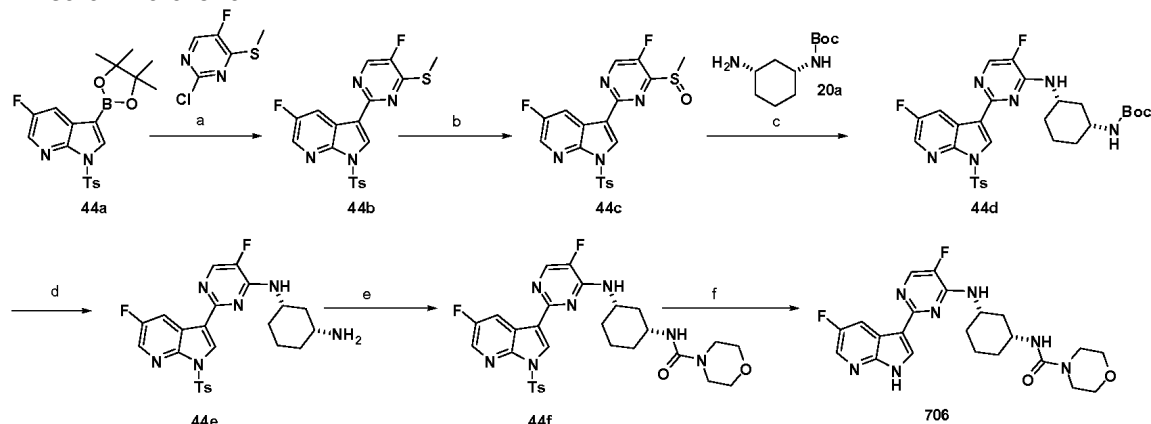
етилциклогексанкарбоксамід (519)

PX/MC RT=2,95 хв., (M+H) 417,5.

Цис-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N-метилциклогексанкарбоксамід (539) (рацемічна суміш)

5 PX/MC RT=2,13 хв., (M+H) 403,44.

Загальна схема 44



(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, натрію карбонат, DME/вода, кип'ятіння зі зворотним холодильником; (b) метаклорпербензойна кислота, дихлорметан, к.т.; (c) 20a, тетрагідрофуран, 50°C; (d) трифтороцтова кислота, дихлорметан, к.т.; (e) морфолін-4-карбонілхлорид, диметилформамід, к.т.; (f) метоксид натрію, метанол, к.т.

Одержання 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилтіо)піримідин-2-іл]-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину (44b)

2-Хлор-5-фтор-4-метилсульфанілпіримідин (34,1 г, 191,0 ммоль), 5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридин, 44a (53,0 г, 127,3 ммоль), і Na_2CO_3 (40,5 г, 381,9 ммоль) розчиняли в суміші DME (795 мл) і води (159 мл). Суміш продували азотом протягом 20 хвилин і обробляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,4 г, 6,6 ммоль). Після продування азотом протягом ще 20 хвилин реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (600 мл). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і осад потім збирали фільтрацією, промивали водою й ацетонітрилом і сушили при температурі 50°C з одержанням 48,2 г 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилтіо)піримідин-2-іл]-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70-8,58 (м, 2H), 8,54-8,41 (м, 2H), 8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Одержання 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл]-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину (44c)

5-Фтор-3-[5-фтор-4-(метилтіо)піримідин-2-іл]-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, 44b (48,2 г, 111,5 ммоль), розчиняли в дихлорметані (2,3 л) і обробляли частиною m-CPBA (27,5 г, 122,6 ммоль), підтримуючи при цьому температуру нижче 20°C. Після того як додавання завершувалося, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім обробляли іншою частиною m-CPBA (1,9 г) і перемішували протягом ще години. Реакційну суміш промивали 12 % водним K_2CO_3 (2×1,0 л) і органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням 50 г 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл]-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину у вигляді твердого продукту жовтого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,11 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (дд, $J=9,0$, 2,9 Гц, 1H), 8,52 (дд, $J=2,8$, 1,2 Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Одержання трет-бутил-N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамату (44d)

5-Фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)-піроло[2,3-b]піридин, 44c (5,9 г, 10,5 ммоль), і трет-бутил-N-[(1R, 3S)-3-аміноциклогексил]карбамат (3 г, 12,60 ммоль) розчиняли в ТГФ (100 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 6 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали целіт і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок на підкладці з целіту очищали шляхом хроматографії на силікагелі (20-80 % EtOAc/гексан, градієнт) з одержанням 3,7 г трет-бутил-N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамату.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (с, 1H), 8,46-8,41 (м, 1H), 8,29 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H),

8,08 (с, 1H), 8,06 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,29-4,01 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 2,47 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,24 (д, J=13,1 Гц, 1H), 2,08 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,91 (д, J=13,8 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,30-1,03 (м, 4H).

Одержання (1S, 3R)-N1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну (44e)

Трет-бутил-N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]карбамат, 44d (3,7 г, 6,2 ммоль), розчиняли в дихлорметані (105 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (31 мл). Через 5 хвилин леткі продукти упарювали при зниженому тиску й одержаний залишок обробляли 1н NaOH (75 мл). Одержаний осад збирали фільтрацією, промивали водою (3×30 мл) і сушили у вакуумі з одержанням 2,7 г (1S, 3R)-N1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56 (дд, J=8,0, 3,9 Гц, 2H), 8,35-8,26 (м, 1H), 8,12 (дд, J=10,3, 6,1 Гц, 3H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,36-4,21 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 1H), 2,48 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,25-1,97 (м, J=17,3, 10,6, 4,1 Гц, 4H), 1,76-1,28 (м, 3H).

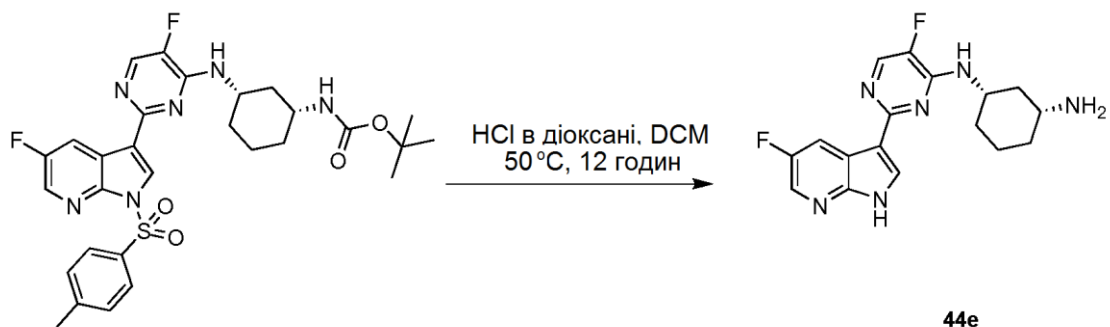
Одержання N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]морфолін-4-карбоксаміду (44f)

(1S, 3R)-N1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діамін, 44e (2,3 г, 4,6 ммоль), розчиняли в ДМФ (50 мл) і обробляли морфолін-4-карбонілхлоридом (2,1 г, 13,8 ммоль) і DIPEA (4,2 г, 5,6 мл, 32,3 ммоль). Через одну годину одержаний розчин розбавляли водою (400 мл) і додатково перемішували протягом двох годин. Одержаний осад збирали фільтрацією, промивали водою (3×50 мл) і сушили, що давало сирий продукт. Цей продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на 40-г колонці, використовуючи EtOAc/DCM 20-100 %, одержуючи 2,0 г N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]морфолін-4-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53-8,43 (м, J=11,9, 2,7 Гц, 3H), 8,22 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,05 (с, J=19,4 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,58-3,45 (м, 4H), 3,27-3,18 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,12 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,99 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,83 (д, J=10,3 Гц, 2H), 1,53-1,11 (м, J=32,3, 22,8, 10,9 Гц, 4H).

Одержання N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]морфолін-4-карбоксаміду (706)

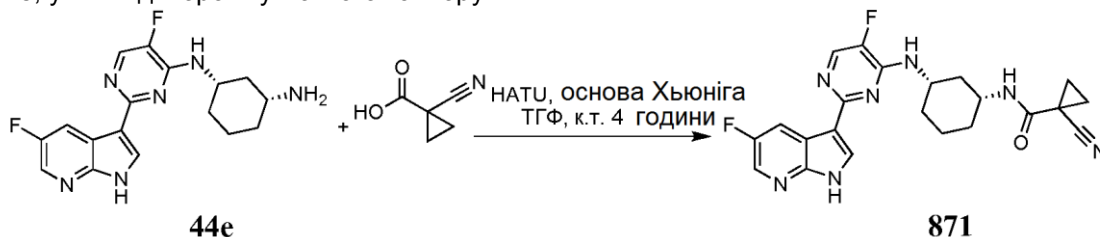
N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]морфолін-4-карбоксамід, 44f (2,0 г, 3,2 ммоль), суспендували в метанолі (50 мл) і обробляли 25 %-м метоксидом натрію в метанолі (19,9 мл, 92,3 ммоль). Після перемішування протягом 1 години розчинник упарювали при зниженому тиску і залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (100 мл). Органічний шар збирали, сушили над Na₂SO₄ і концентрували, що давало сирий продукт у вигляді твердого продукту жовтого кольору. Даний продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі на 40-г колонці, використовуючи DCM/MeOH 1-6 %. Очищені фракції обробляли 2н HCl в ефірі і концентрували з одержанням 1,5 г N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]морфолін-4-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору.



Одержання (1S, 3R)-N1-(2-фтор-5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)феніл)циклогексан-1,3-діаміну (44e)

До розчину трет-бутил-(1R, 3S)-3-(2-фтор-5-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)феніламіно)циклогексилкарбамату, 44d (0,65 г, 1,09 ммоль), у метиленхлориді (22 мл) додавали хлористий водень (2,71 мл 4М розчину в 1,4-діоксані, 10,86 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50°C і перемішували протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт жовтого кольору. Сирий

залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (25-50 % етилацетат/гексани, градієнт). Бажані фракції об'єднували і концентрували у вакуумі з одержанням 350 мг продукту, 44e, у вигляді порошку жовтого кольору.

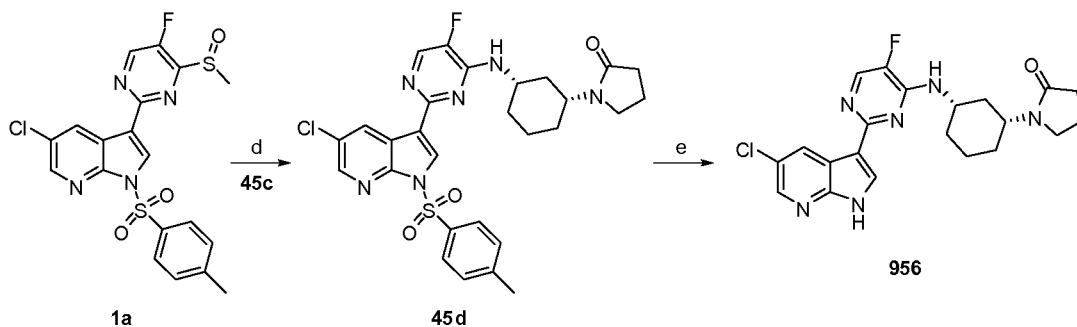
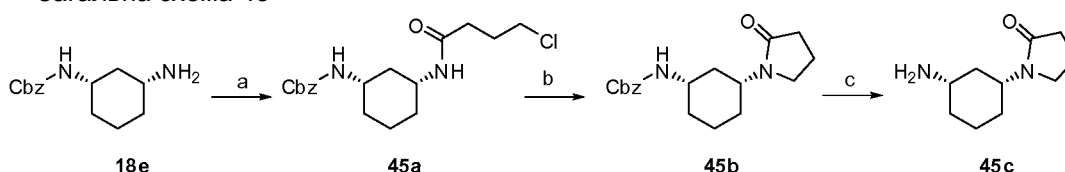


- 5 Синтез 1-ціано-N-((1R, 3S)-3-(2-фтор-5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)феніламіно)циклогексил)циклопропанкарбоксаміду (871)

До розчину 1-ціано-1-циклопропанкарбонової кислоти (0,058 г, 0,527 ммоль) у ТГФ при кімнатній температурі додавали HATU (0,200 г, 0,527 ммоль), потім N, N-діізопропілетиламін (0,334 мл, 1,91 ммоль). Розчин перемішували протягом 10 хвилин. Потім додавали (1S, 3R)-N1-(2-фтор-5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)феніл)циклогексан-1,3-діамін, 44e (0,200 г, 0,584 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш концентрували у вакуумі й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (30-60 % етилацетат/гексани), що давало 80 мг бажаного продукту, 871, у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,80 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,80 (с, 1H), 2,17-1,94 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 2H), 1,71-1,06 (м, 8H).

Загальна схема 45



- 20 (a) 4-хлорбутаноїлхлорид, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) KOtBu, ТГФ; (c) H₂, Pd/C, MeOH; (d) 45c, Na₂CO₃, ТГФ-CH₃CN, 135°C; (e) 4M HCl, діоксан-CH₃CN.

Одержання бензил-(1S, 3R)-3-(4-хлорбутанамідо)циклогексилкарбамату (45a)

У перемішувану суспензію бензил-N-[(1S, 3R)-3-аміноциклогексил]-карбамату, 18e (0,97 г, 3,41 ммоль), у CH₂Cl₂ (34 мл) додавали Et₃N (1,00 мл, 7,15 ммоль), потім 4-хлорбутаноїлхлорид (0,40 мл, 3,58 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі суміш розбавляли CH₂Cl₂, промивали 1н HCl (2×), 1н NaOH (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 1,07 г бажаного продукту.

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,33-7,26 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,56 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,44 (дкв, J=3,9, 15,6 Гц, 1H), 2,33-2,28 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,45-1,28 (м, 1H) і 1,18-1,02 (м, 3H) м.ч.

Одержання бензил-(1S, 3R)-3-(2-оксопіролідін-1-іл)циклогексилкарбамату (45b)

В суспензію бензил-(1S, 3R)-3-(4-хлорбутанамідо)циклогексилкарбамату, 45a (0,21 г, 0,58 ммоль), у ТГФ (8,2 мл) при кімнатній температурі додавали трет-бутоксид калію (0,08 г, 0,69

ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 25 годин суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагували за допомогою Et_2O (3×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (SiO_2 , 0-100 % EtOAc -гексан, градієнт) давала

єдину фракцію, що складається з бажаного продукту і невеликої кількості вихідного продукту (168 мг). Даний продукт відразу піддавали реакції по видаленню захисних груп.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,33-7,27 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 3H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,11-1,76 (м, 6H), 1,63 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 1,46-1,34 (м, 3H) і 1,21-1,06 (м, 2H) м.ч.

Одержання 1-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піролідін-2-ону (45с)

Дегазований розчин бензил-(1S, 3R)-3-(2-окспіролідін-1-іл)циклогексилкарбамату, 45b (0,165 г, 0,522 ммоль), і Pd/C (10 % мас., Degussa, 0,050 г, 0,024 ммоль) у MeOH (15 мл) поміщали в атмосферу H_2 (балон). Через 105 хв. аналіз ТШХ (10 % MeOH/DCM) показував повне завершення витрати вихідного продукту. H_2 видаляли, і розчин фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий продукт піддавали азеотропній відгонці з CH_3CN (2×) для видалення яких-небудь залишків MeOH і одержували бажаний продукт (96 мг). FIA ($\text{M}+\text{H}^+$) 183,27.

Одержання 1-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)піролідін-2-ону (45d)

Суміш 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридину, 1a (0,14 г, 0,29 ммоль), і 1-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піролідін-2-ону, 45с (0,10 г, 0,53 ммоль), і Na_2CO_3 (0,09 г, 0,88 ммоль), свіжоосаджений, в ТГФ (2,25 мл) і CH_3CN (0,45 мл) нагрівали при температурі 135 °С протягом 30 хв. Суміш повільно виливали в 15 мл 1М HCl і екстрагували за допомогою EtOAc (5×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували і концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (SiO_2 , 0-20 % $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$, градієнт) давала кінцевий продукт у вигляді в'язкого осаду. Розтирання в CH_3CN давало порошок не зовсім білого кольору (105 мг), який був забруднений, але який обробляли напрямку на кінцевій стадії видалення захисних груп.

PX/MC RT=3,90 хв., ($\text{M}+\text{H}$) 589,49.

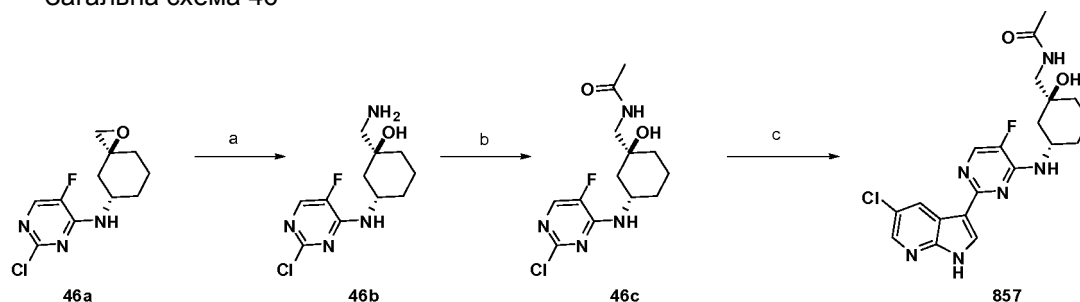
Одержання 1-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)піролідін-2-ону (956)

Суміш частково очищеного 1-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)піролідін-2-ону, 45d (0,105 г, 0,180 ммоль), в CH_3CN (5 мл) обробляли HCl (2 мл 4М, 8,00 ммоль) в діоксані при температурі 70 °С. Через 2 години суміш охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали CH_3CN , і твердий продукт, який випадав в осад, розтирав в додатковій кількості CH_3CN (3×). Препаративна ВЕРХ давала бажаний продукт у вигляді HCl -солі (35 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,13 (т, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,90-1,59 (м, 4H) і 1,53-1,43 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=3,15 хв., ($\text{M}+\text{H}$) 429,53.

Загальна схема 46



(a) 30 %-й гідроксид амонію, вода, 50 °С; (b) ацетилхлорид, діізопропілетиламін, дихлорметан, кімнатна температура; (c) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2М розчин карбонату натрію, ацетонітрил, 130 °С, мікрохвильове випромінювання.

Одержання (1S, 3S)-1-(амінометил)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (46b)

2-Хлор-5-фтор-N-[(3S, 5S)-1-оксаспіро[2,5]октан-5-іл]піримідин-4-амін, 46a (0,19 г, 0,73 ммоль), розчиняли у воді (75 мл) і обробляли 30 %-м гідроксидом амонію (10 мл, 86,0 ммоль). Суспензію нагрівали при 50 °С протягом 5 годин, потім залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі продукти упарювали при зниженому тиску і залишок, (1S, 3S)-

1-(амінометил)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанол, подавали на наступну стадію без додаткового очищення.

Одержання N-[[[(1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил]метил]ацетаміду (46с)

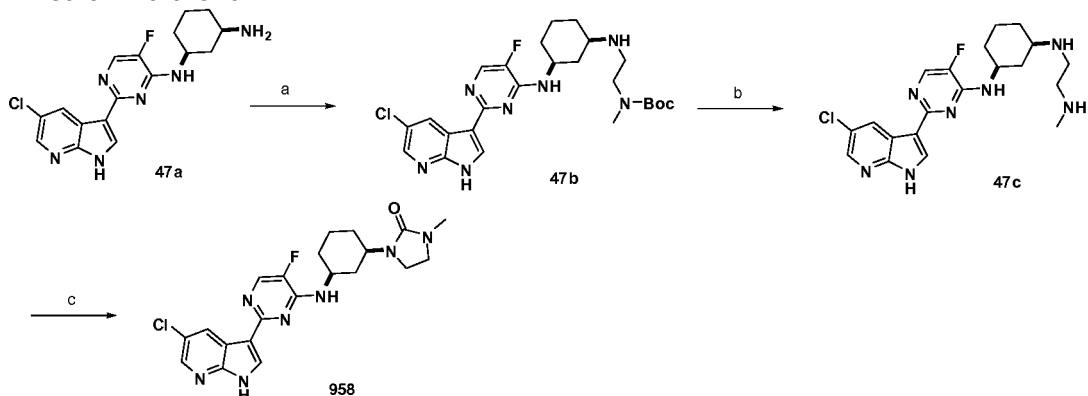
(1S, 3S)-1-(амінометил)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанол, 46b (0,19 г, 0,69 ммоль), розчиняли в дихлорметані (15 мл) і обробляли DIPEA (1,20 мл, 6,91 ммоль) і ацетилхлоридом (0,10 мл, 1,38 ммоль). Через 5 хвилин реакційну суміш розбавляли 1н HCl (30 мл) і pH водного шару робили лужним шляхом додавання 1н NaOH. Одержану суспензію екстрагували за допомогою дихлорметану (50 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, що давало сирий продукт, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (20-100 % EtOAc/гексан, градієнт) з одержанням 195 мг N-[[[(1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил]метил]ацетаміду у вигляді пінистої твердої речовини білого кольору. PX/MC RT=2,82 хв., (M+1) 317,33.

Одержання N-[[[(1S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил]метил]ацетаміду (857)

N-[[[(1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил]метил]ацетамід, 46с (0,2 г, 0,6 ммоль), розчиняли в ацетонітрилі (6 мл) і обробляли 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридином (0,5 г, 1,2 ммоль), потім Pd(PPh₃)₄ (0,07 г, 0,06 ммоль). Додавали водний 2М карбонат натрію (3,0 мл, 6,1 ммоль), і посудину герметично закривали і нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при температурі 130 °C протягом 30 хв. Органічний шар збирали і концентрували у вакуумі, що давало сирий продукт, який розчиняли в ДМСО і очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % MeOH/H₂O з 6 mM HCl протягом 15 хвилин, з одержанням після концентрування 75 мг гідрохлориду N-[[[(1S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил]метил]ацетаміду у вигляді кристалічного твердого продукту не зовсім білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,09-1,73 (м, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,42 (м, 3H), 1,28 (дд, J=27,5, 10,6 Гц, 2H). PX/MC RT=3,47 хв., (M+1) 433,37.

Загальна схема 47



(a) трет-бутил-N-метил-N-(2-оксоетил)карбамат, діізопропілетиламін, ТГФ/EtOH, 70 °C; (b) HCl/діоксан, ТГФ/MeOH; (c) біс(4-нітрофеніл)карбонат, діізопропілетиламін, ДМФ.

Одержання трет-бутил-2-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)аміно)етил(метил)карбамату (47b)

У колбу, що містить (1S, 3R)-N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-1,3-діамін, 47a (0,14 г, 0,39 ммоль), в ТГФ/EtOH додавали трет-бутил-N-метил-N-(2-оксоетил)карбамат (0,10 г, 0,58 ммоль) і діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,77 ммоль). Розчин нагрівали при температурі 70 °C протягом 30 хв. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,08 г, 0,39 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчин фільтрували і розчинник упарювали при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % MeOH/H₂O з 6 mM HCl, щоб одержати бажаний продукт.

Одержання (1S, 3R)-N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)-N3-(2-(метиламіно)етил)циклогексан-1,3-діаміну (47с)

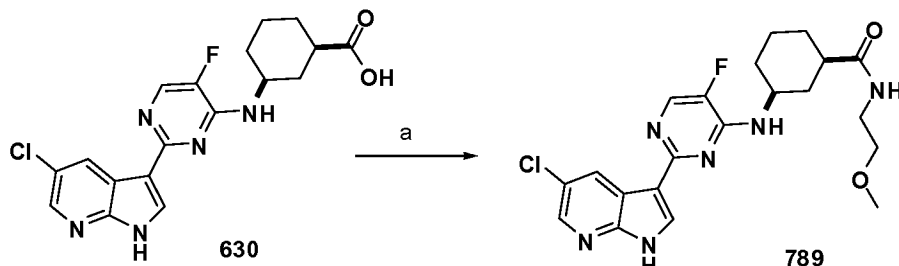
У колбу, що містить трет-бутил-2-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)аміно)етил(метил)-карбамат, 47b (0,02 г, 0,04 ммоль), в

суміші дихлорметан/MeOH додавали HCl в діоксані (3,86 мл 4М розчину, 15,44 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску і використовували без додаткового очищення.

Одержання 1-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)-3-метилімідазолідин-2-ону (958)

У колбу, що містить (1S, 3R)-N1-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)-N3-(2-(метиламіно)етил)циклогексан-1,3-діамін, 47с (0,020 г, 0,048 ммоль), в ДМФ додавали діізопропілетиламін (0,025 мл, 0,144 ммоль) і біс(4-нітрофеніл)карбонат (0,016 г, 0,053 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Одержаний залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи 5-70 % MeOH/H₂O з 6 мМ HCl, щоб одержати бажаний продукт.

Загальна схема 48

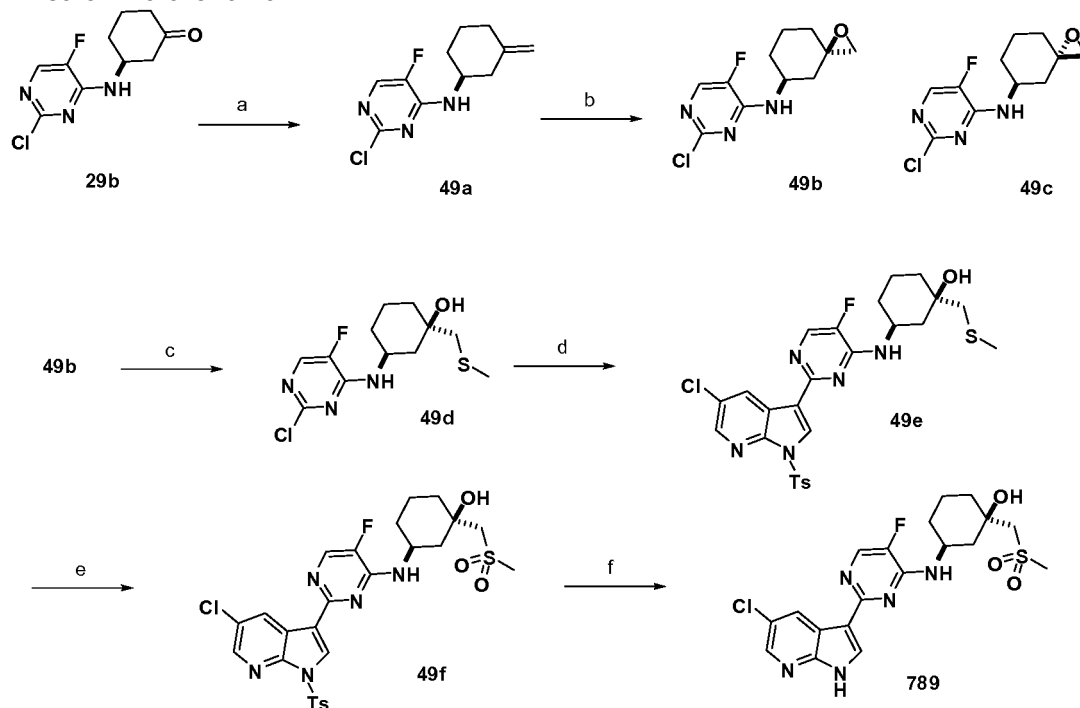


(a) 2-метоксіетанамін, HATU, DIEA, CH₃CN, ДМФ.

Одержання (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-N-(2-метоксіетил)циклогексанкарбоксаміду (789)

(1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанкарбонову кислоту (HCl-сіль) (0,05 г, 0,12 ммоль), HATU (0,09 г, 0,24 ммоль), діізопропілетиламін (0,06 г, 0,47 ммоль) і 2-метоксіетанамін (0,04 г, 0,47 ммоль) перемішували разом в 1 мл ДМФ і 1 мл CH₃CN при кімнатній температурі протягом ночі. Всі леткі продукти видаляли в струмені азоту і нагрівали. Залишок розчиняли в метанолі і очищали за допомогою фазової препаративної ВЕРХ з 10-90 % MeOH/вода (HCl модифікована), що давало бажаний продукт у вигляді HCl-солі.

Загальна схема 49



(a) метил(трифеніл)фосфонійбромід, (біс(триметилсиліл)аміно)літій, ТГФ; (b) 3-хлорпероксибензойна кислота, MeOH, H₂O; (c) метилсульфаніл натрію, ТГФ; (d) 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридин, Na₂CO₃, тетракис(трифенілфосфін)паладій(0), CH₃CN; (e) 3-хлорпероксибензойна кислота, CH₂Cl₂; (f) NaOMe, MeOH.

Одержання (S)-2-хлор-5-фтор-N-(3-метиленциклогексил)піримідин-4-аміну (49a)

До суспензії метил(трифеніл)фосфонійброміду (0,86 г, 2,40 ммоль) в ТГФ (100 мл) у висушений на вогні колбі додавали (біс(триметилсиліл)аміно)літій (2,40 мл 1М розчину, 2,40 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали розчин (S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанону, 29b (0,48 г, 2,00 ммоль), в 20 мл ТГФ. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили виливанням в насичений сольовий розчин і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Шари розділяли і органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани, градієнт) з одержанням 270 мг бажаного продукту. PX/MC RT=3,83 хв., (M+1) 242,2.

Одержання 2-хлор-5-фтор-N-((3R, 5S)-1-оксаспіро[2,5]октан-5-іл)піримідин-4-аміну (49b, 49c)

3-Хлорпероксибензойну кислоту (0,40 г, 1,79 ммоль) додавали до розчину (S)-2-хлор-5-фтор-N-(3-метиленциклогексил)піримідин-4-аміну, 49a (0,27 г, 1,12 ммоль), у воді (0,6 мл) і MeOH (1,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу сушили ($MgSO_4$), фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани, градієнт), що давало обидва діастереомери, 49b і 49c. Виділена верхня (менш полярна) пляма, 49b, проходила попереду. PX/MC RT=3,21 хв., (M+1) 258,2.

Одержання (1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(метилтіометил)циклогексанолу (49d)

2-Хлор-5-фтор-N-((3R, 5S)-1-оксаспіро[2,5]октан-5-іл)піримідин-4-амін, 49b (0,10 г, 0,38 ммоль), розчиняли в ТГФ (2 мл). У реакційну суміш додавали метилсульфаніл натрію (0,08 г, 1,15 ммоль) і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали 36-мг порцію метилсульфанілу натрію в ТГФ (2 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після того як аналіз PX/MC показував, що вихідний продукт все ще присутній, реакційну суміш нагрівали до температури 50 °C і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водою і розбавляли EtOAc. Шари розділяли і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани, градієнт). Продукт (що містить як домішку невелику кількість початкового продукту) використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MC RT=3,56 хв., (M+1) 306,2.

Одержання (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(метилтіометил)циклогексанолу (49e)

До розчину (1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(метилтіометил)циклогексанолу, 49d (0,09 г, 0,28 ммоль), в CH_3CN (4 мл) додавали 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридин (0,14 г, 0,33 ммоль), потім водний Na_2CO_3 (0,42 мл 2М розчину, 0,83 ммоль). Реакційну суміш дегазували за допомогою азоту протягом 15 хв. і додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,02 г, 0,01 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 140 °C впливом мікрохвильового випромінювання протягом 20 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли сумішшю вода/EtOAc. Шари розділяли і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани, градієнт).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO$) δ 8,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,30 (т, J=26,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,95-7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,32-3,84 (м, 1H), 2,70 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,36 (с, 2H), 2,14 (с, 1H), 2,13 (с, 1H), 2,14-1,94 (м, 2H), 2,14-1,59 (м, 6H), 1,48-0,83 (м, 3H).

Одержання (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(метилсульфонілметил)циклогексанолу (49f)

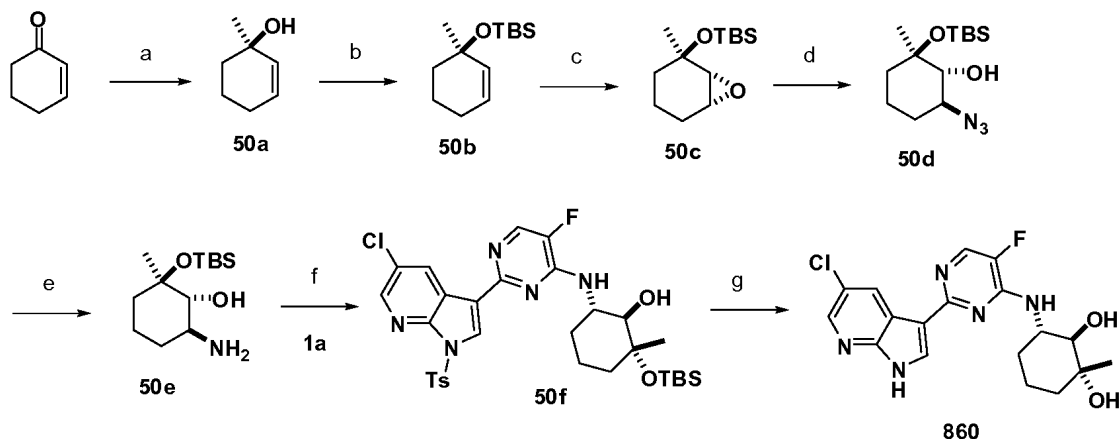
У холодний (0 °C) розчин (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(метилтіометил)циклогексанолу, 49e (0,044 г, 0,077 ммоль), в CH_2Cl_2 (2 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,034 г, 0,155 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при температурі 0 °C суміш розбавляли водою і CH_2Cl_2 . Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гексани, градієнт). PX/MC RT=4,20 хв., (M+1) 608,3.

Одержання (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-

(метилсульфонілметил)циклогексанолу (886)

До розчину (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(метилсульфонілметил)циклогексанолу, 49f (0,045 г, 0,074 ммоль), в MeOH (2 мл) додавали NaOMe (2 мл 25 % мас./об., 9,255 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, після яких суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl і потім розбавляли EtOAc. Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали досуха. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH/CH₂Cl₂, градієнт).

Загальна схема 50



(a) AlMe₃, [Rh₂(cod)₂Cl₂], (S)-BINAP, ТГФ, 0 °C; (b) TBSCl, імідазол, DMAP, ДМФ; (c) 3-хлорпероксибензойна кислота, CH₂Cl₂; (d) азид натрію, NH₄Cl, MeOH, H₂O; (e) H₂, Pd/C (10 %), EtOAc; (f) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, ⁱPr₂NEt, мікрохвильове випромінювання, 70 °C; (g) TBAF, ТГФ.

Одержання (R)-1-метилциклогекс-2-енолу (50a)

У 1000-мл висушену на полум'ї круглодонну колбу поміщали суміш (S)-BINAP (6,2 г, 10,0 ммоль) і Rh₂(cod)₂Cl₂ (2,1 г, 4,2 ммоль) в безводному ТГФ (350 мл), перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Гомогенну реакційну суміш червоного кольору потім охолоджували до температури 0 °C і потім по краплях додавали циклогекс-2-ен-1-он (16,0 г, 166,4 ммоль) і ще нерозбавлений триметилалюміній (12,4 г, 16,5 мл, 166,4 ммоль). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 30 хв. і потім перемішували протягом 1 години. Протікання реакції відстежували за допомогою ЯМР і обробка аліквоти показувала повне завершення перетворення в третинний спирт.

Коли реакція повністю завершувалася, температуру реакційної суміші знижували до 0 °C і обережно гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (500 мл). Шари розділяли і водну фазу далі промивали ефіром (5×100 мл), об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували через шар целіту і концентрували у вакуумі до сирого масла жовто-коричневого кольору. Вакуумна дистиляція (38 °C при 0,5-1 мм рт.ст.) давала 13,9 г (72 %) прозорого масла янтарного кольору.

Одержання (R)-трет-бутилдиметил(1-метилциклогекс-2-енілокси)силану (50b)

До розчину (R)-1-метилциклогекс-2-енолу, 50a (1,00 г, 8,91 ммоль), в 20 мл сухого ДМФ при кімнатній температурі додавали 4H-імідазол (1,82 г, 26,74 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилан (2,02 г, 13,33 ммоль) і каталітичну кількість 4-диметиламінопіридину (0,11 г, 0,89 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розбавляли ефіром, промивали послідовно водою, лимонною кислотою і водою. Органічну фазу сушили MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Безбарвне сире масло 1,98 г використовували напряму на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання трет-бутилдиметил((1R, 2R, 6R)-2-метил-7-оксабіцикло-[4,1,0]гептан-2-ілокси)силану (50c)

3-Хлорбензолкарбопероксикислоту (2,47 г, 11,00 ммоль) додавали однією порцією в перемішуваний розчин (R)-трет-бутилдиметил(1-метилциклогекс-2-енілокси)силану, 50b (1,98 г, 8,87 ммоль), і гідрокарбонату в 30 мл сухого дихлорметану при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували протягом 20 годин. Потім додавали 25 %-й розчин сульфату натрію (30 мл) і одержану двофазну суміш перемішували протягом 15 хвилин. 2 шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою дихлорметану (2×20 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) і

концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-10 % EtOAc-гексани, градієнт) з одержанням 647 мг сполуки 50с.

Одержання (1R, 2R, 3S)-3-азидо-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-метилциклогексан-2-олу (50d)

5 У перемішуваний розчин трет-бутилдиметил-[[1R, 5R, 6R)-5-метил-7-оксабіцикло[4,1,0]гептан-5-іл]окси]силану, 50с (0,05 г, 2,15 ммоль), в метанолі (5 мл) і H₂O (0,6 мл) додавали NH₄Cl (0,23 г, 0,15 мл, 4,30 ммоль), потім однією порцією додавали азид натрію (0,42 г, 1,26 мл, 6,45 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до температури 60 °С, перемішували протягом 12 годин, протягом яких точковий ТШХ-аналіз виявляв сліди вихідного
10 продукту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили H₂O (2 мл), концентрували при зниженому тиску для видалення метанолу, екстрагували за допомогою етилацетату (3×15 мл), промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (2,5-10 % етилового ефіру в гексанах, градієнт) з одержанням 254
15 мг (1R, 2S, 6R)-2-азидо-6-[трет-бутил(диметил)силіл]оксициклогексанолу, 50d, у вигляді чистого масла.

Одержання (1R, 2R, 3S)-3-аміно-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-метилциклогексан-2-олу (50e)

20 Розчин азида, 50d (0,25 г, 0,89 ммоль), в 20 мл етилацетату гідрували на паладії Degussa (20 % моль) при тиску водню в 1 атмосферу протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і целіт елюювали за допомогою 2×10 мл EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 230 мг масла, яке використовували напямую на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання (1R, 2R, 6S)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-6-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-
25 b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-метилциклогексанолу (50f)

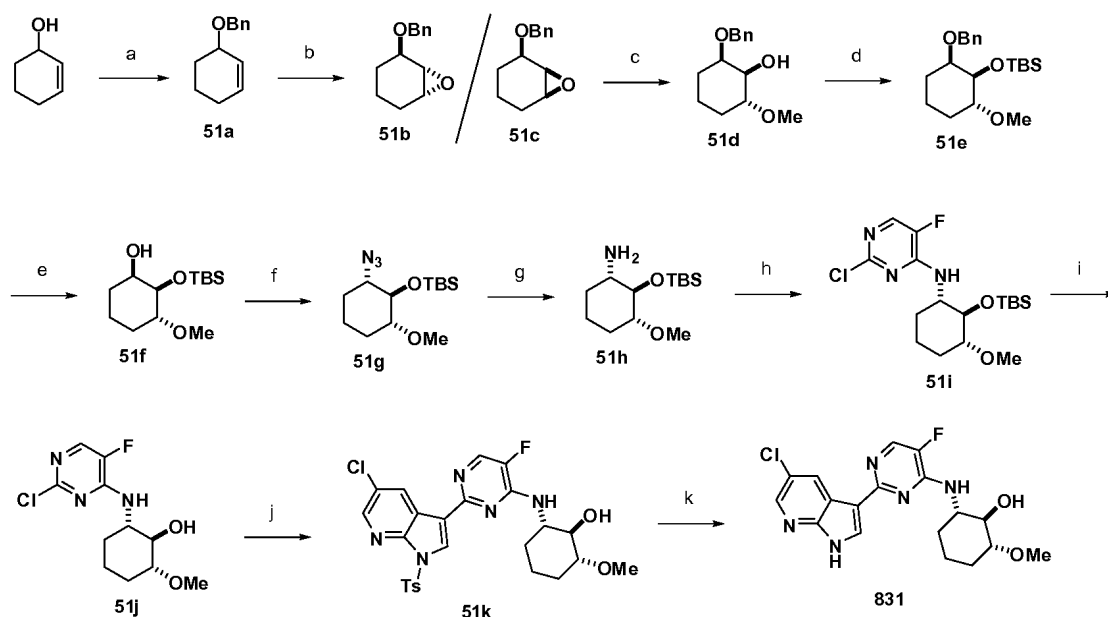
У перемішувану суспензію (1R, 2R, 6S)-6-аміно-2-[трет-бутил(диметил)-силіл]окси-2-метилциклогексанолу, 50e (0,16 г, 0,62 ммоль), в ТГФ (8 мл) в умовах мікрохвильового випромінювання в герметично закритій посудині додавали 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, 1a (0,29 г, 0,63 ммоль), потім
30 N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,13 мл, 0,74 ммоль). Одержану реакційну суміш закривали і нагрівали до температури 70 °С, перемішували протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, додавали воду (2 мл), концентрували при зниженому тиску для видалення ТГФ. Сирий продукт розбавляли етилацетатом (25 мл), нерозчинний продукт (сульфон 1a) видаляли фільтрацією. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (2×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали на шарі з силікагелю, використовуючи 10-30 % етилацетат в гексані як елюент, з одержанням 350 мг (1R, 2R, 6S)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-6-[[2-метил[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-
35 b]піридин-3-іл]-5-фторпіридин-4-іл]аміно]циклогексанолу (50f).

Одержання (1R, 2R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексан-1,2-діолу (860)

У перемішуваний розчин (1R, 2R, 6S)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-6-[[2-метил[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіридин-4-іл]аміно]циклогексанолу, 50f (0,11
45 г, 0,16 ммоль), в ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі додавали фторид тетрабутиламонію (1,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години, після чого точковий ВЕРХ-аналіз виявляв відсутність вихідного продукту, але спостерігався детозирований продукт з незначним десилілуванням. Додавали ще еквівалент TBAF і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш суспендували в етилацетаті (10 мл), промивали H₂O (2×4 мл), насиченим водним розчином NH₄Cl (2 мл) і насиченим сольовим розчином (2 мл).
50 Органічну фазу сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі з одержанням 139 мг сирого продукту. Сирий залишок очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (5-95 % MeOH/вода, вода/HCl буфер протягом 15 хвилин) з одержанням 15 мг бажаного продукту, 860.

PX/MC (M+1) 392,34.

Загальна схема 51



(a) NaH, BnBr, ТГФ, 60 °С; (b) 3-хлорпероксибензойна кислота, CH₂Cl₂, 0 °С; (c) H₂SO₄, MeOH; (d) TBSCl, імідазол, DMAP, ДМФ; (e) H₂, Pd/C (10 %), EtOAc; (f) трифенілфосфін, діізопропілазидикарбоксилат, дифенілфосфорилазид, ТГФ; (g) H₂, Pd/C (10 %), EtOAc; (h) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, K₂CO₃, CH₃CN/IPA; (i) TsOH, MeOH; (j) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин, водний Na₂CO₃, CH₃CN, мікрохвильове випромінювання, 120 °С; (k) LiOH, H₂O/ТГФ, мікрохвильове випромінювання, 120 °С.

Одержання ((циклогекс-2-енілокси)метил)бензолу (51a)

Розчин циклогекс-2-ен-1-олу (10,0 г, 101,9 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл) додавали в перемішувану суспензію, що містить гідрид натрію (8,0 г, 199,7 ммоль) (60 %-на дисперсія в маслі) і бензилбромід в безводному ТГФ (250 мл), підтримуючи температуру 50 °С. Одержаний розчин перемішували при температурі 55-60 °С протягом 18 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали воду для гасіння реакції і суміш розбавляли ефіром (500 мл). Органічну фазу відділяли, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі до масла, яке піддавали фільтрації через тонкий шар силікагелю з одержанням 16,1 г бажаного продукту, 51a, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання рацемических цис- і транс-1-бензилокси-7-оксабікло[4,1,0]гептанів (51b і 51c)

Розчин бензилового ефіру, 51a (16,10 г, 0,89 моль), в 500 мл CH₂Cl₂ при температурі 0 °С по частинах обробляли 77 % m-CPBA (21,08 г; 0,09 моль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 2 годин, потім при кімнатній температурі протягом 12 годин. Коли реакція повністю завершувалася, реакційну суміш гасили тіосульфатом натрію (100 мл) і органічну фазу потім промивали ще 100 мл тіосульфату натрію, потім водним розчином NaHCO₃, 5 % NaOH (200 мл) і, нарешті, водою. Органічну фазу сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі з одержанням масла, яке очищали шляхом хроматографії на силікагелі (від 5 до 20 % Et₂O/гексан) з одержанням 11,44 г транс-епоксиду, 51b, і 3,95 г цис-епоксиду, 51c (66:34 співвідношення).

Одержання рацемічного 1-бензилокси-3-метоксициклогексан-2-олу (51d)

Розчин цис-1-бензилокси-7-оксабікло[4,1,0]гептану, 51c (2,0 г, 9,8 ммоль), в 0,2н сірчаній кислоті (9,8 ммоль) в 30 мл безводного метанолу перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували за допомогою ефіру. Органічну фазу сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі з одержанням 2,31 г масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання рацемічного [1-бензилокси-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилану (51e)

До розчину 1-бензилокси-3-метоксициклогексан-2-олу, 51d (2,31 г, 9,78 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилану (2,21 г, 2,73 мл, 14,66 ммоль) в 20 мл сухого ДМФ при кімнатній температурі додавали 4Н-імідазол (1,997 г, 29,33 ммоль) і каталітичну кількість 4-диметиламінопіридину (0,12 г, 0,98 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом ночі. Потім розбавляли ефіром, промивали водою, насиченим водним розчином лимонної кислоти і знову водою. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Безбарвне сире масло використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

5 Одержання рацемічного [1-гідрокси-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилану (51f)

10 Розчин рацемічного [1-бензилокси-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилану, 51e (3,4 г, 9,7 ммоль), розчиняли в етилацетаті (50 мл) і гідрували при тиску водню 45 фунтів на кв. дюйм на 10 % Pd/C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували на фільтрі нейлон/скловолокно з одержанням після концентрування у вакуумі 2,72 г бажаного продукту, 51f. Даний продукт використали на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання рацемічного [1-азидо-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилану (51g)

15 До розчину рацемічного [1-гідрокси-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилану, 51f (2,5 г, 9,6 ммоль), в 60 мл сухого ТГФ при кімнатній температурі додавали трифенілфосфін (5,0 г, 19,2 ммоль), DIAD (3,9 г, 19,2 ммоль) і дифенілфосфорилазид (5,3 г, 19,2 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Розчинник концентрували у вакуумі і одержане масло очищали шляхом хроматографії на силікагелі (від 10 % Et_2O -гексан до простого ефіру, градієнт) з одержанням 2,57 г бажаного продукту, 51g.

20 Одержання рацемічного [1-аміно-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилану (51h)

25 Розчин рацемічного [1-азидо-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилану, 51g (2,57 г, 6,3 ммоль), в 20 мл етилацетату гідрували на 10 % Pd/C (5 % моль, Degussa) під тиском 45 фунтів на кв. дюйм протягом 1 години в апараті Парра для гідрування. Реакційну суміш фільтрували через нейлон і склофільтр і концентрували у вакуумі з одержанням 2,32 г бажаного продукту, 51h, у вигляді твердої речовини білого кольору.

Одержання рацемічного N-(1-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-метоксициклогексил)-2-хлор-5-фторпіримідин-4-аміну (51i)

30 У колбу поміщали рацемічний [1-аміно-3-метокси-2-циклогексанокси]трет-бутилдиметилсилан, 51h (2,32 г, 6,26 ммоль). До нього додавали MeCN і IPA (1,5:1 об./об.) до загального об'єму 125 мл. У розчин додавали карбонат дикалію (4,32 г, 31,30 ммоль) і суміш залишали перемішуватися 30 хвилин при кімнатній температурі (для видалення тієї води, яка могла б бути присутньою). До одержаної суміші додавали 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (3,14 г, 18,78 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (20-100 % ефіру/гексани, градієнт) з одержанням 2,27 г чистої рацематної сполуки, 51i.

Одержання (1R, 2S, 6R)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-6-метоксициклогексанолу (51j)

40 До розчину рацемічного N-(1-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-метоксициклогексил)-2-хлор-5-фторпіримідин-4-аміну, 51i (1,96 г, 5,03 ммоль), в 30 мл MeOH додавали p-TsOH (1,73 г, 10,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім концентрували досуха. Залишок розчиняли в EtOAc (125 мл) і промивали водним карбонатом калію 1M (2×50 мл), потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням після розділення енантіомерів за допомогою SFC (50 % EtOH-50 % CO_2 , 10 мл/хв., 100 бар) 635 мг хірального спирту, 51j, у вигляді твердої речовини білого кольору.

Одержання (1R, 2S, 6R)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-6-метоксициклогексанолу (51k)

50 У пробірку для мікрохвильової печі поміщали 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридин (0,10 г, 0,23 ммоль). До нього додавали ацетонітрил (0,61 мл) і розчин знекиснювали за допомогою азоту. До реакційної суміші додавали (1R, 2S, 6R)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-6-метоксициклогексанол, 51j (0,04 г, 0,14 ммоль) і каталізатор паладій (24 мг), і потім водний карбонат натрію (0,21 мл 2M розчину, 0,41 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 120 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 15 хв. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (40 мл), фільтрували через флорисил і концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту у вигляді твердої речовини зеленого кольору. Її очищали шляхом хроматографії на силікагелі (20-75 % EtOAc/гексани, градієнт). Одержаний продукт використовували на наступній стадії.

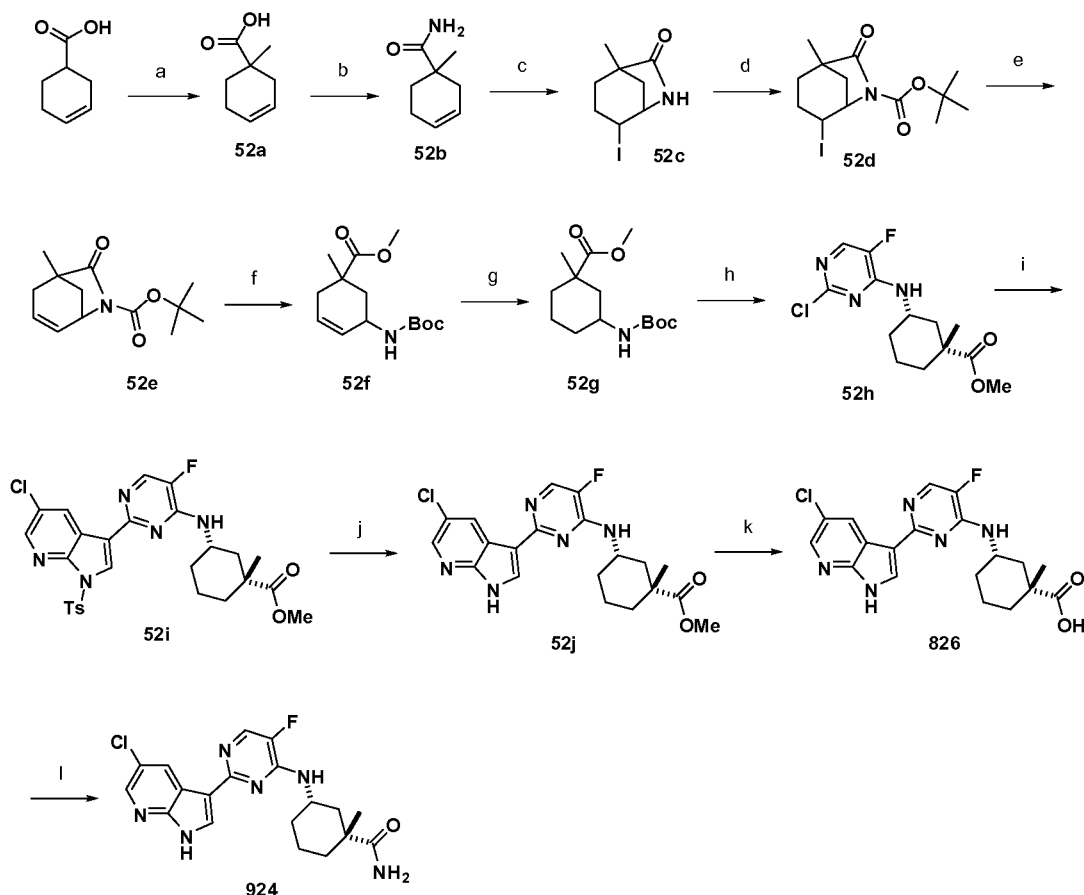
PX/MC (M+1) 546,35.

60 Одержання (1R, 2S, 6R)-2-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-

іламіно)-6-метоксициклогексанолу (831)

У посудину для мікрохвильового випромінювання поміщали азаїндол, 51k (0,050 г, 0,092 ммоль). До нього додавали 3 мл ТГФ і 0,9 мл 0,8М LiOH. Посудину герметично закривали і нагрівали при 120 °С протягом 15 хвилин в умовах мікрохвильового випромінювання. Коли реакція повністю завершувалася, її нейтралізували за допомогою 9 еквівалентів 1н HCl (0,704 мл), потім додавали насичений водний розчин NaHCO₃ і органічну фазу відділяли і поміщали на силікагель для очищення і елюювали градієнтом вода/від 2 % MeOH до 12 % протягом 10 хвилин (4-г колонки) з одержанням 34,5 мг (91 %) бажаного продукту, 831.

Загальна схема 52



(a) LDA, йодметан, ТГФ, -78 °С; (b) SOCl₂, ДМФ, CH₂Cl₂, кип'ятіння із зворотним холодильником, потім NH₄OH; (c) TMSOTf, йод, Et₃N, пентан, CH₂Cl₂; (d) Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂; (e) 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, толуол, кип'ятіння із зворотним холодильником; (f) Cs₂CO₃, MeOH; (g) H₂, Pd/C (5 %), MeOH, 2 дні; (h) HCl, MeOH; 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, ⁱPr₂NEt, ДМФ, хіральне розділення за допомогою SFC; (i) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, ТГФ/H₂O, кип'ятіння із зворотним холодильником; (j) NaH, MeOH; (k) LiOH, H₂O/MeOH; (l) гексафторфосфат бензотриазол-1-іл-[біс(диметиламіно)метиле]ноксонію, ⁱPr₂NEt, ТГФ, NH₄Cl.

Одержання 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти (52a)

N-ізопропілпропан-2-амін (50,1 г, 69,5 мл, 495,5 ммоль) розчиняли в 50 мл ТГФ. У розчин додавали н-бутиллітій (174,4 мл 2,5М розчину в гексані, 436,0 ммоль) при температурі -78 °С. Одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин при температурі -78 °С. У реакційну суміш потім додавали циклогекс-3-ен-1-карбонову кислоту (25,0 г, 198,2 ммоль) і реакційній суміші давали нагрітися до температури 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали йодметан (29,5 г, 13,0 мл, 208,1 ммоль), і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі і потім гасили за допомогою 1н HCl до встановлення pH<4. Сирий продукт екстрагували CH₂Cl₂ і водою. Органічну фазу концентрували у вакуумі до масла жовтого кольору (27 г) і використовували без додаткового очищення.

MS/RT: 141,09 (M+H)/1,65.

Одержання 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксаміду (52b)

До розчину 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбонової кислоти, 52a (54,0 г, 385,2 ммоль),

розчиненої в CH_2Cl_2 (200 мл), додавали тіонілхлорид (56,2 мл, 770,4 ммоль) і 1 мл ДМФ. Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 3 годин, потім охолоджували і концентрували у вакуумі. Залишок знову розчиняли в 200 мл CH_2Cl_2 . У реакційну суміш повільно додавали гідроксид амонію (148,2 мл 13М розчину, 1,9 моль). Реакційну суміш перемішували протягом

5 ночі. Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 і водою. Органічну фазу концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc), одержуючи 25 г 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксаміду.

MS/RT: 139,96 (M+H)/2,66.

Одержання 4-йод-1-метил-6-азабіцикло[3,2,1]октан-7-ону (52c)

10 Розчин 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксаміду, 52b (5,0 г, 35,9 ммоль), розчиняли в 100 мл пентану і CH_2Cl_2 , охолоджували до температури 0 °C і обробляли триетиламіном (11,0 мл, 79,0 ммоль) і триметилсилілтрифлатом (14,3 мл, 79,0 ммоль), послідовно. Одержану суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Нижній шар видаляли за допомогою піпетки. Верхній пентановий шар концентрували у вакуумі і одержаний залишок

15 розчиняли в ТГФ (100 мл). У перемішувану реакційну суміш додавали йод (20,1 г, 79,02 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Після гасіння за допомогою Na_2SO_3 і NaHCO_3 реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , концентрували у вакуумі до масла темно-жовтого кольору (9,5 г), яке використовували без додаткового очищення.

20 MS/RT: 266,06(M+H)/2,39.

Одержання трет-бутил-4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабіцикло[3,2,1]октан-6-карбоксилату (52d)

До розчину 4-йод-1-метил-6-азабіцикло[3,2,1]октан-7-ону, 52c (9,5 г, 35,8 ммоль), в CH_2Cl_2 (100 мл) додавали DMAP (0,2 г, 1,8 ммоль), триетиламін (15,0 мл, 107,5 ммоль) і трет-бутоксикарбоніл/трет-бутилкарбонат (7,8 г, 35,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували

25 протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт екстрагували CH_2Cl_2 і водою. Органічний шар концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (4:1 гексан:EtOAc), одержуючи 7,6 г.

MS/RT: 366,06 (M+H)/3,95.

Одержання трет-бутил-4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ен-6-карбоксилату (52e)

30 До розчину трет-бутил-4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабіцикло[3,2,1]октан-6-карбоксилату, 52d (7,6 г, 20,8 ммоль), в 100 мл толуолу додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (6,2 мл, 41,6 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (4:1 гексан:EtOAc), одержуючи 4,9 г бажаного продукту, 52e.

MS/RT: 238,14 (M+H)/3,33.

Одержання метил-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилату (52f)

40 До розчину трет-бутил-1-метил-7-оксо-6-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ен-6-карбоксилату, 52e (4,93 г, 20,78 ммоль), в MeOH (100 мл) додавали карбонат цезію (13,54 г, 41,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і потім концентрували у вакуумі. Солі цезію осаджували за допомогою Et_2O і фільтрували. Ефірний фільтрат упарювали з одержанням 5,5 г масла жовтого кольору, яке використовували без додаткового очищення.

MS/RT: 270,17 (M+H)/3,64.

Одержання метил-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату (52g)

45 Метил-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилат, 52f (5,59 г, 20,75 ммоль), розчиняли в 100 мл MeOH. У перемішуваний розчин додавали 5 %-й паладій-на-вуглеці (1,11 г, 10,38 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері водню з балона протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрували через целіт, фільтрат концентрували у вакуумі і використовували без додаткового очищення.

50 MS/RT: 272,24(M+H)/3,62.

Виділення (1R, 3S)-метил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату (52h)

55 Перемішуваний розчин метил-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату, 52g (5,63 г, 20,75 ммоль), в MeOH (20 мл) обробляли газоподібним HCl протягом 10 хвилин. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім концентрували досуха і знову розчиняли в ТГФ (50 мл). У реакційну суміш додавали Pr_2NEt (10,84 мл, 62,25 ммоль) і 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (5,20 г, 31,12 ммоль), послідовно. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні протягом ночі, концентрували у вакуумі і одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (1:1 гексан:EtOAc), одержуючи 2,2 г рацемічного продукту у вигляді масла жовтого кольору. 300 мг

рацемічного метил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату піддавали хіральному розділенню за допомогою SFC, одержуючи 100 мг бажаного продукту, 52h, у вигляді масла жовтого кольору.

MS/RT: 302,16 (M+H)/3,68.

5 Одержання (1R, 3S)-метил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату (52i)

У 25-мл круглодонній колбі об'єднували (1R, 3S)-метил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилат, 52h (0,061 г, 0,202 ммоль), 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридин (0,096 г, 0,222 ммоль), карбонат динатрію (0,064 г, 0,607 ммоль) в 5 мл ТГФ і 1 мл води. Реакційну суміш дегазували струменем азоту. У реакційну суміш додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,021 г, 0,202 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (4:1 гексан:EtOAc), одержуючи 85 мг бажаного продукту, 52i.

15 MS/RT: 572,33 (M+H)/6,27.

Одержання (1R, 3S)-метил-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату (52j)

У перемішуваний розчин (1R, 3S)-метил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату, 52i (0,085 г, 0,149 ммоль), в 10 мл MeOH додавали NaN (0,004 г, 0,178 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суспензію перемішували протягом 2 годин, гасили твердим NH₄Cl. Суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (3:1 гексан:EtOAc), одержуючи 55 мг бажаного продукту, 52j.

MS/RT: 418,32 (M+H)/3,30.

25 (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбонова кислота (826)

До розчину (1R, 3S)-метил-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексанкарбоксилату, 52j (0,035 г, 0,083 ммоль), розчиненого в MeOH (5 мл) і воді (1 мл), додавали LiOH (0,004 г, 0,168 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 2 днів при кімнатній температурі і потім концентрували досуха. Залишок промивали етанолом. Об'єднані етанольні промивання концентрували у вакуумі, одержуючи 30 мг бажаного продукту у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,34 (с, Н), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 8,17-8,12 (м, 1Н), 4,34 (с, 1Н), 4,29 (с, 1Н), 3,89 (с, 1Н), 3,55 (д, J=6,3 Гц, 1Н), 3,32 (с, Н), 2,50 (с, 1Н), 2,29 (с, 1Н), 1,95-1,90 (м, 1Н), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 1,76 (с, 3Н), 1,67 (с, 1Н), 1,55 (с, 1Н), 1,44-1,42 (м, 1Н), 1,31 (с, 1Н), 1,23 (с, 1Н), 1,17 (с, 1Н), 1,07 (с, 1Н), 0,84 (д, J=6,9 Гц, 1Н) і -0,00 (д, J=1,0 Гц, 1Н) м.ч.

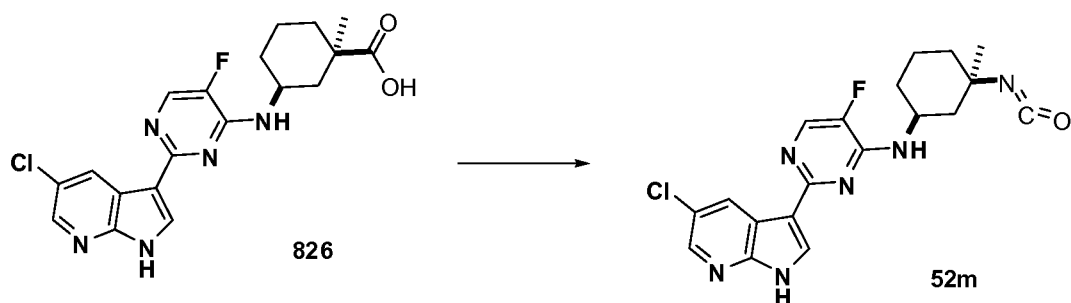
MS/RT: 404,24 (M+H)/3,39.

40 Одержання (1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанкарбоксаміду (924)

45 (1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанкарбонову кислоту, 826 (0,050 г, 0,108 ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-іл-[біс(диметиламіно)метиле]ноксонію (0,081 г, 0,216 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,075 мл, 0,432 ммоль) об'єднували в 5 мл ТГФ. У реакційну суміш потім додавали гідрохлорид амонію (0,002 г, 0,032 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування при зниженому тиску суміш очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ, одержуючи 3,3 мг бажаного продукту.

50 ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 3,48 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 2,80 (с, 1Н), 2,15 (с, 1Н), 2,0 (с, 1Н), 1,86 (квін, J=3,3 Гц, 1Н), 1,80 (с, 3Н), 1,74 (м, 2Н), 1,44 (с, 6Н).

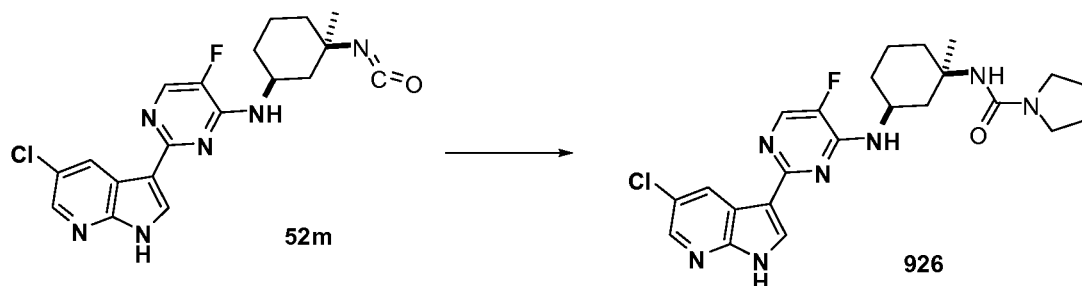
PX/MC RT=1,77 хв., (M+H) 403,34.



Одержання 2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-ізоціанато-3-метилциклогексил)піримідин-4-аміну (52m)

До розчину (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-метилциклогексанкарбонової кислоти, 826 (0,100 г, 0,216 ммоль), і (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензолу (0,093 мл, 0,432 ммоль) в 10 мл толуолу додавали 1 мл *N*-етил-*N*-ізопропілпропан-2-аміну. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували досуха і залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (EtOAc), одержуючи 40 мг бажаного продукту у вигляді білої піни.

MS/RT: 401,23 (*M*+*H*)/3,89.



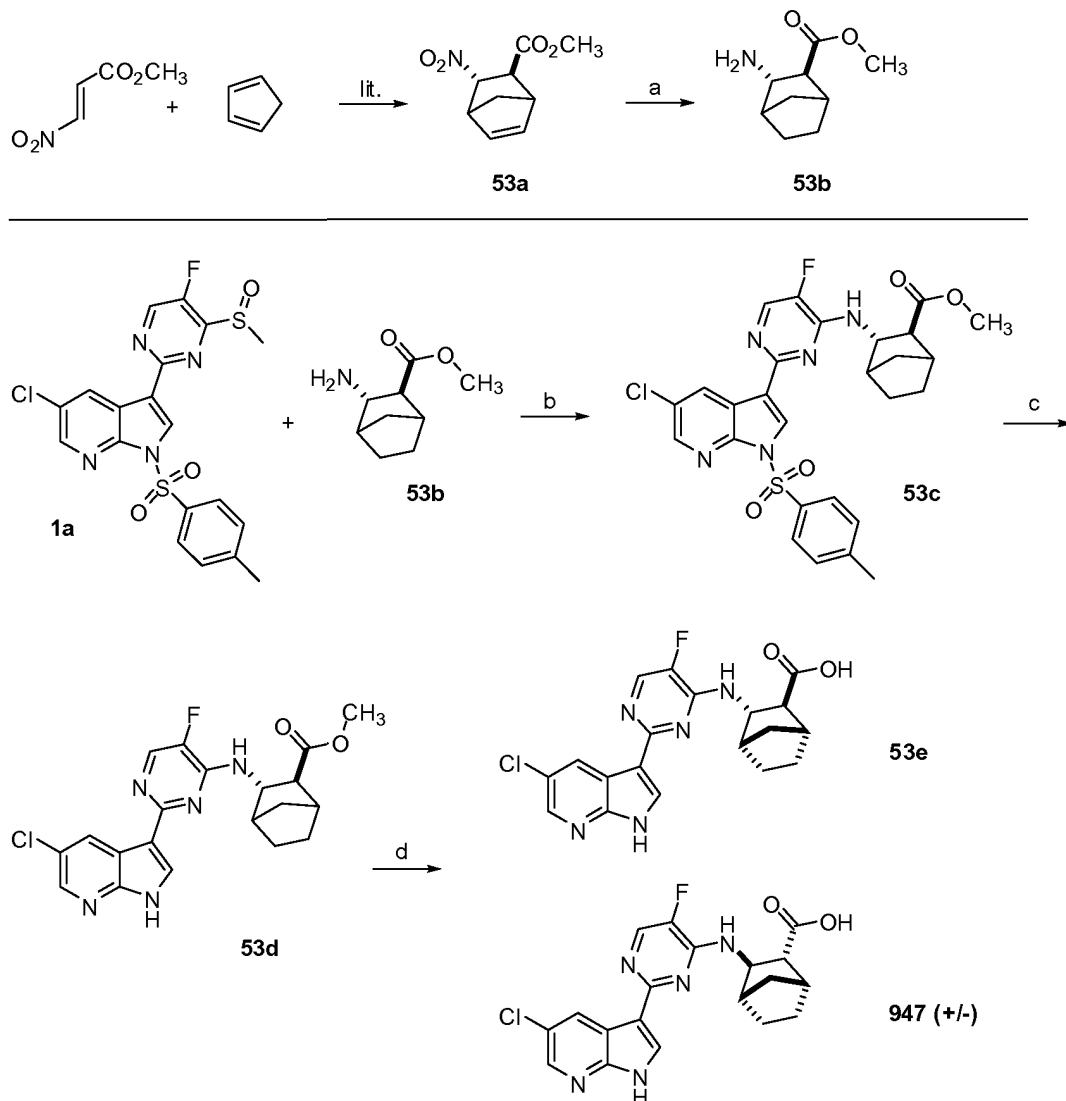
Одержання *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-метилциклогексил)піролідин-1-карбоксаміду (926)

Розчин 2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-ізоціанато-3-метилциклогексил)піримідин-4-аміну, 52m (0,035 г, 0,087 ммоль), в 3 мл NMP з 0,5 мл піроліденом нагрівали при температурі 200 °C в умовах мікрохвильового випромінювання протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ, одержуючи 8,7 мг бажаного продукту у вигляді твердої речовини рудувато-коричневого кольору.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,44-8,38 (м, 2H), 8,27 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,87 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 4,64-4,56 (м, 4H), 3,38-3,19 (м, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,16 (с, 1H), 2,07 (т, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,88 (кв, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,70 (с, 1H) і 1,61 (д, *J*=12,8 Гц, 1H) м.ч.

MS/RT: 472,38.

Загальна схема 53



(a) H₂, Pd/C, MeOH; (b) Na₂CO₃, ТГФ/CH₃CN, 135 °C; (c) NaOMe, MeOH, DCM; (d) NaOH, MeOH, ТГФ.

5 Одержання (+/-)-2,3-транс-метил-3-нітробіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксилату (53a)

Дану сполуку одержували у вигляді суміші транс-ізомерів (ендо:екзо = 84:16) згідно зі способом, описаним в літературі: Chang, Linda L.; Truong, Quang; Doss, George A.; MacCoss, Malcolm; Lyons, Kathryn; McCauley, Ermengilda; Mumford, Richard; Forrest, Gail; Vincent, Stella; Schmidt, John A.; Hagmann, William K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17(3), 597-601.

10 Одержання (+/-)-2,3-транс-метил-3-амінобіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилату (53b)

Суміш (+/-)-2,3-транс-метил-3-нітробіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксилату, 53a (0,32 г, 1,62 ммоль), і Pd/C (10 %) в MeOH продували і поміщали в атмосферу H₂ (50 фунтів на кв. дюйм) і струшували протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт, концентрували у вакуумі і двічі піддавали азеотропній відгонці з CH₃CN для видалення слідів MeOH.

15 ¹H-ЯМР сирової суміші показував присутність як ендо-, так і екзо-продуктів (84:16 = ендо:екзо), які використали на пряму в наступній реакції без додаткового очищення.

Одержання (+/-)-2,3-транс-метил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилату (53c)

20 Суміш 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину, 1a (0,46 г, 1,00 ммоль), і (+/-)-транс-метил-3-амінобіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилату, 53b (0,27 г, 1,60 ммоль), (84:16 = ендо:екзо) і свіжоосаджений Na₂CO₃ (0,32 г, 2,99 ммоль) в ТГФ (3,7 мл) і CH₃CN (1,2 мл) нагрівали при 120 °C протягом 20 хв. при впливі мікрохвильового випромінювання. Реакційну суміш фільтрували і твердий продукт промивали Et₂O і ТГФ. Органічний шар концентрували у вакуумі, що давало сирий продукт, який очищали шляхом

хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/гексан, градієнт), щоб одержати бажаний продукт (352 мг) у вигляді нероздільної суміші транс-ендо- і транс-екзо-ізомерів (ендо:екзо = 85:15), як показували дані ЯМР.

PX/MC RT=6,13 хв., (M+H) 570,34.

5 (+/-)-2,3-Транс-ендо-метил-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d) і

(+/-)-2,3-транс-екзо-метил-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d)

10 До розчину транс-ендо- і транс-екзо-метил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилатів, 53с (0,18 г, 0,31 ммоль), в MeOH (3 мл) і CH₂Cl₂ (1 мл) додавали NaOMe (3 мл 25 % мас./об., 13,88 ммоль). Через 90 секунд додавали розчин NH₄Cl (5 мл) для гасіння реакції. Суміш розподіляли між водним NH₄Cl (напівнасичений) і EtOAc. Водний шар знову екстрагували і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі.

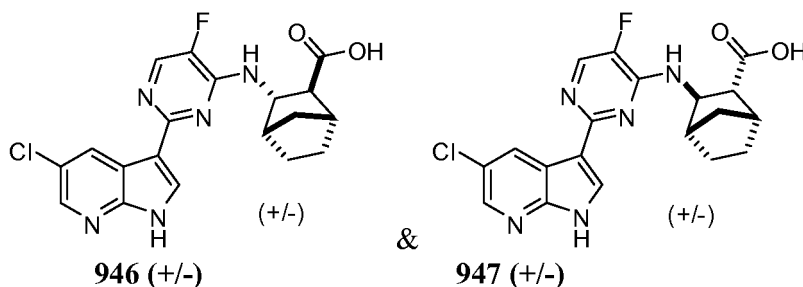
15 Флеш-хроматографія (SiO₂, 0-15 % MeOH/DCM, градієнт) давала бажаний продукт у вигляді 112 мг суміші (тверда речовина білого кольору). ¹H-ЯМР показував, що бажаний продукт знаходився у вигляді суміші ендо- і екзо-ізомерів (ендо:екзо = 84:16), яку обробляли напямку на стадії гідролізу.

(+/-)-2,3-Транс-екзо-метил-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d)

20 Другорядний ізомер (екзо): PX/MC (метод: m117) RT=3,17 хв., (M+H) 416,27.

(+/-)-2,3-Транс-ендо-метил-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d)

Основний ізомер (ендо): PX/MC (метод: m117) RT=3,49 хв., (M+H) 416,27.



25 (+/-)-2,3-Транс-ендо-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонова кислота (946) і

(+/-)-2,3-транс-екзо-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонова кислота (947)

30 У перемішуваний розчин вихідного складного метилового ефіру, 53d (0,076 г, 0,183 ммоль), (84:16 = ендо:екзо) в ТГФ (0,60 мл) і MeOH (0,10 мл), додавали NaOH (0,10 мл 2М розчину, 0,201 ммоль). Перебіг реакції відстежували за допомогою ТШХ. Через 30 хв. додавали додаткову кількість NaOH (0,18 мл 2М розчину, 0,37 ммоль) і MeOH (0,18 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 16 годин. Суміш нейтралізували за допомогою HCl (1М) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ давало 52 мг основного ізомеру (946) і 11 мг другорядного ізомеру (947) у вигляді солей хлористоводневої кислоти.

35 (946) основний (ендо)ізомер: ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,11 (м, 1H), 2,85 (ушир.с, 1H), 2,68 (ушир.с, 1H), 2,62 (д, J=4,8 Гц, 1H), 1,92 (д, J=10,1 Гц, 1H) і 1,77-1,51 (м, 5H) м.ч.

PX/MC RT=3,51 хв., (M+H) 402,32.

40 (947) другорядний (екзо)ізомер: ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,76 (ушир.с, 1H), 2,56 (д, J=4,2 Гц, 1H), 1,86 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,79-1,49 (комплекс м, 2H) і 1,51 (вбудований д, J=10,4 Гц, 2H) м.ч.

PX/MC RT=3,42 хв., (M+H) 402,32.

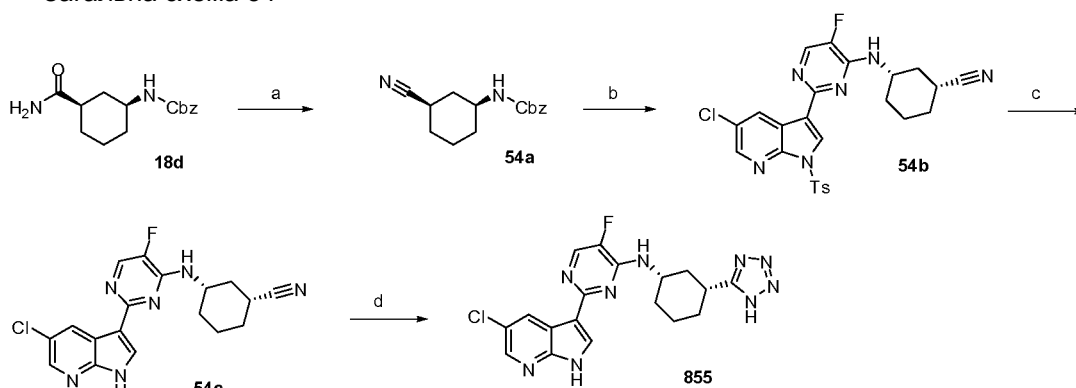
45 (2S, 3S)-3-((2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,2]октан-2-карбонова кислота (1184)



Сполуку 1184 одержували тим же способом, який описаний для сполук 946 і 947.
(2S, 3S)-3-((2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)біцикло[2,2,2]октан-2-карбонова кислота (1070)



5 Сполуку 1070 одержували тим же способом, який описаний для сполук 946 і 947.
Загальна схема 54



10 (a) ціанохлорид, ДМФ, 0 °C; (b) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{вуглець}$, H_2 ; (b) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{ТГФ}$, 45 °C; (c) Na/MeOH ; (d) $(\text{n-Bu})_2\text{SnO}$, TMSN_3 , толуол, 110 °C.

Одержання бензил-(1S, 3R)-3-ціаноциклогексилкарбамату (54a)

Суспензію бензил-N-[(1S, 3R)-3-карбамоїлциклогексил]карбамату, 18d (0,69 г, 2,50 ммоль), в ДМФ (10 мл) при температурі 0 °C обробляли 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазином (0,61 г, 3,29 ммоль) і залишали перемішуватися, при цьому вона повільно нагрівалася до кімнатної температури. Через 20 хвилин розчин ставав золотим за кольором. Через 1 годину утворювався осад. Перемішували протягом ще 3 годин, потім гасили за допомогою льодяної води (100 мл) і екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (2×125 мл), потім промивали 1н HCl (100 мл). Органічний шар концентрували у вакуумі з одержанням 730 мг залишку, який очищали, використовуючи шар з силікагелю (45 мл), використовуючи суміш 30 % EtOAc/гексан як елюент, з одержанням після вакуумного сушіння 621 мг твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,45-7,30 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,66-2,32 (м, 2H), 2,16-1,79 (м, 3H), 1,52-1,03 (м, 4H).

Одержання (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонітрилу (54b)

Бензил-N-[(1S, 3R)-3-ціаноциклогексил]карбамат (0,26 г, 1,02 ммоль) розчиняли в ТГФ (15 мл) і обробляли 0,13 г 20 % каталізатора Пірлмана (Pearlman) (50 % вологості по масі). Суспензію дегазували воднем протягом 2 хв., потім поміщали в статичну атмосферу водню. Через 135 хв. аналіз ТШХ показував відсутність вихідного продукту. Суспензію фільтрували через целіт, промивали ТГФ і дегазували азотом, потім додавали Pr_2NEt (0,21 мл, 1,23 ммоль) і 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, 1a (0,48 г, 1,02 ммоль). Суміш залишали перемішуватися протягом ночі при температурі 45 °С, потім

концентрували досуха, абсорбували на силікагелі і очищали шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-60 % EtOAc/гексан, з одержанням 293 мг твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15-8,05 (м, 3H), 7,37-7,23 (м, 2H), 5,01 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 2,75 (д, J=23,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,78-1,43 (м, 4H), 1,26 (с, 1H).

Одержання (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонітрилу (54с)

(1R, 3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанкарбонітрил, 54b (0,29 г, 0,55 ммоль), суспендували в MeOH (15 мл) і додавали металевий натрій, і суміш нагрівали при температурі 45 °C. Натрій розчиняли у вказаній сполучі. Суміш залишали перемішуватися до повного завершення реакції згідно з даними ТШХ і РХ/МС. Концентрували для зменшення об'єму, потім гасили за допомогою суміші 1:1 насичений водний розчин NH₄Cl:вода (1 мл), потім концентрували досуха. Залишок розбавляли EtOAc і промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар концентрували у вакуумі з одержанням 0,3 г твердого продукту жовтого кольору, який абсорбували на силікагелі і очищали, використовуючи 40-г колонку isco з наступним градієнтом, використовуючи 20 % MeOH/DCM як елюент: 0-25 %/6 хв. утримування 4 хв.; 25-50 %/4 хв. утримування 9 хв., з одержанням 146 мг твердої речовини білого кольору. РХ/МС (10-90 % MeOH:вода з мурашиною кислотою). РХ/МС RT=4,01 хв., ES⁺371, ES⁺369.

Одержання (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксаміду (847)

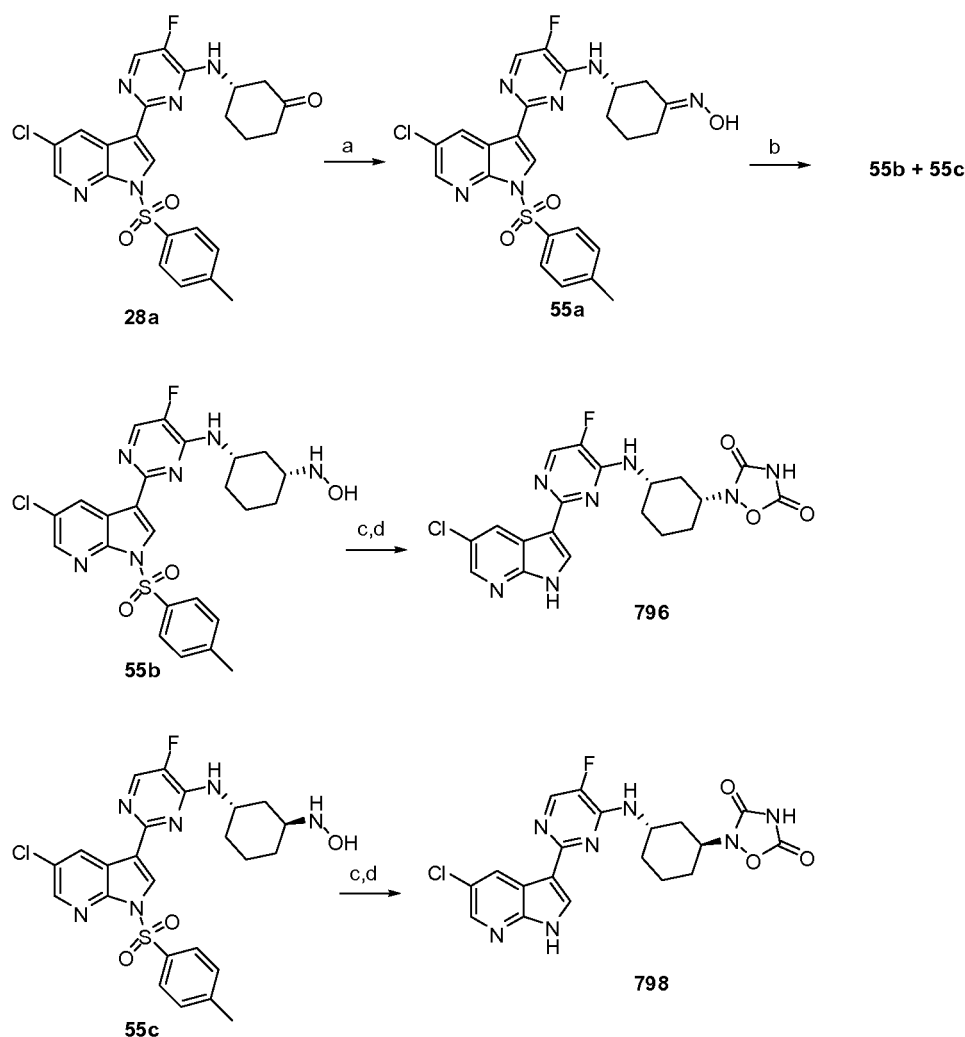
Зразок (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонітрилу обробляли сумішшю 4н HCl/діоксан і нагрівали при температурі 78 °C протягом ночі. Концентрували досуха, потім гасили за допомогою насиченого водного розчину бікарбонату натрію і додавали CH₂Cl₂, що давало завись. Фільтрували і екстрагували за допомогою CH₂Cl₂. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з одержанням 189 мг залишку оранжевого кольору, який очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH:CH₂Cl₂, градієнт) з одержанням 9,9 мг твердого продукту. РХ/МС (10-90 % MeOH:вода з мурашиною кислотою): RT=3,79 хв., ES⁺389.

Одержання N-((1S, 3R)-3-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (855)

Суспензію дибутил(оксо)олова (0,016 г, 0,064 ммоль) і (1R, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанкарбонітрилу (54с) (0,043 г, 0,107 ммоль) в толуолі (3 мл) обробляли азидо(триметил)силаном (0,200 мл, 1,507 ммоль). Суміш нагрівали в герметично закритій пробірці при температурі 120 °C протягом ночі. Суміш абсорбували на силікагелі і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (25-50 % градієнт 20 % MeOH:DCM, що містить модифікатор 0,5 % AcOH). Об'єднані фракції концентрували досуха, що давало залишок, який розтирали в ефірі, потім сушили у вакуумі при температурі 45 °C з одержанням 44 мг твердої речовини жовтого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41-8,04 (м, 3H), 7,62 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,54-3,06 (м, 3H), 2,67-2,31 (м, 1H), 2,23-1,33 (м, 6H).

Загальна схема 55



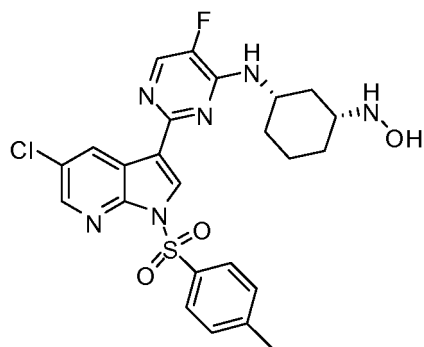
(a) гідроксиламін-НCl, EtOH; (b) 5-етил-2-метилпіридинійборан, HCl, MeOH; (c) N-(оксометилен)карбамоїлхлорид, ТГФ; (d) NaOMe, MeOH.

5 Одержання оксиму (S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанону (55a)

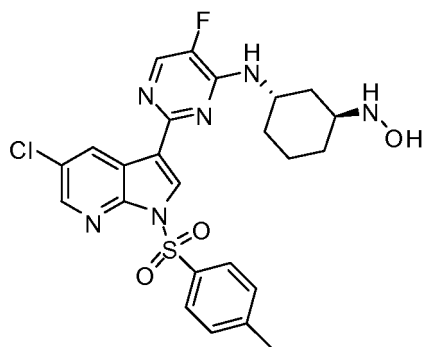
10 У розчин (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанону (0,41 г, 0,81 ммоль) в EtOH (8,2 мл) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,11 г, 1,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш нагрівали до температури 70 °C протягом 15 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, суспендували в EtOAc-DCM, промивали напівнасиченим сольовим розчином (2×) і фільтрували через шар SiO₂. Одержаний залишок піддавали азеотропній відгонці з CH₃CN (2×) з одержанням порошку не зовсім білого кольору, який використовували без додаткового очищення.

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (д, J=10,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,10-8,04 (м, 3H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,29-4,15 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 0,6 H), 2,41 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,30-2,16 (м, 2H), 2,06-1,84 (м, 4H) і 1,66-1,59 (м, 2H) м.ч.

PX/MS (метод: m120) RT=3,90 хв., (M+H) 529,44.



(55b) &



(55c)

2-(5-Хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1*S*,
(гідроксіаміно)циклогексил)піримідин-4-амін (55c) і

3*R*)-3-

2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1*S*,
(гідроксіаміно)циклогексил)піримідин-4-амін (55b)

3*S*)-3-

У перемішуваний розчин оксиму (S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанону (0,20 г, 0,38 ммоль) і HCl (0,19 мл 6*M*, 1,134 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали (5-етил-2-метилпіридинійборан (0,12 мл, 0,76 ммоль) при кімнатній температурі. Через 30 хв. реакційну суміш гасили NaHCO₃. Суміш ретельно екстрагували Et₂O, EtOAc, CH₂Cl₂ і EtOAc. Кожну органічну частину промивали насиченим сольовим розчином і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (SiO₂, 20-100 % EtOAc-гексан) давала цис-4 (74 мг) і транс-3 (64 мг) ізомери.

2-(5-Хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1*S*,
(гідроксіаміно)циклогексил)піримідин-4-амін (стереоізомер 3)

3*S*)-3-

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, *J*=2,4 Гц, 1*H*), 8,50 (с, 1*H*), 8,33 (д, *J*=2,4 Гц, 1*H*), 8,07-8,04 (м, 1*H*), 7,37 (д, *J*=8,4 Гц, 1*H*), 4,24-4,17 (м, 1*H*), 3,07-3,00 (м, 1*H*), 2,34 (м, 1*H*), 2,14-2,08 (м, 1*H*), 1,93 (т, *J*=3,5 Гц, 2*H*), 1,66-1,53 (м, 1*H*) і 1,44-1,12 (м, 3*H*) м.ч.

PX/MS RT=3,64 хв., (M+H) 531,47.

2-(5-Хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1*S*,
(гідроксіаміно)циклогексил)піримідин-4-амін (стереоізомер 4)

3*R*)-3-

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, *J*=2,4 Гц, 1*H*), 8,53 (с, 1*H*), 8,32 (д, *J*=2,4 Гц, 1*H*), 8,07-8,04 (м, 1*H*), 7,37 (д, *J*=8,2 Гц, 1*H*), 4,58-4,54 (м, 1*H*), 3,26-3,23 (м, 1*H*), 2,38 (с, 3*H*), 1,98-1,83 (м, 4*H*) і 1,69-1,60 (м, 4*H*) м.ч.

PX/MS RT=3,67 хв., (M+H) 531,47.

2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)-1,2,4-оксадіазолідин-3,5-діон (796)

До розчину 2-(5-хлор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фтор-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-(гідроксіаміно)циклогексил)піримідин-4-аміну, 55b (0,072 г, 0,136 ммоль), в ТГФ (2 мл) при температурі 0 °C додавали *N*-(оксометилден)карбамоїлхлорид (0,014 мл, 0,176 ммоль). Відразу утворювався твердий продукт білого кольору. Завись струшували і піддавали ультразвуковому опроміненню з одержанням однорідної суміші суспензія/завись. Потім додавали CH₂Cl₂ (1 мл) для полегшення сольовування зависі. Через 135 хв. суміш обробляли NaOMe (2 мл, 25 % мас./об.). Через 2 хв. суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і підкисляли за допомогою 1*M* HCl. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×) і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Препаративна ВЕРХ давала бажаний продукт (25 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1*H*), 8,52 (с, 1*H*), 8,38 (с, 1*H*), 8,31 (ушир.с, 1*H*), 4,34 (м, 1*H*), 2,60-2,56 (м, 1*H*), 2,27 (м, 1*H*), 2,08 (м, 3*H*) і 1,89-1,78 (м, 3*H*) м.ч.

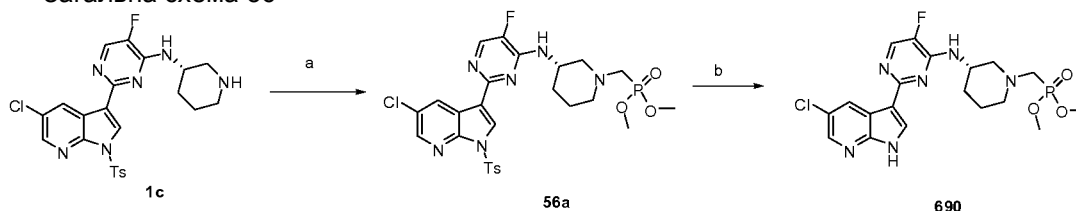
PX/MS RT=3,12 хв., (M+H) 446,45.

2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)-1,2,4-оксадіазолідин-3,5-діон (798)

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1*H*), 8,56 (с, 1*H*), 8,38 (с, 1*H*), 8,31 (ушир.с, 1*H*), 4,47 (м, 1*H*), 4,21 (м, 1*H*), 2,41 (м, 1*H*), 2,22 (м, 1*H*), 2,10-1,90 (м, 3*H*), 1,72 (м, 2*H*) і 1,50 (м, 1*H*) м.ч.

PX/MS RT=3,37 хв., (M+H) 446,34.

Загальна схема 56



(a) параформальдегід, метоксифосфоноілоксиметан, 4 Å сита, толуол, 90 °C, (b) NaOMe, MeOH.

5 Одержання (S)-диметил-(3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метилфосфонату (56a)

До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[5,4-b]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 1c (2,00 г, 3,99 ммоль), в сухому толуолі додавали молекулярні сита розміром 4 ангстрєми і метоксифосфоноілоксиметан (0,97 г, 0,81 мл, 8,78 ммоль). При перемішуванні в атмосфері азоту по частинах додавали параформальдегід (0,90 г, 9,98 ммоль). Суміш нагрівали при температурі 90 °C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли насиченим водним розчином NaHCO₃, двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % MeOH/CH₂Cl₂, з одержанням 2,0 г бажаного продукту. РХ/МС RT=4,47 хв., (M+H) 623,3.

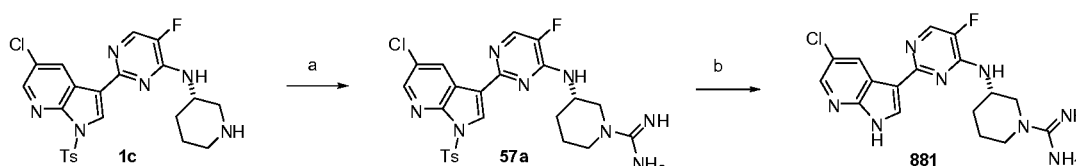
15 Одержання (S)-диметил-(3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-іл)метилфосфонату (690)

До розчину 2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-N-[(3S)-1-(диметоксифосфорилметил)-3-піперидил]-5-фторпіримідин-4-аміну, 56a (1,00 г, 1,61 ммоль), в MeOH (40 мл) додавали метанолат натрію (20 мл 25 % мас./об., 92,55 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Всі леткі продукти видаляли при зниженому тиску і одержаний залишок розбавляли насиченим водним розчином NH₄Cl і двічі екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % MeOH:CH₂Cl₂, з одержанням 270 мг твердої речовини білого кольору.

30 ¹H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,33 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H) і 1,47-1,35 (м, 1H) м.ч.

РХ/МС RT=3,84 хв., (M+1) 469,47.

Загальна схема 57



35 (a) гідрохлорид піразол-1-карбоксамідину, Pr₂NEt, 4 Å сита, толуол, 90 °C; (b) NaOMe, MeOH. Одержання ((S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)піперидин-1-карбоксаміду (57a)

До розчину гідрохлориду піразол-1-карбоксамідину (0,12 г, 0,80 ммоль) і 2-[5-хлора-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фтор-N-[(3S)-3-піперидил]піримідин-4-аміну, 1c (0,40 г, 0,80 ммоль), в ДМФ (0,9 мл) додавали Pr₂NEt (0,14 мл, 0,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш розбавляли водою, фільтрували, промивали додатковою кількістю води, потім ефіром. Фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 5-20 % MeOH/CH₂Cl₂ (продукт елюювали 20 % MeOH), з одержанням 190 мг бажаного продукту.

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,73 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,50-8,45 (м, 2H), 8,33 (д, J=3,7 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,90 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, J=9,0 Гц, 6H), 3,87 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,03 (кв, J=10,9 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,11 (д, J=9,9 Гц, 1H), 1,90 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,68 (дд, J=24,5, 13,9 Гц, 2H).

РХ/МС RT=3,07 хв., (M+1) 543,34.

50 Одержання (S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-

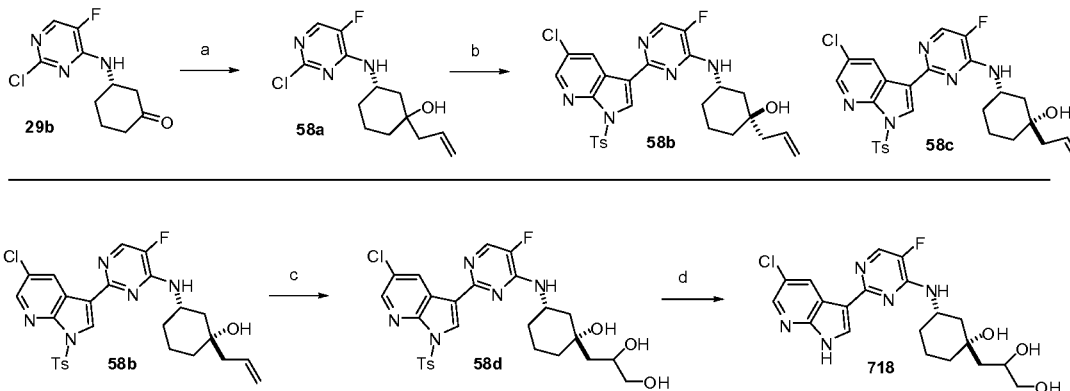
іламіно)піперидин-1-карбоксимідаміду (881)

До розчину (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]піперидин-1-карбоксамідину, 57b (0,18 г, 0,32 ммоль), в MeOH (5 мл) додавали метанолат натрію (3 мл 25 % мас./об., 13,88 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 5 хв. суміш концентрували у вакуумі до твердого продукту ясно-жовтого кольору. Сирий залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (MeOH/1 % водна HCl) з одержанням бажаного продукту.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,79 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,08 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,17 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H)

PX/MC RT=2,03 хв., (M+1) 389,27.

Загальна схема 58



(a) 3-бромпроп-1-ен, порошкоподібний Zn, ДМФ; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, ацетонітрил, вода, 120 °С, мікрохвильове випромінювання; (c) OsO₄, піридин, 4-метилморфолін-N-оксид, трет-бутанол, вода, ТГФ, 120 °С; (d) NaOMe, MeOH.

Одержання (3S)-1-аліл-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексанолу (58a)

До розчину (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанону, 29b (0,60 г, 2,46 ммоль), і 3-бромпроп-1-ену (0,43 мл, 4,92 ммоль) в ДМФ додавали порошкоподібний Zn (0,32 г, 4,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суміш розбавляли насиченим водним розчином NH₄Cl, двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази двічі промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-50 % EtOAc/гексани, з одержанням 553 мг бажаного продукту, 58a, у вигляді масла. PX/MC - два піки, відповідні двом діастереомерним продуктам: 286,4 (M+H), RT=3,41 і 3,78.

Одержання (1R, 3S)-1-аліл-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу і (1R, 3S)-1-аліл-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанолу (58b і 58c)

У пробірку для мікрохвильового реактора поміщали 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піроло[2,3-б]піридин (0,57 г, 1,32 ммоль) і (3S)-1-аліл-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанол, 58a (0,32 г, 1,10 ммоль), в ацетонітрилі (12 мл) і Na₂CO₃ (1,65 мл 2M водного розчину, 3,31 ммоль). Суміш знекиснювали за допомогою азоту протягом 15 хв. У суміш додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,03 г, 0,02 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 120 °С протягом 20 хв. Суміш розбавляли насиченим сольовим розчином, двічі екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 10-60 % EtOAc/гексани, з одержанням двох діастереомерів.

Діастереомер 1 (більш полярна пляма - 58c): PX/MC RT=4,45 хв., (M+H) 556,48.

Діастереомер 2 (менш полярна пляма - 58b): PX/MC RT=4,48 хв. (M+H) 556,48.

Одержання 3-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропан-1,2-діолу (58d)

До розчину (3S)-1-аліл-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанолу, 58c (0,30 г, 0,54 ммоль), в 2-метил-2-пропанолі (9,23 мл), ТГФ (3,69 мл) і воді (1,85 мл) додавали піридин (0,09 мл, 1,08 ммоль), тетраоксид осмію (0,27 мл 2,5 % мас./об., 0,03 ммоль) і N-оксид 4-метилморфоліну (0,07 мл, 0,65 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної

температури суміш розбавляли насиченим водним розчином бісульфіту натрію і двічі екстрагували сумішшю 20 % ізопропанол/ CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази додатково промивали насиченим водним розчином бісульфіту натрію, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 5-10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням 175 мг бажаного продукту у вигляді рацемічної суміші, 58d.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,77 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,25-8,23 (м, 1H), 8,07 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,74 (дд, $J=7,6$, 13,5 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,97 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,77-1,63 (м, 4H) і 1,57-1,46 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=4,31 хв., (M+H) 590,5.

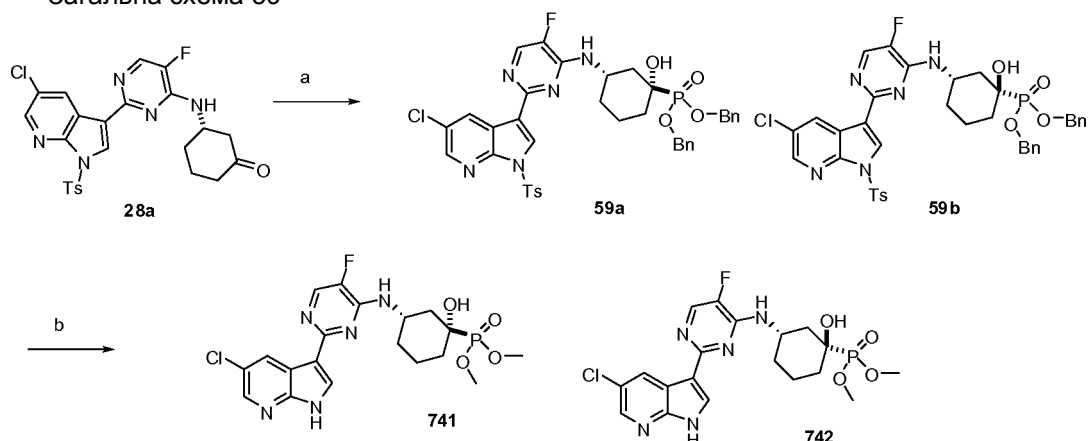
Одержання 3-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропан-1,2-діолу (718)

До розчину 3-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропан-1,2-діолу, 58d (0,11 г, 0,18 ммоль), в MeOH (5 мл) додавали метанолат натрію (2 мл 25 % мас./об. розчин, 9,26 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 хв. реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NH_4Cl і двічі екстрагували 20 % IPA/ CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 5-20 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, давало 56 мг твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 12,29 (с, 1H), 8,71 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J=2,8$, 4,5 Гц, 1H), 8,15 (т, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,97 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,77 (дд, $J=3,8$, 10,5 Гц, 1H), 4,54 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,82-1,63 (м, 4H) і 1,59-1,45 (м, 4H) м.ч.

PX/MC RT=3,71 хв., (M+1) 436,48.

Загальна схема 59



(a) бензилоксифосфоноїлоксиметилбензол, триетиламін, 95 °C, мікрохвильове випромінювання; (b) NaOMe , MeOH .

Одержання дибензил-(1S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексилфосфонату і дибензил-(1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексилфосфонату (59a і 59b)

До розчину (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанону, 28a (0,40 г, 0,78 ммоль), в бензилоксифосфоноїлоксиметилбензолі (2,58 мл, 11,67 ммоль) додавали триетиламін (0,22 мл, 1,56 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 95 °C протягом 15 годин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагували за допомогою EtOAc , знову промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі до одержання твердої речовини білого кольору. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, з одержанням 518 мг суміші діастереомерів, яка містила трохи бензилоксифосфоноїлметилбензолу. Суміш використовували без додаткового очищення на наступній стадії. PX/MC RT=4,6 хв., (M+H) 776,32.

Одержання диметил-(1S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексилфосфонату і диметил-(1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-

b)пiридин-3-іл)-5-фторпiримiдин-4-іламіно)-1-гiдроксициклогексилфосфонату (741, 742)

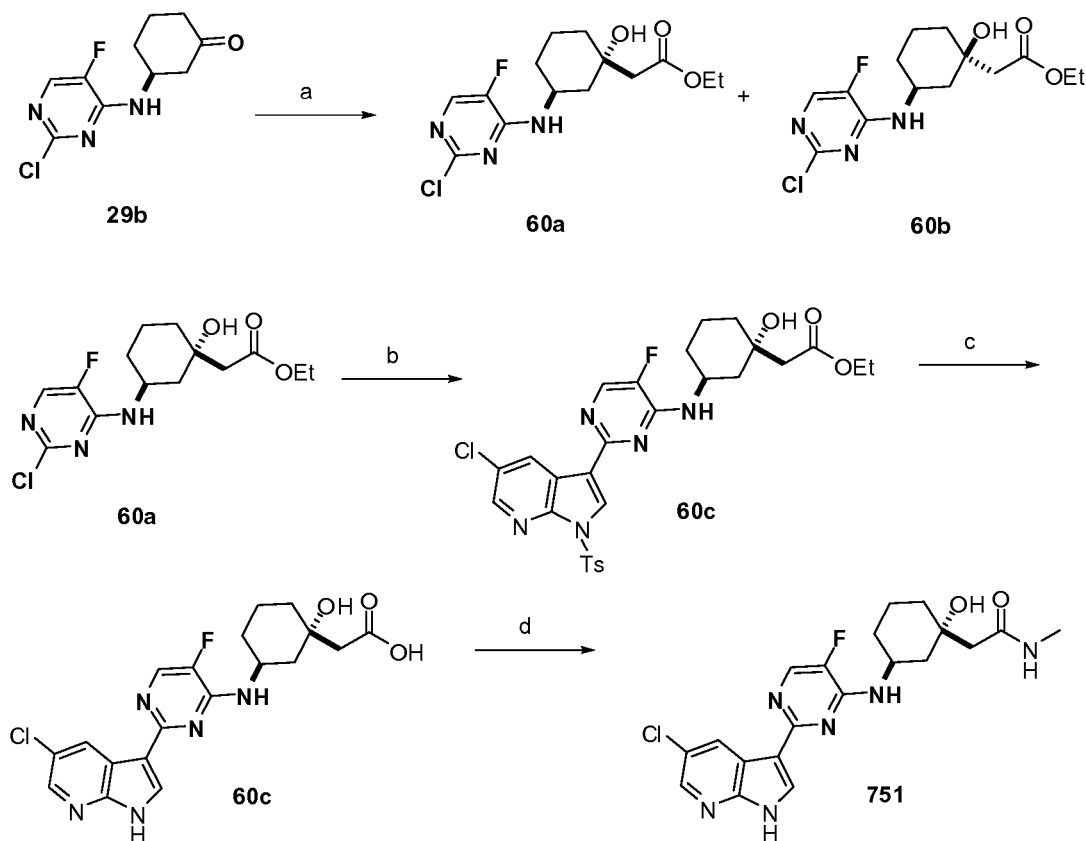
До розчину (1R, 3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]пiридин-3-іл]-5-фторпiримiдин-4-іл]аміно]-1-дибензилоксифосфорилциклогексанолу і (1S, 3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]пiридин-3-іл]-5-фторпiримiдин-4-іл]аміно]-1-

дибензилоксифосфорилциклогексанолу в MeOH додавали метанолат натрію і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 15 хв. реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NH₄Cl і двічі екстрагували сумішшю 20 % IPA/CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи 0-5 % MeOH/CH₂Cl₂ для елюювання

домішок, 5-10 % для елюювання двох нижніх плям.
Діастереомер 1 [741]: ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,77 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,73 (дд, J=10,1, 6,3 Гц, 6H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 6H). PX/MC RT=3,82 хв., (M+1) 470,5.

Діастереомер 2 [742]: ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,30 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,55-4,36 (м, 1H), 3,71 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,68 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,16-2,01 (м, 2H), 2,00-1,72 (м, 3H), 1,71-1,41 (м, 2H), 1,39-1,18 (м, 1H). PX/MC RT=3,70 хв., (M+1) 470,5.

Загальна схема 60



Одержання етил-2-((1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпiримiдин-4-іламіно)-1-гiдроксициклогексил)етаноату (60a)

Порошкоподібний цинк (1,61 г, 24,62 ммоль) нагрівали за допомогою нагрівальної гармати в атмосфері N₂. Додавали ТГФ (8,0 мл), потім додавали розчин хлор(триметил)силану (0,63 мл, 4,93 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) і перемішували протягом 15 хв. при кімнатній температурі, потім нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури до цинкової суміші повільно додавали розчин етил-2-бромацетату (2,73 мл, 24,62 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Потім додавали розчин (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпiримiдин-4-іл)аміно]циклогексанолу, 29b (2,00 г, 8,21 ммоль), в ТГФ (6,0 мл). Суміш кип'ятили протягом 2 годин, потім концентрували у вакуумі. Додавали EtOAc і насичений водний розчин NaHCO₃ і продукт екстрагували за допомогою додаткової кількості EtOAc (3×), сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі (гексани:EtOAc)

розділяло 2 продукти. Першим піком була сполука 60a (2,05 г, 6,18 ммоль, 75 %). PX/MC+: 332,20 при 3,57 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

Одержання етил-2-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаноату (60c)

5 До розчину 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (0,31 г, 0,72 ммоль) в ацетонітрилі (6,0 мл) додавали етил-2-((1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаноат, 60a (0,20 г, 0,60 ммоль), і дегазували в атмосфері N₂. Потім додавали Na₂CO₃ (0,90 мл 2М розчину, 1,81 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,10 г, 0,09 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при температурі 120 °C протягом 30 хв. Одержаний продукт концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO₃, далі екстрагували за допомогою додаткової кількості EtOAc (3×), сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Одержаний продукт розбавляли DCM, і хроматографія на силікагелі (гексани:EtOAc) давала 217 мг сполуки 60c. LC-MS+: 602,49 при 4,62 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

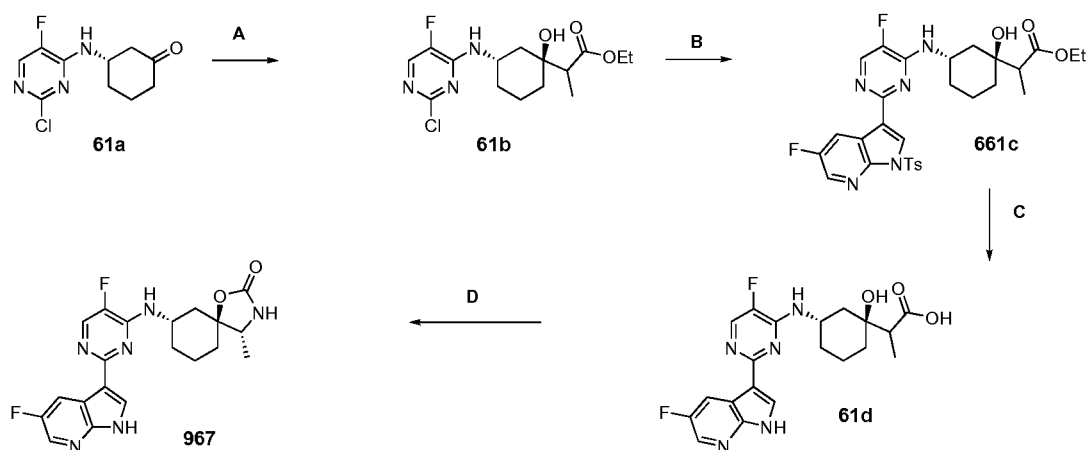
Одержання 2-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етанової кислоти (60d)

20 До розчину етил-2-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаноату, 60c (0,14 г, 0,22 ммоль), в ТГФ (5,0 мл) додавали LiOH (1,12 мл 1М водного розчину, 1,12 ммоль). Реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при температурі 130 °C протягом 30 хв., нейтралізували за допомогою HCl (0,56 мл 2М розчину, 1,12 ммоль) і концентрували при зниженому тиску, розбавляли толуолом і концентрували (2×) з одержанням сполуки 60d, яку використовували без додаткового очищення. LC-MS+: 420,30 при 3,05 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

Одержання 2-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)-N-метилетанаміду (751)

30 До розчину 2-((1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етанової кислоти, 60d (0,032 г, 0,076 ммоль), в MeCN (1,6 мл) і ДМФ (1,6 мл) додавали HATU (0,058 г, 0,152 ммоль), метанамін (0,154 мл 2М розчину, 0,305 ммоль) і ⁱPr₂NEt (0,053 мл, 0,305 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом ночі, потім концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (вода/HCl:MeOH). Чисті фракції об'єднували і концентрували у вакуумі з одержанням 29 мг сполуки 751 у вигляді HCl-солі.

Загальна схема 61



Одержання етил-2-((1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропаноату (61b) (стадія А)

40 Порошок цинку (1,21 г, 18,47 ммоль, 3 екв.) нагрівали за допомогою нагрівальної гармати в атмосфері N₂. Додавали ТГФ (6,0 мл), потім розчин хлор(триметил)силану (0,47 мл, 3,69 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) і перемішували протягом 15 хв. при кімнатній температурі, потім нагрівали при кип'ятінні і охолоджували. До цієї суміші з цинком повільно додавали розчин етил-2-бромпропаноату (3,34 г, 18,47 ммоль) і (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанону (61a) (1,50 г, 6,16 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Одержану суміш кип'ятили із

зворотним холодильником протягом 2 годин, потім концентрували у вакуумі. Додавали EtOAc і насичений водний розчин NaHCO_3 і продукт екстрагували за допомогою EtOAc (3×), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі (гексан:EtOAc) дозволяло розділити 2 продукти. Перший продукт елюювали при 20-35 % етилацетату і другий продукт елюювали при 35-40 %. Фракції 2-го продукту концентрували у вакуумі з одержанням 760 мг сполуки 61b. PX/MC^+ : 346,23 при 3,35 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

Одержання етил-2-((1S, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропаноату (61c)

До розчину 5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (0,21 г, 0,38 ммоль) в ацетонітрилі (3,6 мл) додавали етил-2-((1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропаноат (61b) (0,12 г, 0,35 ммоль) і дегазували в атмосфері N_2 . Додавали Na_2CO_3 (0,52 мл 2М водного розчину, 1,041 ммоль), потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,06 г, 0,052 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали в умовах мікрохвильового випромінювання при температурі 12 °C протягом 30 хв. Продукт концентрували при зниженому тиску і далі розбавляли EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO_3 , потім екстрагували за допомогою додаткової кількості EtOAc (3×). Об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Одержану речовину розбавляли CH_2Cl_2 , і хроматографія на силікагелі (гексан:EtOAc) давала 200 мг сполуки 61c. PX/MC^+ : 600,35 при 4,22 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

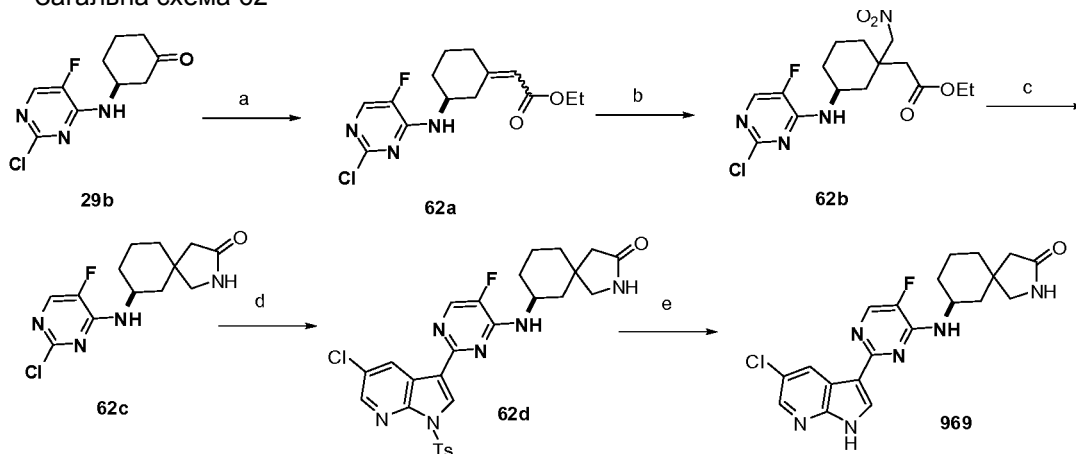
Одержання 2-((1S, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропанової кислоти (61d)

До розчину етил-2-((1S, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)пропаноату (61c) (0,20 г, 0,33 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали LiOH (3 мл 1М водного розчину, 3,0 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 2 днів при кімнатній температурі, потім нейтралізували за допомогою HCl (1,5 мл 2М розчину, 3,0 ммоль) і концентрували досуха, розбавляли толуолом і концентрували знов (2×) з одержанням сполуки 61d, яку використовували без додаткового очищення. PX/MC^+ : 418,32 при 2,62 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

Одержання (4R, 5S, 7S)-7-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-4-метил-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (967)

До розчину 2-[(1S, 3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]-1-гідроксициклогексил]пропанової кислоти (61d) (0,095 г, 0,228 ммоль) в толуолі (5 мл) і триетиламіні (0,048 мл, 0,341 ммоль) додавали (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензол (0,059 мл, 0,273 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °C в герметично закритій пробірці протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (вода/HCl:MeOH) для розділення діастереомерів. З метою видалення слідових кількостей лівообертального вихідного продукту, сполуку першого піка розбавляли MeOH (1 мл) і пропускали через картридж PL- HCO_3 MP SPE з одержанням вільної основи. Даний продукт потім перетворювали в сіль (HCl у воді) і концентрували у вакуумі з одержанням 16 мг сполуки 967 у вигляді HCl-солі.

Загальна схема 62



Одержання (S)-етил-2-(3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексиліден)етаноату (62a)

До розчину (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанону (29b) (2,00 г, 8,21 ммоль) в толуолі (40 мл) додавали етил-2-трифенілфосфораніліденацетат (4,29 г, 12,31

ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом ночі, потім концентрували у вакуумі і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (гексани:EtOAc). Бажаний продукт елюювали за допомогою 15 % етилацетату. Чисті фракції об'єднували і концентрували з одержанням 2,57 г сполуки 62a. РХ/МС+: 314,18 при 3,75 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

5 Одержання етил-2-((3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(нітрометил)циклогексил)етаноату (62b)

До розчину (S)-етил-2-(3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексиліден)етаноату, 62a (2,58 г, 8,22 ммоль), в нітрометані (44,53 мл, 822,3 ммоль) додавали 1,1,3,3-тетраметилгуанідин (1,55 мл, 12,33 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом ночі, потім концентрували у вакуумі і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (гексан:EtOAc), потім піддавали другий хроматографії (CH₂Cl₂/20 % MeOH в CH₂Cl₂). Фракції, що містять чистий продукт, об'єднували і концентрували з одержанням 1,8 г сполуки 62b. РХ/МС+: 375,32 при 3,64 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

15 Одержання (7S)-7-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-азаспіро[4,5]-декан-3-ону (62c)
До розчину етил-2-((3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-(нітрометил)циклогексил)етаноату, 62b (1,60 г, 4,27 ммоль), в MeOH (20 мл) додавали нікель Ренея (0,03 г, 0,43 ммоль). Реакційну суміш струшували на апараті Парра при тиску H₂ 40 фунтів на кв. дюйм протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали шляхом хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂/20 % MeOH в CH₂Cl₂) з одержанням 155 мг сполуки 62c. РХ/МС+: 299,13 при 2,87 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

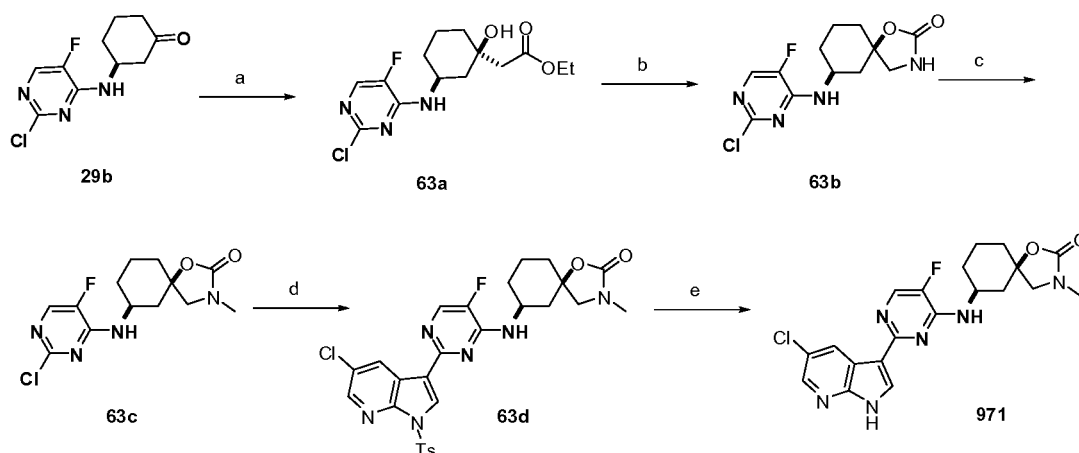
20 Одержання (7S)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-азаспіро[4,5]декан-3-ону (62d)

До розчину 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (0,083 г, 0,195 ммоль) в ацетонітрилі (1,6 мл) додавали (7S)-7-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-азаспіро[4,5]декан-3-он (62c) (0,053 г, 0,177 ммоль) і дегазували в атмосфері N₂. Додавали водний Na₂CO₃ (0,266 мл 2M розчину, 0,5320 ммоль), потім Pd(PPh₃)₄ (0,031 г, 0,027 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали в умовах мікрохвильового випромінювання при температурі 120 °C протягом 30 хв., потім концентрували у вакуумі. Продукт розбавляли CH₂Cl₂ і хроматографували на силікагелі, використовуючи градієнт гексан:EtOAc, потім 20 % MeOH в CH₂Cl₂. Чисті фракції об'єднували і концентрували з одержанням 91 мг сполуки 62d. РХ/МС+: 569,26 при 4,20 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

35 Одержання (7S)-7-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-азаспіро[4,5]декан-3-ону (969)

До розчину (7S)-7-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-азаспіро[4,5]декан-3-ону, 62d (0,091 г, 0,159 ммоль), в MeOH (2 мл) додавали NaOMe (2 мл 25 % мас./об., 9,255 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 години, потім концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (вода/HCl:MeOH) з одержанням суміші діастереомерів. Фракції, що містять чистий продукт, об'єднували і концентрували з одержанням 50 мг HCl-солі сполуки 969.

Загальна схема 63



Одержання етил-2-((1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаноату (63a)

45 Цинковий порошок (1,61 г, 24,62 ммоль) нагрівали за допомогою нагрівальної гармати в

атмосфері N_2 . Додавали ТГФ (8,0 мл), потім додавали розчин хлор(триметил)силану (0,63 мл, 4,93 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) і перемішували протягом 15 хв. при кімнатній температурі, потім нагрівали при кип'ятінні і охолоджували. До суміші з цинком повільно додавали розчин етил-2-бромацетату (2,73 мл, 24,62 ммоль) в ТГФ (6,0 мл), потім додавали розчин (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанону, 29b (2,00 г, 8,21 ммоль), в ТГФ (6,0 мл). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім концентрували у вакуумі. Додавали EtOAc і насичений водний розчин $NaHCO_3$ і продукт екстрагували за допомогою додаткової кількості EtOAc (3×), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі (гексани:EtOAc) розділяли 2 продукти. Фракції, що містять сполуку другого (меншого) піка, об'єднували і концентрували з одержанням 470 мг сполуки 63a. PX/MC+: 332,13 при 3,2 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

Одержання (5S, 7S)-7-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (63b)

До розчину етил-2-((1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаноату, 63a (0,40 г, 1,20 ммоль), в сухому MeOH (6 мл) додавали гідразин (0,75 мл, 23,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрували в потоці N_2 . Реакційну суміш розбавляли HCl (20 мл 1M розчину, 20 ммоль) до підкислення і охолоджували до температури 0-5 °C. Потім повільно додавали $NaNO_2$ (1,44 мл 1M розчину, 1,44 ммоль). Додавали 1:1 бензол: $CHCl_3$ (20 мл) і суміш перемішували. Органічний шар відділяли і повільно додавали до киплячого бензолу. Кип'ятили із зворотним холодильником протягом 0,5 години, потім концентрували. Хроматографія на силікагелі (CH_2Cl_2 :20 % MeOH в CH_2Cl_2) давала 92 мг чистого продукту 63b. PX/MC+: 301,15 при 2,76 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

Одержання (5S, 7S)-7-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (63c)

Розчин (5S, 9S)-9-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-1-окса-3-азаспіро-[4,5]декан-2-ону, 63b (0,049 г, 0,163 ммоль), в ДМФ (8,2 мл) охолоджували до температури 0 °C. Додавали NaN (0,010 мг, 0,244 ммоль), потім додавали MeI (0,011 мл, 0,179 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою і концентрували у вакуумі. Додавали насичений водний розчин $NaHCO_3$ і продукт екстрагували за допомогою EtOAc (3×), промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Продукт очищали, використовуючи хроматографію на силікагелі (CH_2Cl_2 :20 % MeOH в CH_2Cl_2), з одержанням сполуки 63b. PX/MC+: 315,19 при 2,83 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

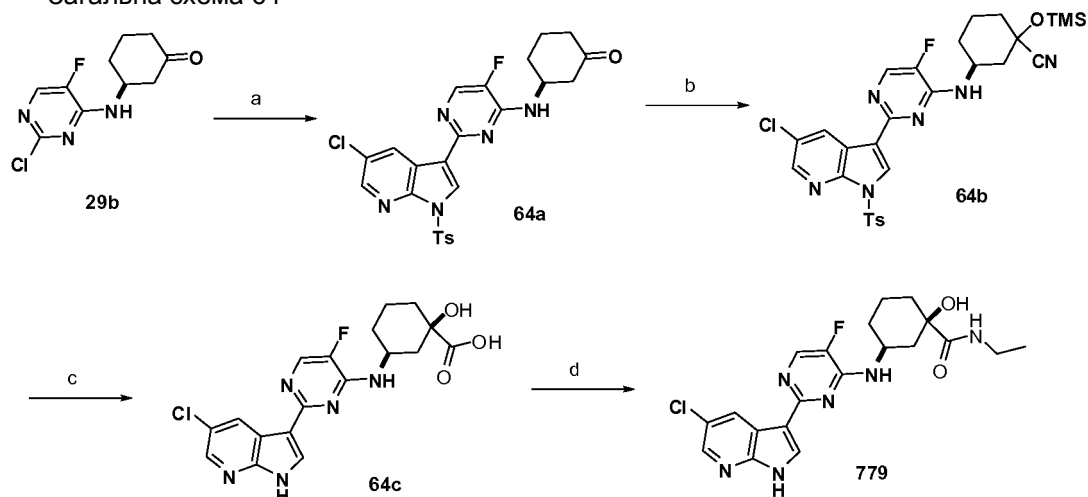
Одержання (5S, 7S)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (63d)

До розчину 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (0,031 г, 0,0724 ммоль) в ацетонітрилі (0,570 мл) додавали (5S, 7S)-7-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он, 63c (0,019 г, 0,060 ммоль), і дегазували в атмосфері N_2 . Додавали Na_2CO_3 (0,091 мл 2M розчину, 0,1810 ммоль), потім $Pd(PPh_3)_4$ (0,010 г, 0,009 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали в умовах мікрохвильового випромінювання при температурі 120 °C протягом 30 хв. Суміш потім концентрували у вакуумі. Продукт розбавляли CH_2Cl_2 , і хроматографія на силікагелі (гексан:EtOAc, потім 20 % MeOH в CH_2Cl_2) давала сполуку 63d. PX/MC+: 585,25 при 4,17 хв. (10-90 % MeOH, 3/5 град./потік, мурашина кислота).

(5S, 7S)-7-(2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он (971)

До розчину (5S, 7S)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іламіно)-3-метил-1-окса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону, 63d (0,035 г, 0,060 ммоль), в MeOH (2 мл) додавали NaOMe (2 мл 25 % мас./об., 9,255 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв., потім концентрували у вакуумі і очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (вода/HCl:MeOH). Чисті фракції об'єднували і концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 971 у вигляді HCl-солі.

Загальна схема 64



Одержання (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанону (64a)

У пробірку для мікрохвильової печі поміщали 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридин (2,13 г, 4,93 ммоль), (3S)-3-[[2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанон в DME (22,2 мл) і водний розчин Na_2CO_3 (5,13 мл 2М розчину, 10,26 ммоль). Суміш знекиснювали за допомогою азоту протягом 20 хв. У реакційну суміш додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,47 г, 0,41 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали і нагрівали при 120 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (40 мл), фільтрували через целіт. Фільтрат промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 10-80 % EtOAc/гексани, давало (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанон, 64a.

Одержання (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-триметилсилілоксициклогексанкарбонітрилу (64b)

До розчину (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]циклогексанону, 64a (0,58 г, 1,13 ммоль), в CH_2Cl_2 (20 мл) при кімнатній температурі додавали дийодид цинку (0,36 г, 1,13 ммоль) і триметилсилілформонітрил (0,30 мл, 2,26 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш очищали шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням 600 мг (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-триметилсилілоксициклогексанкарбонітрилу, 64b.

Одержання (1S, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-гідроксициклогексанкарбонової кислоти (64c)

(3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-триметилсилілоксициклогексанкарбонітрил, 64b (0,57 г, 0,93 ммоль), нагрівали в HCl (20 мл 12М розчину, 240,0 ммоль) при температурі 80 °С в герметично закритій пробірці протягом ночі. Розчинник упарювали і сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 200 мг (1S, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-гідроксициклогексанкарбонової кислоти, 64c.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 3,38-3,26 (м, 26H), 2,42 (дд, $J=13,3$, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, $J=18,1$, 8,6 Гц, 3H). РХ/МС ($M+1$) 406,35.

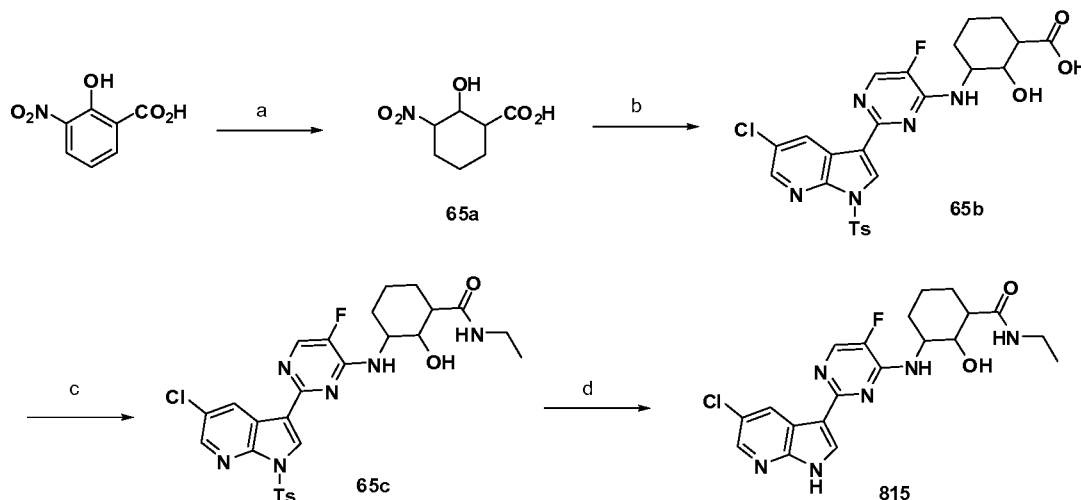
Одержання (1S, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-N-етил-1-гідроксициклогексанкарбоксаміду (779)

(1S, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-1-гідроксициклогексанкарбонову кислоту, 64c (0,040 г, 0,090 ммоль), розчиняли в ДМФ (3 мл), потім додавали Pr_2NEt (0,047 мл, 0,271 ммоль) і етанамін (0,135 мл 2М розчину, 0,271 ммоль), потім HATU (0,080 г, 0,210 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 годин. Розчин упарювали і продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 10 мг (1S, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-N-етил-1-гідроксициклогексанкарбоксаміду, 779.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 8,48 (с, 2H), 8,34 (дд, $J=23,7$, 3,9 Гц, 3H),

4,99 (д, J=5,4 Гц, 3H), 4,88 (с, 1H), 4,85-4,67 (м, 32H), 3,44-2,95 (м, 4H), 2,29 (дд, J=13,5, 4,1 Гц, 3H), 2,11 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,04-1,80 (м, 7H), 1,76 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 4H). РХ/МС (M+1) 433,42.

Загальна схема 65



5

Одержання 3-аміно-2-гідроксициклогексанкарбонової кислоти (65a)

2-Гідрокси-3-нітробензойну кислоту (5,0 г, 27,3 ммоль) змішували з HCl (125 мл 0,5М розчину, 62,5 ммоль) і діоксоплатиною (1,0 г, 4,4 ммоль) в посудині для гідрування. Суміш поміщали на шейкер Парра (50 фунтів на кв. дюйм H₂) на 24 години. Каталізатор відфільтровували і промивали гарячою H₂O. Фільтрат упарювали з одержанням 3-аміно-2-гідроксициклогексанкарбонової кислоти у вигляді суміші стереоізомерів, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

10

Одержання 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідроксициклогексанкарбонової кислоти (65b)

15

5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)-піроло[2,3-b]піридин, 65a (0,30 г, 0,64 ммоль), 3-аміно-2-гідроксициклогексанкарбонову кислоту (0,19 г, 0,97 ммоль), ⁱPr₂NEt (0,45 мл, 2,58 ммоль) в розчині ДМФ (23,2 мл) нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при 130 °C протягом 10 хв. Розчинник реакційної суміші видаляли при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 240 мг 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідроксициклогексанкарбонової кислоти, 65b, у вигляді суміші стереоізомерів.

20

Одержання 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-N-етил-2-гідроксициклогексанкарбоксаміду (65c)

25

3-[[2-[5-Хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідроксициклогексанкарбонову кислоту, 65b (0,100 г, 0,179 ммоль) розчиняли в ДМФ (2 мл) і ⁱPr₂NEt (0,124 мл, 0,714 ммоль) і додавали гідрохлорид етанаміну (0,029 г, 0,357 ммоль) при кімнатній температурі. Потім в розчин при кімнатній температурі додавали НАТУ (0,081 г, 0,214 ммоль). Через 30 хв. додавали EtOAc і суміш промивали 1н HCl, насиченим водним розчином NH₄Cl і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

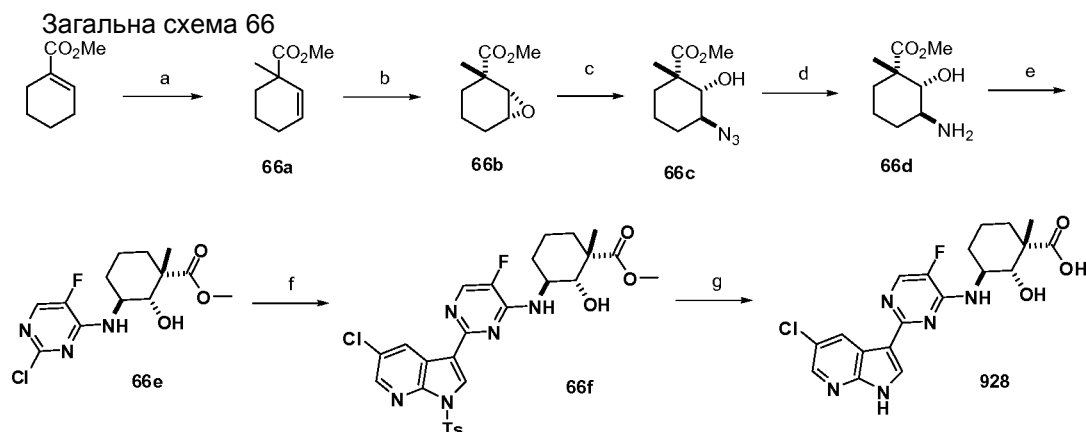
30

Одержання 3-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-N-етил-2-гідроксициклогексанкарбоксаміду (815)

35

3-[[2-[5-Хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-N-етил-2-гідроксициклогексанкарбоксамід, 65c, обробляли NaOMe в MeOH. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 3-[[2-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-N-етил-2-гідроксициклогексанкарбоксаміду у вигляді суміші стереоізомерів. РХ/МС (M+1) 433,35.

40



Одержання метил-1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилату (66a)

У холодний (0 °C) розчин свіжоперегнаного N-ізопропілпропан-2-аміну (4,20 мл, 29,96 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфері аргону додавали по краплях n-BuLi (12,65 мл 2,2М розчину, 27,82 ммоль). Через 15 хв. розчин охолоджували до температури -78 °C і додавали сухий НМРА (4,84 мл, 27,82 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі -78 °C і потім додавали метилциклогексен-1-карбоксилат (3,00 г, 21,40 ммоль). Після перемішування протягом ще 10 хв. додавали метилйодид (2,00 мл, 32,10 ммоль). Розчину потім давали нагрітися до температури -5 °C протягом 2 годин. У суміш оранжевого кольору, що утворилася, виливали насичений водний розчин NH₄Cl. Після розбавлення гексаном і промивання насиченим сольовим розчином органічний шар сушили над Na₂SO₄ і обережно упарювали до одержання 3,3 г метил-1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилату, 66a, який використовували без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,77 (дт, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,71-3,58 (м, 3H), 2,16 (ддд, J=12,9, 7,0, 3,4 Гц, 1H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,72-1,53 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 1H), 1,32-1,14 (м, 3H).

Одержання рацемічного цис-метил-5-метил-7-оксабіцикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилату (66b)

Метил-1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилат, 66a (3,30 г, 21,40 ммоль), при кімнатній температурі протягом 2 годин обробляли 3-хлорпероксибензойною кислотою (7,39 г, 42,80 ммоль) в CH₂Cl₂ (75 мл). Розчин був прозорим, але через 1 годину спостерігався осад білого кольору. Одержаний твердий продукт білого кольору фільтрували і промивали гексаном, і фільтрат розбавляли EtOAc і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу потім сушили над Na₂SO₄, концентрували у вакуумі і сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат, градієнт від 100/0 до 10/1) з одержанням двох продуктів. Менш полярна пляма являє собою безбарвне масло, яке визначається за допомогою ¹H-ЯМР як цис-метил-5-метил-7-оксабіцикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат (1,2 г), і друга фракція являє собою твердий продукт білого кольору, який являє собою транс-метил-5-метил-7-оксабіцикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат (2,2 г).

Рацемічний цис-ізомер (66b): ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,67 (д, J=4,3 Гц, 3H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,08 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,02-1,78 (м, 2H), 1,68 (дтд, J=9,7, 6,8, 3,2 Гц, 1H), 1,49-1,27 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 3H), 1,06 (ддд, J=9,1, 7,4, 3,2 Гц, 1H).

Одержання рацемічного метил-3-азидо-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату (66c)

Рацемічний цис-метил-5-метил-7-оксабіцикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат, 66b (2,2 г, 12,93 ммоль), поміщали в колбу, що містить MeOH (90 мл) і H₂O (10 мл), в атмосфері азоту. Потім в реакційну суміш додавали NH₄Cl (1,38 г, 0,90 мл, 25,86 ммоль) і NaN₃ (2,52 г, 38,79 ммоль). Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску і масло обробляли H₂O і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням 900 мг рацемічного метил-3-азидо-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,74 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,64-3,43 (м, 2H), 3,25-3,05 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 1H), 2,00 (ддд, J=9,7, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 1,73-1,50 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,32-1,03 (м, 3H).

Одержання рацемічного метил-3-аміно-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату (66d)

Розчин рацемічного метил-3-азидо-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату, 66c (0,90 г, 4,22 ммоль), в суміші MeOH (50 мл) і AcOH (10 мл) перемішували в атмосфері водню (балон) в

присутності паладію (0,50 г, 0,47 ммоль) протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через шар целіту і промивали MeOH. Об'єднані фільтрати упарювали з одержанням метил-3-аміно-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату у вигляді масла. Додавали Et₂O і одержану сіль оцтової кислоти перемішували протягом 0,5 години і потім

5 фільтрували з одержанням 1,0 г рацемічної оцтовокислої солі метил-3-аміно-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору.

Одержання рацемічного метил-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату (66e)

10 До розчину 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0,43 г, 2,58 ммоль) і рацемічної оцтовокислої солі метил-3-аміно-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату, 66d (0,58 г, 2,35 ммоль), в ТГФ (10 мл) і MeOH (8 мл) при кімнатній температурі додавали Pr₂NEt (1,23 мл, 7,04 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі розчинник упарювали при зниженому тиску і сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100/0 до 0/100, R^f=0,7 в суміші гексани/EtOAc 2/1) з одержанням 650 мг

15 рацемічного метил-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату, 66e, у вигляді твердої речовини білого кольору. PX/MC (M+1) 318,16.

Одержання рацемічного метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату (66f)

20 До розчину рацемічного метил-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату, 66e (0,65 г, 2,05 ммоль), і 5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину (1,32 г, 3,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали водний Na₂CO₃ (3,52 мл 2М розчину, 7,04 ммоль). Розчин дегазували за допомогою N₂ протягом 20 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,14 г, 0,12 ммоль) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Аналіз PX/MC показував

25 хорошу конверсію, але деяка кількість вихідних продуктів залишалася. Додавали додаткову кількість дегазованого 2n Na₂CO₃, потім іншу частину тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,14 г, 0,12 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом ще 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим

30 сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Після упарювання розчинника сиру суміш очищали шляхом хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100/0 до 0/100) з одержанням 1,0 г рацемічного метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилату, 66f. PX/MC (M+1) 588,26.

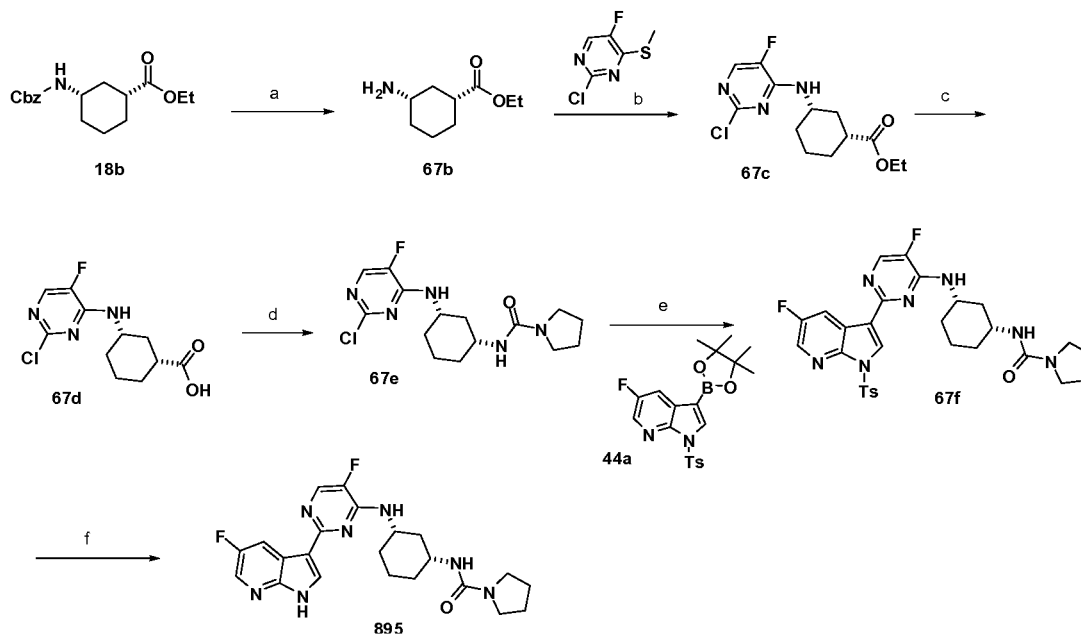
Одержання (1S, 2S, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбонової кислоти (928)

35 Рацемічний метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбоксилат, 66f (0,100 г, 0,170 ммоль), розчиняли в MeOH (1 мл) і ТГФ (1 мл) і обробляли водним LiOH (0,24 мл 1М розчину, 0,24 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом

40 ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і одержаний продукт напряду очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 20 мг рацемічної 3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбонової кислоти. Енантіомери рацемічного продукту розділяли за допомогою очищення хіральною SFC з одержанням 6 мг (1R, 2R, 3R)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбонової кислоти і 6 мг (1S, 2S, 3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл]аміно]-2-гідрокси-1-метилциклогексанкарбонової

45 кислоти. PX/MC (M+1) 420,36.

Загальна схема 67



(a) Pd/C (вологий, Degussa), водень, EtOH; (b) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ, кип'ятіння із зворотним холодильником; (c) LiOH, ТГФ/вода, 50 °C; (d) DPPA, Et_3N , ТГФ, 85 °C; (e) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, XPhos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-метилТГФ, вода, 125 °C.

Одержання (1R, 3S)-етил-3-аміноциклогексанкарбоксилату (67b)

До розчину (1R, 3S)-етил-3-(бензилоксикарбоніламіно)-циклогексанкарбоксилату 18b (14,0 г, 45,9 ммоль), в етанолі (3 мл) додавали Pd/C (вологий, Degussa (2,4 г, 2,3 ммоль). Суміш витягували і потім перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і одержаний фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням масла, яке використовували без додаткового очищення.

Одержання (1R, 3S)-етил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексанкарбоксилату (67с)

До розчину (1R, 3S)-етил-3-аміноциклогексанкарбоксилату, 67b (5,1 г, 24,1 ммоль), і 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (6,0 г, 36,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали діізопропілетиламін (9,6 мл, 55,4 ммоль). Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/гексани, градієнт) з одержанням 6,7 г (1R, 3S)-етил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. PX/MC RT=3,1 хв., (M+H) 302,2.

Одержання (1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексанкарбонової кислоти (67d)

До розчину (1R, 3S)-етил-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексанкарбоксилату, 67с (20,0 г, 66,3 ммоль), в ТГФ (150 мл) додавали розчин гідрату LiOH (8,3 г, 198,8 ммоль) в 100 мл води. Реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С протягом ночі, в реакційну суміш додавали HCl (16,6 мл 12М розчину, 198,8 ммоль) і EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 17,5 г продукту, який використовували без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (д, J=2,7 Гц, 2H), 5,24 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,19-4,03 (м, 3H), 3,84-3,68 (м, 3H), 2,59 (ддд, J=11,5, 8,2, 3,6 Гц, 2H), 2,38 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,08 (д, J=9,6 Гц, 6H), 1,99-1,76 (м, 5H), 1,63-1,34 (м, 6H), 1,32-1,15 (м, 4H).

Одержання N-((1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-циклогексил)піролідін-1-карбоксаміду (67e)

Розчин (1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти, 67d (8,2 г, 30,0 ммоль), (азидо(фенокси)фосфорил)-4-сибензолу (9,7 мл, 45,0 ммоль) і триетиламіну (5,8 мл, 42,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) дегазували в атмосфері азоту протягом 15 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при температурі 85 °С протягом 30 хвилин до показань, згідно з

даними РХ/МС-аналізу, повного завершення витрачання карбонової кислоти, 67d. У реакційну суміш додавали піролідін (7,5 мл, 90,0 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при температурі 85 °С протягом ще 15 хв. Суміш розбавляли насиченим сольовим розчином і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу відділяли, сушили над MgSO₄. Продукт виділяли (6,25 г) фільтрацією після часткового видалення розчинника у вакуумі.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (д, J=2,8 Гц, 2H), 5,04 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,09 (ддд, J=26,9, 13,4, 5,6 Гц, 4H), 3,91-3,71 (м, 2H), 3,32 (т, J=6,5 Гц, 7H), 2,45 (д, J=11,5 Гц, 2H), 2,08 (дд, J=22,1, 12,0 Гц, 4H), 1,96-1,82 (м, 9H), 1,54 (дд, J=18,6, 8,5 Гц, 2H), 1,22-1,01 (м, 6H).

Одержання N-((1R, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)піролідін-1-карбоксаміду (67f)

Розчин N-((1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексил)-піролідін-1-карбоксаміду, 67e (6,8 г, 20,0 ммоль), 5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піроло[2,3-b]піридину, 44a (12,5 г, 30,0 ммоль), і K₃PO₄ (17,0 г, 80,0 ммоль) у 2-метилТГФ (180 мл) і воді (20 мл) дегазували в атмосфері азоту протягом 30 хв. У суміш додавали дициклогексил-[2-(2,4,6-триізопропілфеніл)феніл]фосфан (XPhos) (1,1 г, 2,4 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (0,5 г, 0,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в товстостінній пляшці при температурі 125°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (8 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням 11,5 г бажаного продукту.

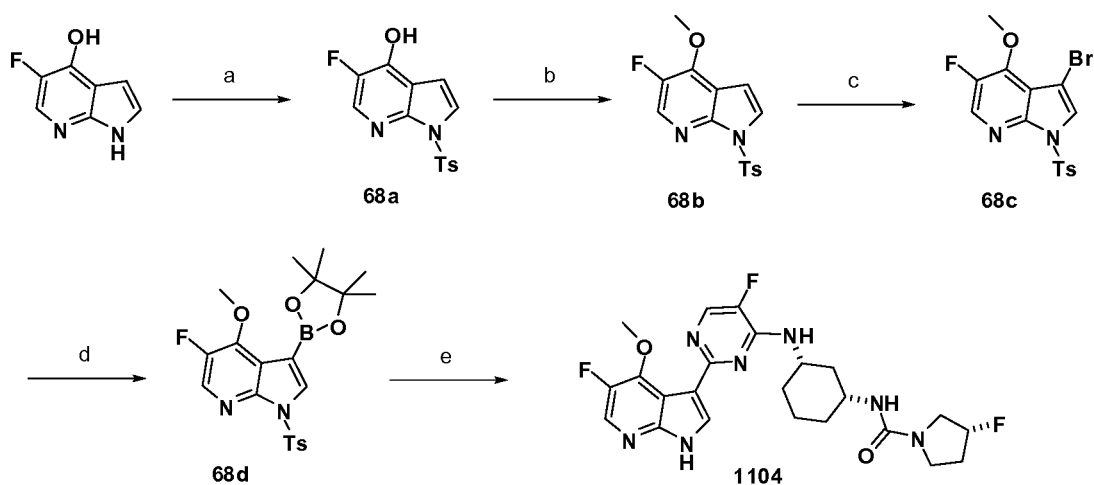
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (с, 1H), 8,49 (дд, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,98 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,37-4,16 (м, 1H), 4,08 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,99-3,80 (м, 1H), 3,33 (т, J=6,5 Гц, 4H), 2,52 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,12 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,99-1,81 (м, 5H), 1,70-1,55 (м, 1H), 1,22-1,08 (м, 2H).

Одержання N-((1R, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)піролідін-1-карбоксаміду (895)

У розчин N-((1R, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)піролідін-1-карбоксаміду, 67f (11,5 г, 19,3 ммоль), у ТГФ (150 мл) додавали метоксид натрію (4,173 г, 19,31 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 2 хвилин суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO₃. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (10 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням 6,5 г бажаного продукту. Продукт перетворювали в HCl-сіль розчиненням у MeOH (100 мл) і додаванням 2,4 мл 12М розчину HCl при кімнатній температурі. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і HCl-сіль, що випала в осад, фільтрували з одержанням 7,05 г HCl-солі.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 9,36 (с, 2H), 9,05 (д, J=3,0 Гц, 2H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,41 (дд, J=2,6, 1,4 Гц, 2H), 8,31 (д, J=9,5 Гц, 2H), 5,92 (с, 3H), 4,24 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,18 (т, J=6,6 Гц, 7H), 2,07 (дт, J=22,7, 11,5 Гц, 4H), 1,87 (т, J=12,6 Гц, 4H), 1,77 (дд, J=8,0, 5,3 Гц, 7H), 1,65-1,13 (м, 8H).

Загальна схема 68



(a) TsCl, NaH, ДМФ, 45°C; (b) метилйодид, K₂CO₃, ДМФ; (c) бром, CHCl₃, від 0°C до кімнатної температури; (d) біс(пінакол)диборан, дихлорбіс(трициклогексилфосфін)паладій(II), KOAc, 2-метилТГФ, 125°C; (e) (R)-N-((1R, 3S)-3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)циклогексил)-3-

фторпіролідін-1-карбоксамід, XPhos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-метил/ТГФ, вода, 125°C.

Одержання 5-фтор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-олу (68a)

До розчину 5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-олу (1,2 г, 7,9 ммоль) у 80 мл ДМФ при температурі 0°C додавали толуолсульфонілхлорид (1,8 г, 9,5 ммоль), потім NaH (0,8 г, 19,7 ммоль, 60 % мас./мас.). Реакційну суміш повільно нагрівали до температури 45 °C через 3 години і перемішували протягом ще 3 годин. Суміш потім концентрували у вакуумі. Сире масло розчиняли в 100 мл EtOAc і промивали водою (2×50 мл) і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc/гексани) з одержанням 1,5 г

бажаного продукту.

Одержання 5-фтор-4-метокси-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (68b)

До розчину 5-фтор-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-олу, 68a (0,70 г, 2,29 ммоль), у ДМФ (25 мл) додавали метилйодид (0,14 мл, 2,29 ммоль) і K₂CO₃ (0,32 г, 2,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли деіонізованою водою і EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 720 мг

продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання 5-фтор-4-метокси-3-бром-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (68с)

У холодний (0°C) розчин 5-фтор-4-метокси-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину, 68b (0,79 г, 2,45 ммоль), у хлороформі (50 мл) додавали бром (0,13 мл, 2,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0 °C протягом 3 годин і потім повільно нагрівали до кімнатної температури. Суміш розбавляли деіонізованою водою і гасили водним розчином бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували за допомогою метиленхлориду і сушили над сульфатом натрію. Одержаний твердий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15-30 % EtOAc/гексан) з одержанням 170 мг

бажаного продукту.

Одержання 5-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (68d)

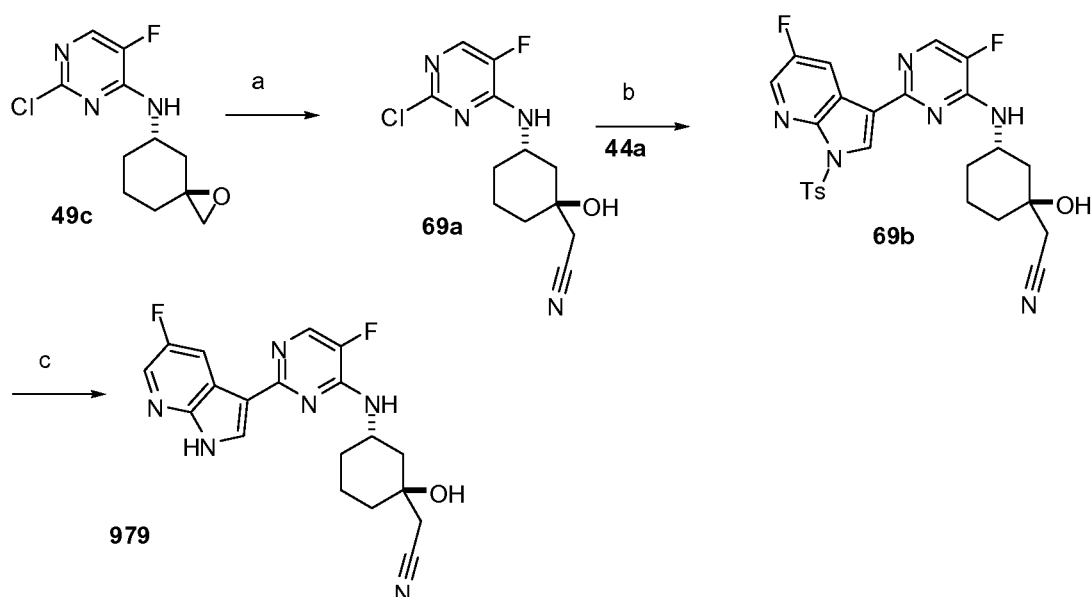
До розчину 5-фтор-4-метокси-3-бром-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину, 68с (0,17 г, 0,43 ммоль), у 2-Ме/ТГФ (9 мл) у посудині для мікрохвильового випромінювання додавали біс(пінакол)диборан (0,16 г, 0,64 ммоль), потім ацетат калію (0,23 г, 1,06 ммоль) і дихлорбіс(трициклогексилфосфін)паладій(II) (0,02 г, 0,02 ммоль). Реакційну посудину герметично закривали і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при температурі 125°C протягом 90 хвилин. Суміш фільтрували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-30 % EtOAc/гексан) з одержанням 100 мг

бажаного продукту.

Одержання (R)-3-фтор-N-((1R, 3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексил)піролідін-1-карбоксаміду (1104)

До розчину 5-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину, 68d (0,100 г, 0,220 ммоль), у 2-Ме/ТГФ (2 мл) додавали (R)-N-((1R, 3S)-3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)циклогексил)-3-фторпіролідін-1-карбоксамід (0,060 г, 0,170 ммоль). Потім додавали фосфат калію (0,130 г, 0,600 ммоль) і деіонізовану воду (0,5 мл) і розчин дегазували в струмі азоту протягом 10 хвилин. Потім додавали 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (XPhos) (0,006 г, 0,012 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,023 мг, 0,026 ммоль) і розчин знову дегазували в струмені азоту протягом 5 хвилин. Посудину герметично закривали і нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і фільтрували і концентрували у вакуумі. Сире масло знову розчиняли в безводному ТГФ (5 мл) і додавали розчин 2н LiOH (2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ давало 6 мг

Загальна схема 69



(a) NaCN, LiClO₄, CH₃CN; (b) 5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піроло[2,3-б]піридин, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, диметоксіетан, 120°C; (c) метоксид натрію, MeOH.

Одержання 2-((1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаннітрилу (69a)

Суспензію 2-хлор-5-фтор-N-[(3S)-1-оксаспіро[2,5]октан-7-іл]піримідин-4-аміну, 49с (0,50 г, 1,94 ммоль), NaCN (0,11 г, 2,33 ммоль) і перхлорату літію (0,25 г, 2,33 ммоль) у CH₃CN нагрівали при температурі 100°C у товстостінній колбі протягом 3 годин. Суміш розбавляли EtOAc і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили MgSO₄, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан) з одержанням бажаного продукту.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,85 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,28 (квін, J=4,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 2H), 2,16 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,05 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,80-1,71 (м, 3H), 1,46-1,28 (м, 2H) і 1,17-1,06 (м, 1H) м.ч.

PX/MC RT=2,15 хв., (M+H) 285,34.

Одержання 2-((1S, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаннітрилу (69b)

Розчин 5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піроло[2,3-б]піридину, 44a (0,23 г, 0,55 ммоль), 2-((1S, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаннітрилу, 69a (0,14 г, 0,50 ммоль), і Na₂CO₃ (0,75 мл 2M розчину, 1,50 ммоль) у диметоксіетані (15 мл) дегазували за допомогою азоту протягом 30 хв. У реакційну суміш додавали трифенілфосфанпаладій (0,03 г, 0,03 ммоль) і продовжували дегазувати розчин протягом 15 хв. Реакційну суміш нагрівали при температурі 120°C у товстостінній колбі протягом 45 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (40 % EtOAc/гексан) з одержанням 150 мг бажаного продукту.

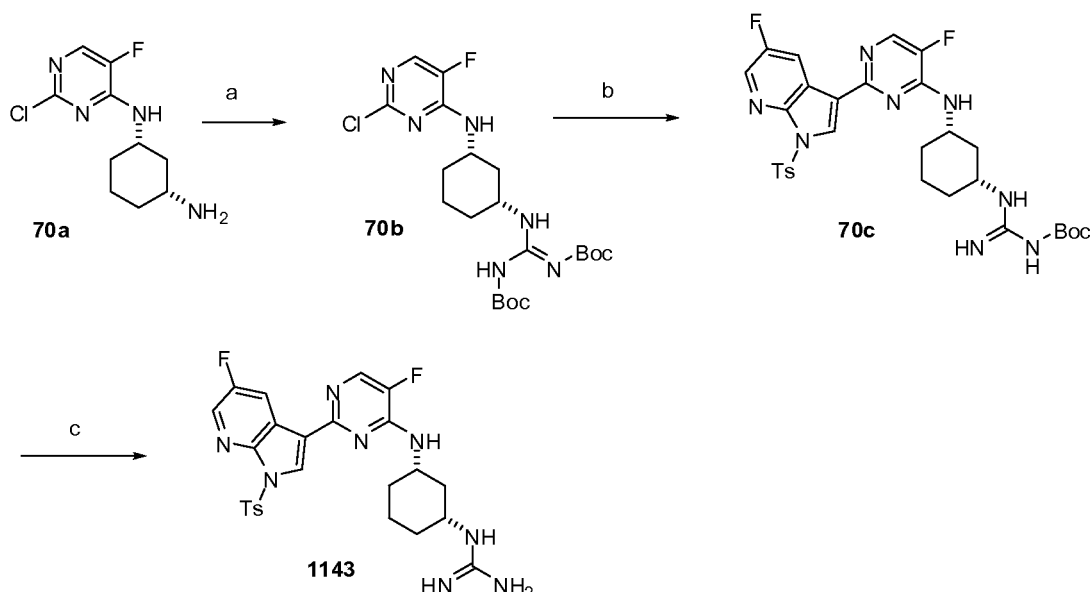
PX/MC RT=3,55 хв., (M+H) 539,42.

2-((1S, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаннітрил (979)

До розчину 2-((1S, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)-1-гідроксициклогексил)етаннітрилу, 69b (0,14 г, 0,26 ммоль), у метанолі (10 мл) додавали метоксид натрію (0,06 г, 0,26 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc і насиченим сольовим розчином. Виділену органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (10 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням 46 мг бажаного продукту.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (дд, J=2,0, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=8,0, 15,8 Гц, 1H), 2,64 (с, 2H), 2,20 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,01

(дд, J=3,4, 9,8 Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,63-1,47 (м, 2H), 1,33 (дд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H) м.ч.
 PX/MC RT=2,31 хв., (M+H) 385,45.
 Загальна схема 70



(а) трет-бутил-N-(N-трет-бутоксикарбоніл-С-піразол-1-ілкарбонімідоїл)-карбамат, CH₂Cl₂; (b) 5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-
 b]піридин, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, диметоксіетан, 120°C; (c) метоксид натрію, ТГФ, MeOH.

Одержання трет-бутил-(трет-бутоксикарбоніламіно)((1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексиламіно)метиленкарбамату (70b)

До розчину (1S, 3R)-N1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)циклогексан-1,3-діаміну, 70a (0,122 г, 0,500 ммоль), у CH₂Cl₂ (10 мл) додавали трет-бутил-N-(N-трет-бутоксикарбоніл-С-піразол-1-ілкарбонімідоїл)карбамат (0,155 г, 0,500 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і використовували без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,51 (с, 3H), 8,29 (д, J=8,3 Гц, 3H), 7,88 (д, J=2,8 Гц, 3H), 5,01 (д, J=7,4 Гц, 3H), 4,28-4,18 (м, 4H), 2,48 (д, J=11,7 Гц, 3H), 2,12 (д, J=9,4 Гц, 3H), 1,87 (дд, J=10,3, 3,5 Гц, 3H), 1,52 (с, 24H), 1,50 (с, 25H), 1,24-1,10 (м, 8H).

PX/MC RT=3,97 хв., (M+H) 487,12.

Одержання трет-бутил-N-[N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-
 b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-карбамімідоїл]карбамату (70c)

Дегазували розчин (Z)-трет-бутил(трет-бутоксикарбоніламіно)((1R, 3S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)циклогексиламіно)метиленкарбамату, 70b (0,200 г, 0,411 ммоль), 5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піроло[2,3-b]піридину, 44a (0,205 г, 0,493 ммоль), і Na₂CO₃ (0,616 мл 2М розчину, 1,232 ммоль) у диметоксіетані (15 мл) протягом 30 хв. У суміш додавали трифенілфосфінпаладій (0,023 г, 0,021 ммоль) і реакційну суміш нагрівали в товстостінній колбі при температурі 120°C протягом 45 хв. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі. Невдале очищення одержаного залишку шляхом хроматографії на силікагелі (10 % MeOH/CH₂Cl₂) давало суміш, що містить у цілому бажаний продукт, який використовували без додаткового очищення.

PX/MC RT=2,30 хв., (M+H) 641,02.

Одержання 1-((1R, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексил)гуанідину (1143)

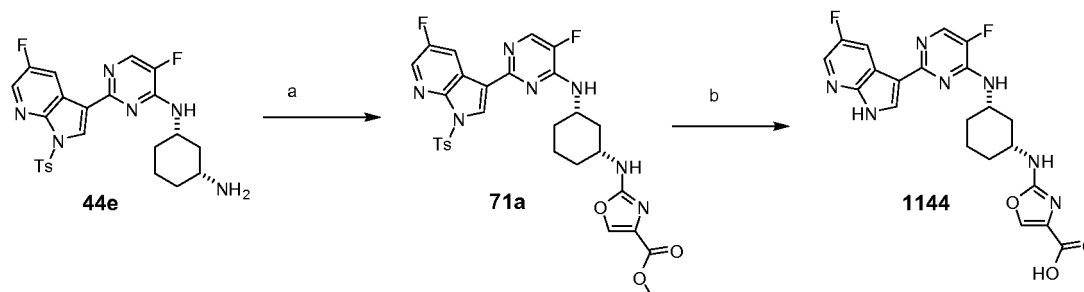
До розчину трет-бутил-N-[N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-
 b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]-карбамімідоїл]карбамату, 70c (0,100 г, 0,156 ммоль), у ТГФ (20 мл) при кімнатній температурі додавали метоксид натрію (0,033 г, 0,156 ммоль). Через 1 хвилину реакційну суміш розбавляли EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням 95 мг бажаного продукту. До 10 мл розчину в MeOH додавали гідрохлорид продукту/IPA (0,031 мл 5М розчину, 0,156 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням продукту у вигляді

гідрохлоридної солі.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,40 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,78-3,53 (м, 1H), 2,41 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,28 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,18-1,98 (м, 2H), 1,69 (дд, J=23,6, 11,8 Гц, 2H), 1,56-1,28 (м, 2H).

5 PX/МС RT=1,45 хв., (M+H) 387,06.

Загальна схема 71



(a) DBU, метил-2-хлороксазол-4-карбоксилат, ДМФ, 75°C; (b) LiOH, ТГФ.

10 Одержання метил-2-((1R, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексиламіно)оксазол-4-карбоксилату (71a)

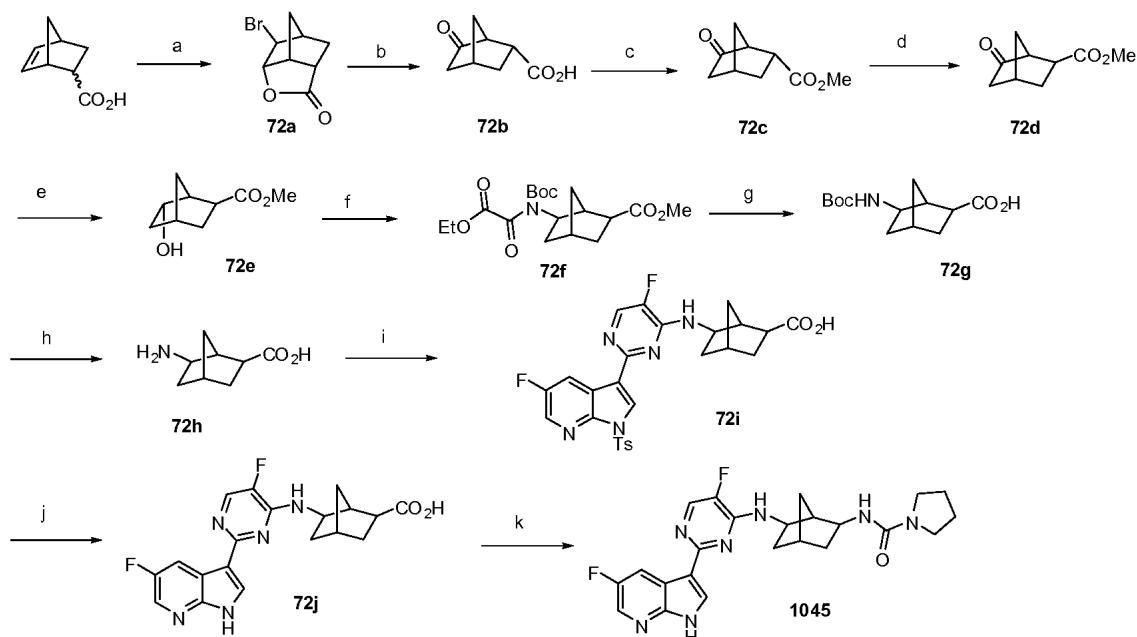
15 До розчину (1S, 3R)-N1-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]циклогексан-1,3-діаміну, 44e (0,089 г, 0,178 ммоль), у ДМФ (1,5 мл) додавали метил-2-хлороксазол-4-карбоксилат (0,031 г, 0,195 ммоль), потім DBU (0,029 мл, 0,195 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нагрівали до температури 75°C і залишали перемішуватися протягом 3 годин. Додавали додаткову кількість 16 мг складного ефіру хлороксазолу і реакційну суміш нагрівали при температурі 75°C протягом ночі. Суміш розбавляли водою і EtOAc. Шари розділяли й органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й упарювали досуха. Сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-20 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням 28 мг бажаного продукту. PX/МС RT=3,73 хв., (M+1) 624,12.

20 Одержання 2-((1R, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)циклогексиламіно)оксазол-4-карбонової кислоти (1144)

25 До розчину метил-2-[[1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]піримідин-4-іл]аміно]циклогексил]аміно]оксазол-4-карбоксилату, 71a (0,028 г, 0,045 ммоль), у ТГФ (1 мл) додавали LiOH (1 мл 1M розчину, 1,000 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури 130°C шляхом впливу мікрохвильового випромінювання. Після нагрівання і перемішування протягом 20 хвилин суміш охолоджували до кімнатної температури. Усі леткі продукти видаляли в потоці азоту і при нагріванні. Сирий залишок суспендували в MeOH і додавали декілька крапель трифтороцтової кислоти для протонування молекул (утворюється розчин). Суміш фільтрували й очищали за допомогою оберненофазової ВЕРХ (5-95 % CH₃CN/H₂O) з одержанням 5 мг бажаного продукту у вигляді солі ТФО.

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (с, 1H), 8,67-8,09 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (м, 5H), 1,34 (д, J=29,6 Гц, 3H). PX/МС RT=1,78 хв., (M+1) 456,07.

Загальна схема 72



(a) NaHCO_3 , Br_2 , H_2O ; (b) NaOH ; (c) TMSCl , MeOH ; (d) метоксид натрію, MeOH , 150°C ; (e) боргідрид натрію, MeOH ; (f) етил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-оксоацетат, DEAD , PPh_3 , 85°C ; (g) NaOH , MeOH ; (h) трифтороцтова кислота, CH_2Cl_2 , 1н HCl /ефір; (i) 5-фтор-3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1Н-піроло[2,3-б]піридин, Pr_2NEt , TGF ; (j) гідроксид літію, TGF ; (k) DPPA , Et_3N , піролідин.

Одержання 6-бромгексагідро-2Н-3,5-метаноциклопента[б]фуран-2-ону (72а)

До розчину біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-3-карбонової кислоти (25,0 мл, 204,3 ммоль) у NaHCO_3 (51,5 г, 612,9 ммоль) у воді додавали по краплях бром (32,7 г, 204,3 ммоль) при температурі 0°C . Розчин перемішували протягом 1 години й екстрагували за допомогою ефіру, і органічну фазу ретельно промивали 1н розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{SO}_3$ і насиченим сольовим розчином, і органічну фазу потім сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 30 г сирого продукту, який використовували без додаткового очищення.

Одержання 6-оксонорборнан-2-карбонової кислоти (72b)

6-Бромгексагідро-2Н-3,5-метаноциклопента[б]фуран-2-он, 72а (28,0 г, 129,0 ммоль), обробляли NaOH (258,0 мл 2М розчину, 516,0 ммоль) у H_2O (350 мл) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкисляли за допомогою концентрованої HCl , екстрагували за допомогою Et_2O . Органічну фазу сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-20 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, градієнт) з одержанням 16 г 6-оксонорборнан-2-карбонової кислоти.

Одержання (ендо)метил-6-оксонорборнан-2-карбоксилату (72c)

Розчин 6-оксонорборнан-2-карбонової кислоти, 72b (16,0 г, 103,8 ммоль), у метанолі (350,0 мл) обробляли TMSCl (42,04 г, 49,11 мл, 387,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при зниженому тиску і сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc /гексани) з одержанням 12 г (ендо)метил-6-оксонорборнан-2-карбоксилату.

Одержання (екзот)метил-6-оксонорборнан-2-карбоксилату (72d)

(Ендо)метил-6-оксонорборнан-2-карбоксилат, 72c (3,5 г, 20,8 ммоль), нагрівали в герметично закритій пробірці в метоксиді натрію (2,1 мл 2М розчину в метанолі, 4,2 ммоль) при температурі 150°C протягом 17 годин. Розчинник упарювали і сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-16 % EtOAc /гексани, градієнт) з одержанням 3,3 г вихідного (ендо)метил-6-оксонорборнан-2-карбоксилату як першої фракції (РМА-фарбування) і 4,0 г бажаного екзопродукту як другої плями. Виділений вихідний продукт знову обробляли в тих же умовах для одержання ще 1,0 г бажаного екзопродукту.

Одержання метил-6-гідроксинорборнан-2-карбоксилату (72e)

До розчину (екзот)метил-6-оксонорборнан-2-карбоксилату, 72d (4,7 г, 27,9 ммоль), у MeOH (50 мл) додавали боргідрид натрію (1,6 г, 41,9 ммоль) п'ятьма частинами при температурі 0°C . Аналіз ТШХ показував цілком завершене перетворення через 2 години. Для гасіння реакції

додавали насичений водний розчин NH_4Cl . MeOH упарювали при зниженому тиску і потім водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc /гексани, $R_f^i=0,5$ у 50 %

5 EtOAc /гексани) з одержанням 3,96 г бажаного продукту.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,23-4,06 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 3,03 (дд, $J=8,9$, 5,5 Гц, 1H), 2,41 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 2,13 (с, 1H), 1,93-1,69 (м, 2H), 1,63-1,42 (м, 1H), 1,34 (ддт, $J=10,3$, 3,2, 1,6 Гц, 1H), 1,20 (дд, $J=10,4$, 0,7 Гц, 1H), 0,77 (дт, $J=12,6$, 3,4 Гц, 1H).

Одержання метил-6-(N-(трет-бутоксикарбоніл)-2-етоксі-2-

10 оксоацетамідо)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилату (72f)

У холодний (0°C) розчин метил-6-гідроксинорборнан-2-карбоксилату, 72e (3,2 г, 18,8 ммоль), у ТГФ (150 мл) додавали етил-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-оксоацетат (4,9 г, 22,6 ммоль) і трифенілфосфін (5,9 г, 22,6 ммоль), потім по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (4,5 г, 22,6 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при 85°C і витримували при цій температурі

15 протягом 2 днів. Розчинник упарювали при зниженому тиску і сирий продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc /гексан, градієнт) з одержанням 6 г метил-6-(N-(трет-бутоксикарбоніл)-2-етоксі-2-оксоацетамідо)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилату.

PX/MS ($\text{M}+\text{Na}^+$) 392,34; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,26 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,08 (дт, $J=14,3$, 7,2 Гц, 1H), 3,62 (д, $J=2,1$ Гц, 3H), 2,72 (с, 1H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,08-1,80 (м, 2H), 1,80-1,51 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,38-1,25 (м, 3H).

20 Одержання 6-(трет-бутоксикарбоніламіно)норборнан-2-карбонової кислоти (72g)

До розчину метил-6-[трет-бутоксикарбоніл-(2-етоксі-2-оксоацетил)аміно]-норборнан-2-карбоксилату, 72f (0,80 г, 2,17 ммоль), у метанолі (20 мл) додавали NaOH (4,33 мл 2н розчину, 8,66 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли 0,5н HCl на льоду і двічі екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 600 мг бажаного продукту, який використовували без додаткового очищення.

Одержання 6-амінобіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти (72h)

30 Розчин 6-(трет-бутоксикарбоніламіно)норборнан-2-карбонової кислоти, 72g, у дихлорметані (5 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (5 мл) протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник упарювали при зниженому тиску й одержаний продукт розчиняли в 2 мл ТФО і додавали при перемішуванні 1н HCl у розчині Et_2O . Після перемішування суміш протягом 0,5 години осад, що утворився, фільтрували і промивали сухим Et_2O з одержанням 6-амінобіцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти.

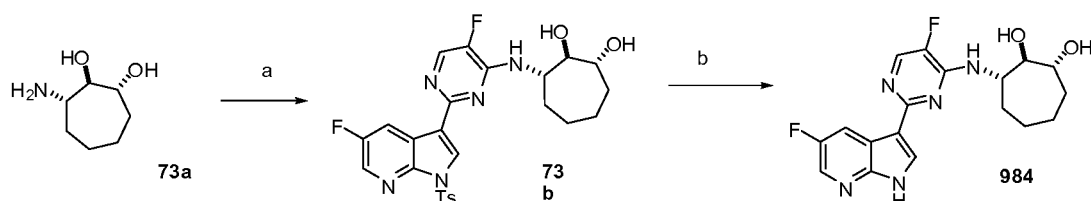
35 Одержання 6-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іламіно)біцикло[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти (72j)

40 До розчину 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридину (0,187 г, 0,417 ммоль) і 6-амінобіцикло-[2,2,1]гептан-2-карбонової кислоти, 72h (0,080 г, 0,417 ммоль), у ТГФ (3 мл) додавали діізопропілетиламін (0,291 мл, 1,670 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 80°C протягом ночі. Додавали водний LiOH (3 мл 2М розчину, 6,000 ммоль) і суміш нагрівали протягом ще 7 годин. Суміш розбавляли MeOH , нейтралізували за допомогою трифтороцтової кислоти, фільтрували й одержаний фільтрат очищали за допомогою препаративної хроматографії ВЕРХ з одержанням 50 мг бажаного продукту.

45 Одержання N-[6-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]норборнан-2-іл]піролідин-1-карбоксаміду (1045)

50 До розчину 6-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл]аміно]норборнан-2-карбонової кислоти, 72j (0,030 г, 0,078 ммоль), у ТГФ (0,375 мл) додавали триетиламін (0,032 мл, 0,234 ммоль) і (азидо(феноксифосфорил)оксибензол (0,018 мл, 0,085 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 95°C протягом 2,5 годин, охолоджували до температури 5°C і обробляли піролідіном (0,010 мл, 0,117 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш вводили прямо в систему препаративної ВЕРХ для очищення з одержанням продукту у вигляді рацемічної суміші. Окремі енантіомери одержували розділенням, використовуючи хіральне SFC-очищення, з одержанням 5,7 мг бажаного продукту, а також 1,4 мг енантіомера.

Загальна схема 73



(a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником; (b) 1н LiOH, ТГФ/ H_2O , 130°C , мікрохвильове випромінювання.

Одержання (1R, 2R, 3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогептан-1,2-діолу (73b)

Амінодіол, 73a, був синтезований відповідно до описаного в літературі способу (JOC 2009, 74, 6735). Амінодіол (0,040 мг), діізопропілетиламін (0,054 мл, 0,310 ммоль) і 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин (0,139 г, 0,310 ммоль) у ТГФ кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчин концентрували у вакуумі й очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ CH_2Cl_2) з одержанням 43 мг бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору.

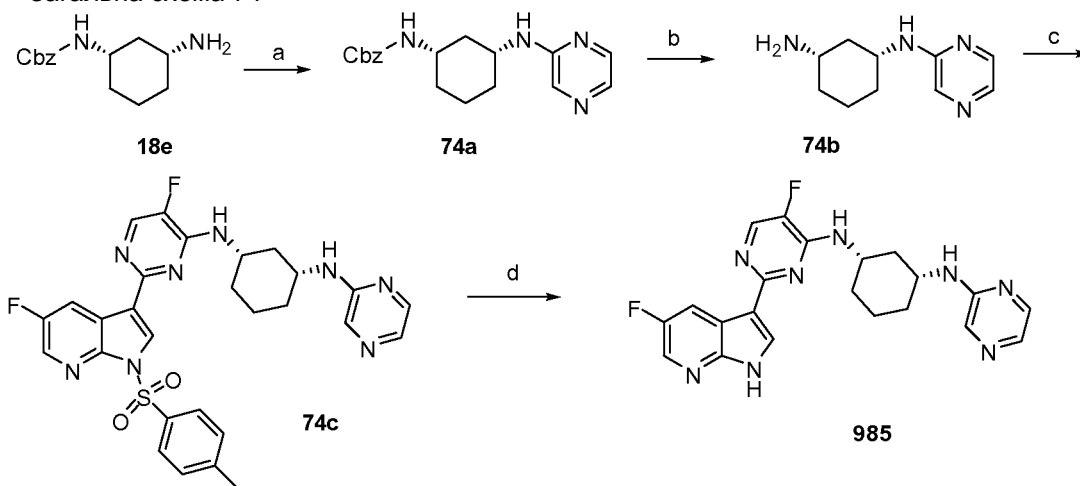
^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (кв, $J=2,8$ Гц, 2H), 8,22 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,08-7,94 (м, 3H), 7,20 (д, $J=10,1$ Гц, 3H), 5,26 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,21-3,99 (м, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,75-3,57 (м, 1H), 3,43 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,11-1,85 (м, 2H), 1,84-1,36 (м, 8H), 1,18 (с, 2H), 0,79 (дд, $J=15,0, 6,8$ Гц, 2H). PX/MC (+H): $M/Z=530,29$.

Одержання (1R, 2R, 3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогептан-1,2-діолу (984)

LiOH (0,5 мл 1н розчину, 0,5 ммоль) додавали до (1R, 2R, 3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогептан-1,2-діолу, 73a, у ТГФ (3 мл). Реакційну суміш нагрівали впливом мікрохвильового випромінювання при 130°C протягом 40 хвилин. У суміш додавали HCl (0,5 мл 1,25н розчину в MeOH) і MeOH. Розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (MeCN/ H_2O 10-70 %) з одержанням бажаного продукту у вигляді солі ТФО. Нейтралізація і повторне підкислення хлористим воднем (1н у MeOH) давали бажаний продукт (28 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору (HCl-сіль).

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,62-4,35 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 2,11-1,43 (м, 8H); ^{19}F -ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -137,38 - -137,51 (м, 1H), -156,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H); PX/MC (+H): $M/Z=376,28$.

Загальна схема 74



(a) CuI, 2-(2-метилпропанол)циклогексанон, ДМФ; (b) H_2 , Pd/C, MeOH; (c) 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин; (d) 1н LiOH, ТГФ/ H_2O , 130°C , мікрохвильове випромінювання.

Одержання бензил-((1S, 3R)-3-(піразин-2-іламіно)циклогексил)карбамату (74a)

Суспензію CuI (0,006 г, 0,030 ммоль), бензил-N-[(1S, 3R)-3-аміноциклогексил]карбамату, 18e (0,075 г, 0,302 ммоль), і карбонату цезію (0,197 г, 0,604 ммоль) у ДМФ вакуумували і насичували азотом декілька разів. Потім додавали 2-йодпіразин (0,036 мл, 0,362 ммоль) і 2-(2-метилпропанол)циклогексанон (0,020 мл, 0,121 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і насиченим

водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням 40 мг бажаного продукту у вигляді твердого продукту жовтого кольору.

5 Одержання (1R, 3S)-N1-(піразин-2-іл)циклогексан-1,3-діаміну (74b)

До розчину бензил-N-((1S, 3R)-3-(піразин-2-іламіно)циклогексил)карбамату, 74a (0,040 г, 0,123 ммоль), у метанолі (10 мл) додавали 10 % Pd/C (0,043 г, 0,040 ммоль) і одержану суспензію перемішували в атмосфері водню протягом трьох годин, доти, поки аналіз РХ/МС не показував завершення реакції. Розчин фільтрували через шар целіту і концентрували у вакуумі,

10 що давало твердий продукт жовтого кольору, який використовували без додаткового очищення. Одержання (1S, 3R)-N1-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)-N3-(піразин-2-іл)циклогексан-1,3-діаміну (74c)

Розчин (1R, 3S)-N1-піразин-2-ілциклогексан-1,3-діаміну, 74b, діізопропілетиламіну (0,30 ммоль) і 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфінілпіримідин-2-іл)-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридину (0,06 г, 0,13 ммоль) у ТГФ (3 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом

15 ночі. Суміш потім концентрували у вакуумі й одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-20 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, градієнт) з одержанням 39 мг бажаного продукту.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,91-8,72 (м, 1H), 8,50 (д, J=11,8 Гц, 1H), 8,38 (т, J=7,5 Гц, 1H),

20 8,06 (дд, J=14,8, 5,9 Гц, 3H), 7,88 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,62 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=16,6, 7,1 Гц, 3H), 5,91 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,98 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,59 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,34-2,09 (м, 2H), 1,99 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,72 (дд, J=26,6, 13,1 Гц, 1H), 1,48-1,08 (м, 4H).

РХ/МС (+H): M/Z=593,25.

Одержання (1S, 3R)-N1-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)-N3-

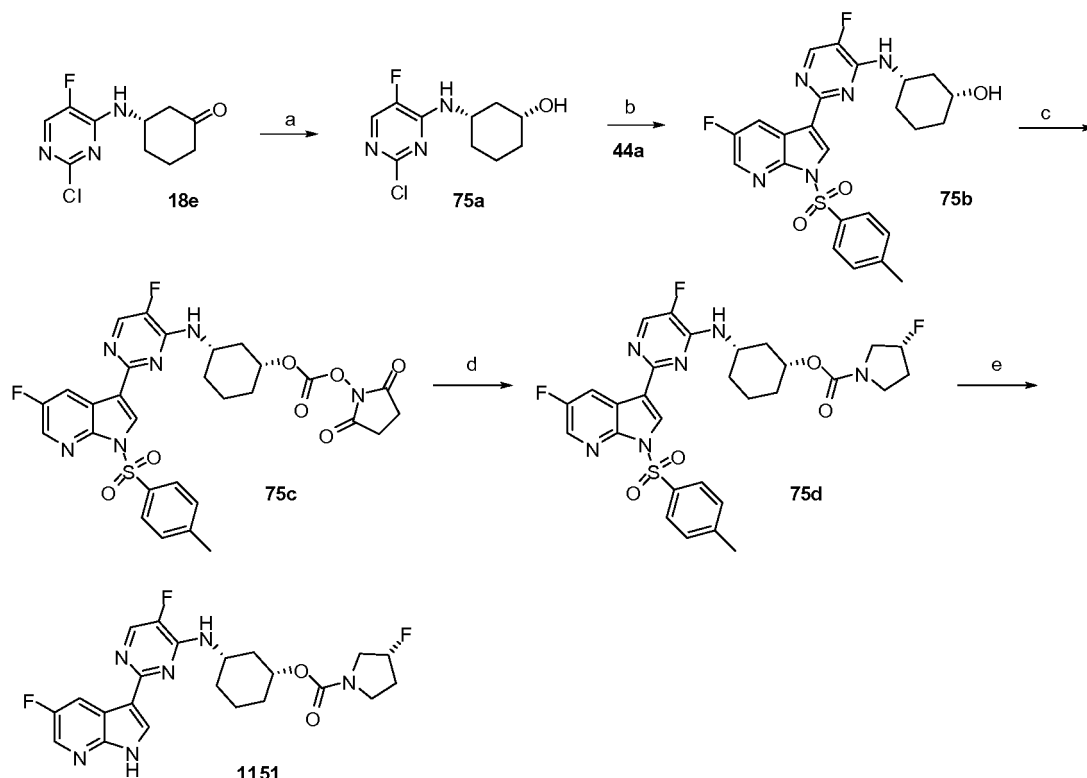
25 (піразин-2-іл)циклогексан-1,3-діаміну (985)

LiOH (0,3 мл 1н розчину, 0,3 ммоль) додавали до розчину (1S, 3R)-N1-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)-N3-(піразин-2-іл)циклогексан-1,3-діаміну, 74c (35 мг), у ТГФ (3 мл) і реакційну суміш нагрівали в умовах мікрохвильового випромінювання при температурі 130°C протягом 40 хвилин. Додавали розчин HCl (0,5 мл 1,25н у MeOH) і

30 одержаний розчин очищали за допомогою ВЕРХ Гільсона (Gilson) ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 10-70 % за 8 хв.) з одержанням чистого продукту, солі ТФО. Нейтралізація і повторне підкислення хлористим воднем (1,25н у MeOH) давали 23 мг HCl-солі бажаного продукту у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,51 (м, J=11,8 Гц, 1H), 4,16-3,92 (м, 1H), 2,35-2,14 (м, 2H), 2,09 (м, J=13,8 Гц, 1H), 1,63 (д, J=11,8 Гц, 4H); ^{19}F -ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -155,25 (с, 1H). РХ/МС (+H): M/Z=439,24.

Загальна схема 75



(a) NaBH₄, MeOH; (b) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, 2-Ме/ТГФ, вода, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, X-Phos, трис(добензиліденацетон)дипаладій, кип'ятіння зі зворотним холодильником; (c) біс(2,5-діоксопіролідін-1-іл)карбонат, Pr₂NEt, CH₃CN; (d) (3R)-3-фторпіролідін, Pr₂NEt, CH₃CN; (e) 2N LiOH, ТГФ.

Одержання (1R, 3S)-3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)-циклогексанолу (75a)

Змішували (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанон, 18e (1,05 г, 4,31 ммоль), у MeOH (20 мл) і дихлорметан (10 мл) і охолоджували до температури -78°C, використовуючи зовнішню баню сухий лід/ацетон і контролюючи за допомогою внутрішнього термометра. Через 30 хвилин однією порцією додавали NaBH₄ (0,16 г, 4,31 ммоль) і продовжували перемішування (невелике виділення тепла) і потім охолоджували знову до температури -78 °C. Протікання реакції відслідковували за допомогою ВЕРХ по витраті вихідного продукту і давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином і EtOAc. Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням 1,0 г безбарвної піноподібної твердої речовини: метод РХ/МС m201:10-90 CH₃CN/H₂O, модифікатор мурашиної кислоти, 5 хв. (C18); RT=2,08 хв., МН+ = 246,21.

Одержання (1R, 3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексанолу (75b)

K₃PO₄ (2,59 г, 12,21 ммоль) у воді (6 мл) і 2-Ме/ТГФ (20 мл) продували струменем азоту протягом 30 хв. Додавали (1R, 3S)-3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)циклогексанол, 75a (1,00 г, 4,07 ммоль), і 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, 44a (2,03 г, 4,88 ммоль), і потім продували азотом протягом ще 15 хв. Реакційну суміш потім нагрівали при 70 °C і потім в атмосфері азоту додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,07 г, 0,08 ммоль) і X-Phos (0,14 г, 0,28 ммоль). (Увага! колір змінювався від пурпурного до захисно-зеленого). Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 1 години і 20 хв. Реакційну суміш повільно охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Суміш обробляли 100 мл насиченого сольового розчину і 100 мл етилацетату і два шари розділяли. Водну фазу знову екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднували органічні шари і пропускали через шар флорисилу, сушили над Na₂SO₄, декантували і видаляли розчинник шляхом упарювання на роторі з одержанням сирого продукту, який потім очищали шляхом хроматографії на силікагелі (25-50 % EtOAc/гексан) з одержанням бажаної речовини.

2,5-Діоксопіролідін-1-іл-((1S, 3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексил)карбонат (75c)

До розчину (1R, 3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексанолу, 75b (0,50 г, 1,00 ммоль), і N, N-діізопропілетиламіну (1,40 мл, 10,01 ммоль) додавали біс(2,5-діоксопіролідин-1-іл)карбонат (1,28 г, 5,01 ммоль) у CH₃CN (4 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш використовували як

Одержання (R)-(1S, 3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексилу 3-фторпіролідин-1-карбоксилату (75d)

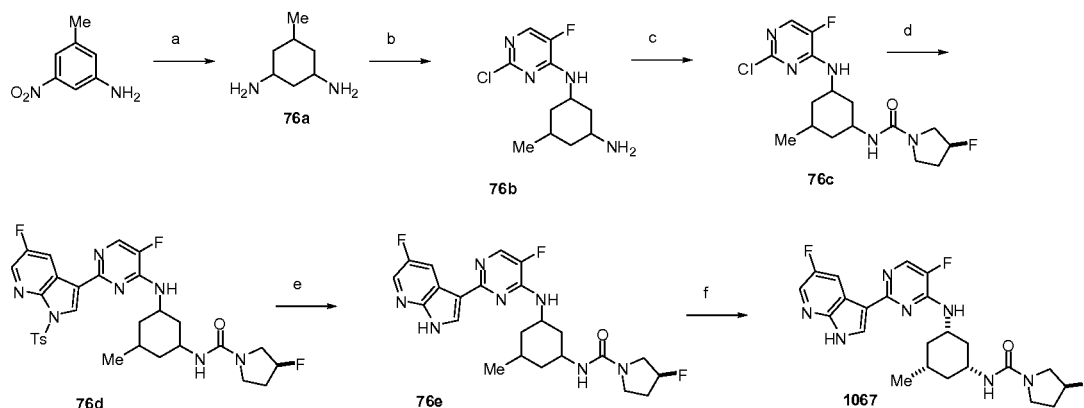
До 2,5-діоксопіролідин-1-іл-((1R, 3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-(п-толілсульфоніл)піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексил)-карбонату, 75c (0,125 г, 0,195 ммоль), розчиненого в ацетонітрилі, додавали (3R)-3-фторпіролідин (0,445 г, 4,991 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Протікання реакції відслідковували за допомогою ВЕРХ до відсутності вихідного продукту. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Одержання (S)-(1S, 3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексилу 3-фторпіролідин-1-карбоксилату (1151)

До розчину сирого (R)-(1S, 3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексилу 3-фторпіролідин-1-карбоксилату, 75d (0,119 г, 0,019 ммоль), у ТГФ (2 мл) додавали 5 мл 2н LiOH (10 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 50°C протягом 2 годин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (2 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ, 10-70 % CH₃CN/H₂O; три прогони; гомогенні фракції об'єднували і розчинник видаляли в потоці азоту і потім видаляли залишки розчинника на роторному випарнику з одержанням 74 мг бажаного продукту.

PX/MC RT=2,15 хв., (M+H) 461,51.

Загальна схема 76



(a) Rh/Al₂O₃, H₂O, 100°C, 105 атм. H₂, 19 год.; (b) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин, IPA, MeCN, кімнатна температура; (c) CDI, ⁱPr₂NEt, (S)-3-фторпіролідин, ТГФ, RT, 2 дні; (d) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, Me/ТГФ, K₃PO₄, X-Phos, Pd₂dba₃, H₂O, мікрохвильове випромінювання, 120°C, 20 хв.; (e) 25 % NaOMe у MeOH, RT, 30 хв.; (f) SFC-розділення.

Одержання 5-метилциклогексан-1,3-діаміну (76a)

3-Метил-5-нітроанілін (10,0 г, 65,7 ммоль) додавали у воду (146 мл) і обробляли 6н HCl (22,5 мл, 135,0 ммоль) і 5 %-м родієм на алюмінії (1,9 г, 0,9 ммоль). Суміш поміщали під тиском у 105 атм. водню і нагрівали при 100 °C протягом 19 годин. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували через целіт і концентрували досуха з одержанням дигідрохлориду 5-метилциклогексан-1,3-діаміну (12,9 г, 64,5 ммоль) у вигляді рацемічної суміші. Сіль (6,5 г, 32,5 ммоль) розчиняли в ізопропіловому спирті (100 мл) і ацетонітрилі (100 мл) і обробляли карбонатом калію (25,2 г, 182,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі з одержанням 2,2 г 5-метилциклогексан-1,3-діаміну у вигляді рацемічного масла коричневого кольору. PX/MC RT=0,41 хв., (M+1) 128,9.

Одержання N1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5-метилциклогексан-1,3-діаміну (76b)

До розчину 5-метилциклогексан-1,3-діаміну, 76a (2,2 г, 17,2 ммоль), у ізопропіловому спирті

(40 мл) і ацетонітрилі (40 мл) додавали 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (1,4 г, 8,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували досуха й очищали на силікагелі, елюючи сумішшю 1-20 % метанол/дихлорметан, з одержанням 0,6 г рацемічного N1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5-метилциклогексан-1,3-діаміну.

¹H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,85 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,07 (ддд, J=11,9, 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,54 (квд, J=11,3, 4,2 Гц, 1H), 2,82 (тт, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 2,16 (дд, J=15,0, 13,0 Гц, 1H), 1,89 (т, J=13,4 Гц, 2H), 1,50 (дд, J=76,0, 21,9 Гц, 2H), 1,10 (дт, J=17,9, 9,0 Гц, 1H), 0,99 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 3H), 0,81 (ддд, J=23,8, 12,0, 8,2 Гц, 1H). PX/MC RT=1,24 хв., (M+1) 259,1.

Одержання (3S)-N-(3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)-3-фторпіролідін-1-карбоксаміду (76с)

До розчину N1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5-метилциклогексан-1,3-діаміну, 76b (0,14 г, 0,54 ммоль), у ТГФ (2,5 мл) додавали карбонілдіімідазол (0,10 г, 0,60 ммоль) і ⁱPr₂NEt (0,28 мл, 1,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували 2 години при кімнатній температурі й обробляли гідрохлоридом (S)-3-фторпіролідіну (0,07 г, 0,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів і потім концентрували досуха з одержанням 202 мг (3S)-N-(3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)-3-фторпіролідін-1-карбоксаміду, який використовували без очищення. PX/MC RT=2,46 хв., (M+1) 374,2, (M-1) 372.

Одержання (3S)-3-фтор-N-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)піролідін-1-карбоксаміду (76d)

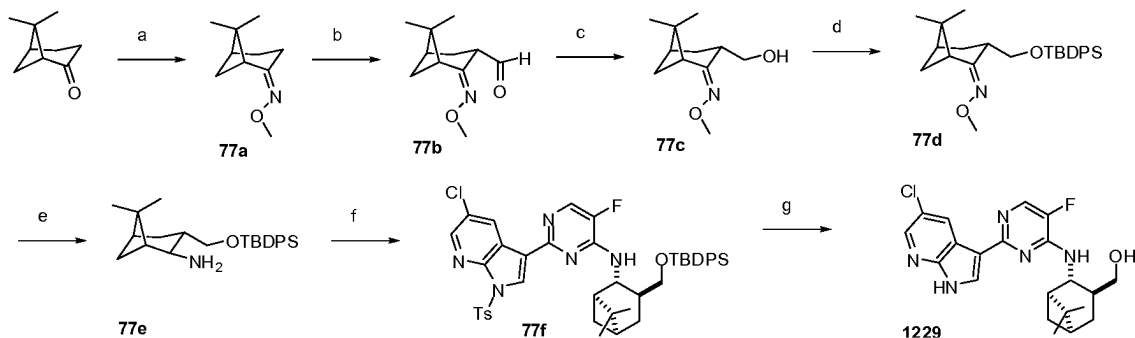
До розчину (3S)-N-(3-((2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)-3-фторпіролідін-1-карбоксаміду, 76с (0,101 г, 0,270 ммоль), у 2-метилтетрагідрофурані (4 мл) додавали фосфат калію (0,090 г, 0,950 ммоль) у воді (1,2 мл), X-Phos (0,027 г, 0,057 ммоль) і Pd₂dba₃ (0,015 г, 0,016 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в умовах мікрохвильового випромінювання при температурі 120°C протягом 20 хвилин, і органічну фазу фільтрували через шар флорисилу і фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали на силікагелі, елюючи EtOAc, з одержанням 127 мг рацемічного (3S)-3-фтор-N-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)піролідін-1-карбоксаміду. PX/MC RT=3,58 хв., (M+1) 628,3, (M-1) 626.

Одержання (S)-3-фтор-N-((1R, 3S, 5R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)піролідін-1-карбоксаміду (76e)

До розчину (3S)-3-фтор-N-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)піролідін-1-карбоксаміду, 76d (0,090 г, 0,143 ммоль), у MeOH (2,5 мл) додавали 25 %-й метоксид натрію в метанолі (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Метанол видаляли у вакуумі і залишок екстрагували за допомогою EtOAc і води. Органічні фракції сушили над сульфатом натрію і концентрували досуха. Одержаний сирий рацемат очищали шляхом розділення SFC на хіральній колонці. Продукт другого піка концентрували у вакуумі з одержанням 32 мг енантімерно чистого (S)-3-фтор-N-((1R, 3S, 5R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-5-метилциклогексил)піролідін-1-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору.

PX/MC RT=1,89 хв., (M+1) 474,2, (M-1) 472,4; SFC RT=3,2 хв., 15 % MeOH @ 5 мл/хв. на ODH (4,6*100), 100 бар, 35C, 220 нм; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,26 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,32-8,18 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,28 (д, J=53,6 Гц, 1H), 4,35-4,00 (м, 1H), 3,81-3,09 (м, 12H), 2,24-1,77 (м, J=41,2, 26,1, 10,6 Гц, 4H), 1,74-1,51 (м, 1H), 1,51-1,22 (м, 1H), 1,14-0,70 (м, 4H).

Загальна схема 77



(a) (R)-нопіон, О-метилгідроксиаміну гідрохлорид, піридин, EtOH; (b) n-BuLi, ТГФ, -78°C, етилформіат; (c) NaBH₄, MeOH; (d) TBDPSCl, імідазол, ДМФ; (e) BH₃/ТГФ, ТГФ, 75°C; (f) 5-хлор-

3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 75°C; (g) HCl, діоксан.

Одержання О-метилоксиму (1R, 5S)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-ону (77a)

До розчину (1S, 5R)-6,6-диметилнорпінан-2-ону (3,09 г, 22,35 ммоль) у етанолі (70 мл) додавали гідрохлорид О-метилгідроксиламіну (2,05 г, 24,59 ммоль) і піридин (1,29 мл, 15,92 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 80°C протягом 4 годин. Видаляли розчинник при зниженому тиску. Розбавляли залишок 1н HCl і двічі екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фільтрували, концентрували у вакуумі з одержанням 3,36 г безбарвного масла (суміш ізомерів оксиму), яке використовували без додаткового очищення.

Одержання (1R, 3S, 5R)-2-(метоксиіміно)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-3-карбальдегіду (77b)

У холодний (-78°C) розчин О-метилоксиму (1R, 5S)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-ону, 77a (1,27 г, 7,59 ммоль), у ТГФ (33 мл) додавали по краплях розчин н-бутиллітію (3,34 мл 2,5 М розчину в гексані, 8,35 ммоль). Після перемішування суміші 20 хв. при температурі -78°C додавали по краплях етилформіат (0,61 мл, 7,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі -78°C протягом 3 годин і потім гасили виливанням у насичений водний розчин NaHCO_3 . Суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc/гексани, градієнт) з одержанням 810 мг масла жовтого кольору. PX/MC RT=3,54 хв., (M+H) 196,28.

Одержання О-метилоксиму (1R, 3S, 5R)-3-(гідроксиметил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-ону (77c)

До розчину (1R, 3S, 5R)-2-(метоксиіміно)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-3-карбальдегіду, 77b (0,70 г, 3,58 ммоль), у метанолі (15 мл) додавали боргідрид натрію (0,16 г, 4,30 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO_3 і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/гексани, градієнт) з одержанням 330 мг бажаного спирту у вигляді суміші ізомерів оксиму.

Одержання О-метилоксиму (1R, 3S, 5R)-3-(((трет-бутилдифенілсиліл)-окси)метил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-ону (77d)

До розчину О-метилоксиму (1R, 3S, 5R)-3-(гідроксиметил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-ону, 77c (0,32 г, 1,60 ммоль), у ДМФ (6 мл) додавали трет-бутилхлордифенілсилан (0,55 г, 2,00 ммоль) і імідазол (0,22 г, 3,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NH_4Cl і два рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази двічі промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-15 % EtOAc/гексани, градієнт) з одержанням 200 мг одного ізомеру оксиму і 197 мг другого ізомеру оксиму.

Одержання (1R, 3S, 5R)-3-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-аміну (77e)

До розчину О-метилоксиму (1R, 3S, 5R)-3-(((трет-бутилдифенілсиліл)-окси)метил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-ону, 77d (0,20 г, 0,46 ммоль), у ТГФ (3 мл) додавали боран/ТГФ (1,38 мл 1М розчину, 1,38 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Суміш розбавляли 1н NaOH (50 мл) і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 178 мг безбарвного масла, яке використовували без додаткового очищення. PX/MC RT=2,53 хв., (M+H) 408,54.

Одержання N-((1R, 2S, 3S, 5R)-3-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-іл)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну (77f)

До розчину (1R, 3S, 5R)-3-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-аміну, 77e (0,20 г, 0,46 ммоль), і 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфініл)піримідин-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,14 г, 0,30 ммоль) у ДМФ (1,5 мл) додавали діізопропілетиламін (0,11 мл, 0,61 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином NH_4Cl і два рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази двічі промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % MeOH/ CH_2Cl_2 , градієнт) з одержанням 78 мг бажаного продукту.

Одержання ((1R, 2S, 3S, 5R)-2-((2-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-іл)аміно)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-3-іл)метанолу (1229)

До розчину N-((1R, 2S, 3S, 5R)-3-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-іл)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-5-фторпіримідин-4-аміну, 77f (0,037 г, 0,046 ммоль), в ацетонітрилі (1,1 мл) додавали HCl (0,221 мл 4М розчину в діоксані, 0,883 ммоль). Суміш нагрівали при 70°C протягом 18 годин, у процесі чого утворювався осад. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розтирали три рази в CH₃CN з одержанням 4 мг бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72-8,64 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,28-1,25 (м, 7H) і 1,19 (с, 3H) м.ч.

PX/MS RT=3,13 хв., (M+H) 416,42.

Противірусний аналіз грипу

Противірусне дослідження виконували, застосовуючи два основних на клітинах методи дослідження.

Для стандартного методу дослідження цитопатичного ефекту (CPE) використовували 384-ямкову модифікацію титраційного мікропланшета, подібно описаному в Noah, et al. (Antiviral Res. 73:50-60, 2006). Коротко, клітини MDCK інкубували з досліджуваними сполуками і вірусом грипу (A/PR/8/34), при низькій множинності інфекції (приблизно MOI=0,005), протягом 72 годин при 37 °C, і визначали життєздатність клітин, використовуючи реєстрацію ATP (CellTiter Glo, Promega Inc.). Контрольні ямки, що містять клітини і вірус, показують некроз клітин, у той час як ямки, що містять клітини, вірус і активний противірусний засіб, показують клітинне виживання (клітинний захист). Визначали різні концентрації досліджуваних сполук, у чотирьох екземплярах, наприклад, у всьому діапазоні від приблизно 20 мкМ до 1 нм. Будували криву "доза-ефект", використовуючи стандартні методи побудови емпіричної кривої по 4 параметрах, і концентрацію досліджуваної сполуки, що дає 50 %-ний клітинний захист, або клітинне виживання, еквівалентне 50 % неінфікованих ямок, виражали у вигляді показника IC₅₀.

Друге противірусне дослідження, основане на клітинах, було розроблене на залежності від розмноження вірусоспецифічних РНК молекул в інфікованих клітинах, з рівнями РНК, безпосередньо вимірюваними, використовуючи метод розгалуженої ДНК-гібридизації (bdNA), метод гібридизації (Wagaman et al., J. Virol Meth, 105:105-114, 2002). У цьому дослідженні клітини спочатку інфікували в ямках 96-ямкового титраційного мікропланшета, вірус залишали реплікуватися в інфікованих клітинах і поширюватися в додаткові клітини, потім клітини лізували і визначали віруси, що містять РНК. Це дослідження зупиняють раніше, ніж дослідження CPE, звичайно через 18-36 годин, у той час як усі клітини-мішені усе ще життєздатні. Вірусну РНК кількісно аналізують шляхом гібридизації лізату з ямок зі специфічними олігонуклеотидними зондами, що покривають поверхню ямок планшета для досліджень, з наступним посиленням сигналу шляхом гібридизації з додатковими зондами, зв'язаними з репортерним ферментом, відповідно до інструкцій виробника (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.). Мінус-ланцюг РНК вірусу аналізували, використовуючи зонди, одержані для консенсусного гена гемаглютинації типу А. Контрольні ямки, що містять клітини і віруси, використовували для визначення 100 % рівня вірусної реплікації й аналізували криві доза-ефект для противірусних досліджуваних сполук, використовуючи методи побудови емпіричної кривої по 4 параметрах. Концентрацію досліджуваної сполуки, одержану при рівнях вірусної РНК, що складає 50 % у контрольних ямках, виражали у вигляді показника EC₅₀.

Методи дослідження вірусних і клітинних культур: клітини Madin-Darby Canine Kidney (CCL-34 American Type Culture Collection) підтримували в модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла (DMEM) з додаванням 2 мМ L-глутаміну, 1000 Од/мл пеніциліну, 1000 мкг/мл стрептоміцину, 10 мМ HEPES і 10 % бичачого сироваткового альбуміну. Для CPE-дослідження в день перед аналізом клітини суспендували за допомогою трипсинізації і при концентрації 10000 клітин на ямку розподіляли в ямки 384-ямкового планшета в 50 мкл. У день дослідження клітини, що прилипають, промивали трьома варіантами DMEM, що містять 1 мкг/мл ТРСК-обробленого трипсину, без ембріональної бичачої сироватки. Дослідження починали додаванням 30 TCID₅₀ вірусу і досліджуваної сполуки, у середовищі, що містить 1 мкг/мл ТРСК-обробленого трипсину, у кінцевому об'ємі, що складає 50 мкл. Планшети інкубували протягом 72 годин при 37 °C у зволоженій атмосфері 5 % CO₂. Альтернативно, клітини вирощували в DMEM+ембріональна бичача сироватка, як зазначено вище, але в день дослідження вони були трипсинізовані, промиті 2 рази і суспендовані в клітинному позбавленому сироватки середовищі EX-Cell MDCK (SAFC Biosciences, Lenexa, KS), і поміщали в ямки при концентрації 20000 клітин на ямку. Потім після 5 годин інкубації ці ямки використовували для дослідження без потреби

промивання.

Вірус грипу, штам A/PR/8/34 (адаптований до тканинної культури), одержували з ATCC (VR-1469). Low-passage virus stocks одержували в клітинах MDCK, використовуючи стандартні способи (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002), і виконували вимірювання TCID₅₀, тестуючи послідовні розчинення на клітинах MDCK у форматі CPE-дослідження з застосуванням 384-ямкового планшета, як описано вище, і обчислюючи кінцеві дані, використовуючи метод Карбера.

Середні значення IC₅₀ (середнє від усіх) для деяких конкретних сполук зведені в таблицях 1-5:

- A: IC₅₀ (середнє від усіх) <5 мкМ;
 B: 5 мкМ ≤ IC₅₀ (середнє від усіх) ≤ 20 мкМ;
 C: IC₅₀ (середнє від усіх) >10 мкМ;
 D: IC₅₀ (середнє від усіх) >20 мкМ;
 E: IC₅₀ (середнє від усіх) >3,3 мкМ.

Середні значення EC₅₀ (середнє від усіх) для деяких сполук також зведені в таблицях 1-5:

- A: EC₅₀ (середнє від усіх) <5 мкМ;
 B: 5 мкМ ≤ EC₅₀ (середнє від усіх) ≤ 10 мкМ;
 C: EC₅₀ (середнє від усіх) >3,3 мкМ;
 D: EC₅₀ (середнє від усіх) >10 мкМ.

Як видно з таблиць 1-5, множина сполук за винаходом показує позитивний ефект відносно виживаності клітин, інфікованих A/PR/8/34, і ефект пригнічення реплікації вірусу грипу A/PR/8/34. Типовими значеннями IC₅₀ і EC₅₀ є наступні: сполука 428 мала значення IC₅₀, що дорівнює 0,03 мкМ; сполука 895 мала значення IC₅₀, що дорівнює 0,0008 мкМ, і значення EC₅₀, що дорівнює 0,001 мкМ; сполука 833 мала значення IC₅₀, що дорівнює 5,6 мкМ, і EC₅₀, що дорівнює 3,5 мкМ.

Таблиця 1

IC₅₀, EC₅₀, ЯМР і РХ/МС дані для сполук фіг. 3

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	РХ/МС_Плюс	РХ/МС_RT	ЯМР
1		A	411,38	2,69	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,33 (т, J=4,4 Гц, 0,25H), 6,15 (т, J=4,3 Гц, 0,5H), 5,96 (т, J=4,3 Гц, 0,25H), 4,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,13 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,81 (ддд, J=15,5, 4,2, 4,2 Гц, 2H), 2,30-2,20 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 2H) і 1,49-1,36 (м, 1H) м.ч.
2			475	3,58	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD): 1,1-1,3 (3H, м), 1,40-1,50 (3H, м), 1,55-2,10 (4H, м), 2,40-2,45 (1H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 3,75-4,10 (4H, м), 5,4-5,5 (1H, м), 8,05-8,20 (3H, м), 8,70-8,80 (1H, м)
3			446,14	2,96	¹ H-ЯМР (ДМСО): 1,39 (4H, м), 1,542 (1H, м), 1,74 (2H, м), 2,33 (1H, м), 2,61 (1H, м), 2,88 (1H, м), 4,18 (1H, м), 4,37 (1H, м), 5,21 (1H, м), 6,84 (2H, д), 7,33 (2H, д), 7,60 (2H, м), 8,23 (3H, м), 8,63 (1H, д), 12,33 (1H, с)
4	D		327	1,2	(500 МГц, MeOD-d4): 8,83 (дд, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,42 (дд, 1H), 7,18 (д, 2H), 4,55 (м, 1H), 3,4 (м, 1H), 2,3 (с, 3H), 2,2 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,5 (м, 4H)
5			385,3	1,74	
6			401,3	1,68	
7	D		371,1	1,63	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
8			421,1	1,82	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): 12,98 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,81-3,43 (м, 4H), 2,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 2,19 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,62 (с, 6H), 0,00 (TMS)
9			403,1	1,69	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): 13,01 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,29-5,05 (м, 1H), 3,86-3,16 (м, 4H), 1,65 (д, J=10,6 Гц, 2H), 1,60 (с, 6H), 0,00 (TMS)
10			403,1	1,74	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): 12,99 (д, J=6,1 Гц, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,29-5,05 (м, 1H), 3,87-3,15 (м, 4H), 1,64 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,59 (с, 6H), 0,00 (TMS)
11	A	A	362,2	1,8	
12	D		376,2	1,9	
13	A		362,2	1,8	
14	B	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,80 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,46 (ушир.д, J=6,4 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,27 (квінтет, J=6,4 Гц, 1H), 4,14 (квінтет, J=5,6 Гц, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 2H)
15	B	A	461,3	2,68	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,75 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,89-2,49 (м, 2H), 1,90-1,68 (м, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,28 (с, 9H)
16	D	A	461,3	2,63	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 7,74 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,88 (д, J=3,8 Гц, 2H), 3,71 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,53-3,35 (м, 3H), 2,86 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,41 (с, 2H), 1,28 (с, 9H)
17	B	A	445,3	3,1	
18	B	A	443,3	2,9	
19	D		503,4	2,8	
20	B		460,4	3	
21	A	A	451,3	2,9	
22	A	A	486,3	2,9	
23	A	A	419,3	2,8	
24	D		463,2	2,8	
25	A	A	490,3	2,6	
26	A	A	476,3	2,5	
27	A	A	446,4	2,7	
28	D	A	461,4	3,3	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
29	В		418,3	2,4	
30	В	А	457,3	3,1	
31	А	А	411,2	2,22	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,73 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,03-7,89 (м, 4H, додавання D ₂ O змінює до д, J=7,6 Гц, 1H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 2,18-1,95 (м, 2H), 1,77-1,23 (м, 6H)
32	А	А	417,4	2,6	
33	А	А	433,3	3	
34	А		431,4	2,8	
35	Д		447,4	3,2	
36	А	А	439,3	2,7	
37	А	А	403,3	2,4	
38	А	А	457,4	3,1	
39	А	А	444,4	2,6	
40	Д		481,3	2,5	
41	А	А	429,3	2,7	
42	Д		459,3	3,1	
43	Д		460,3	2,4	
44	А	А	471,3	2,8	
45	А	А	433,3	2,4	
46	Д		446,3	2,5	
47	А	А	480,3	2,4	
48	Д		471,3	2,4	
49	А	А	429,3	2,7	
50	Д		469,3	2,3	
51	А	А	472,9	1,7	
52	А	А	441,3	1,9	
53	В		475,3	1,8	
54	В		477,3	1,7	
55	А	А	501,3	2,5	
56	А	А	479,3	2,9	
57	А	А	443,3	2,8	
58	А		483,3	2,9	
59	А	А	429,3	2,7	
60	А	А	527	3,2	
61	А	А	465,3	2,8	
62	А	А	531,3	3,1	
63	Д		539,3	3,2	
64	В	А	519,3	3,1	
65	А	А	519,2	3,1	
66	А	А	515,3	3,2	
67	А	А	579,2	3,3	
68	В	А	481,4	3,2	
69	А	А	511,3	3,2	
70	А	А	515,3	3,3	
71	В		495,3	3,4	
72	В		549,3	3,5	
73	В		499,3	3,3	
74	А	А	445,2	3,1	
75	А	А	498,3	3	
76	А	А	510,3	2,9	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
77	B		522,3	2,8	
78	A	A	494,3	3	
79	B		548,3	3,3	
80	A	A	503,3	1,9	
81	A	A	529,3	2	
82	D		511,3	1,6	
83	D		473,4	1,6	
84	A	A	499,4	2	
85	B	A	501,3	2,1	
86	A	A	501,3	2,1	
87	A	A	501,3	2,1	
88	A	A	561,3	2	
89	A	A	507,2	2,1	
90	A	A	519,2	2,1	
91	A	A	505,3	1,8	
92	A	A	437,2	2,7	
93	A	A	451,2	2,9	
94	A	A	495,3	2,9	
95	A	A	471,3	3,2	
96	B		535,2	2,9	
97	A	A	471,2	2,9	
98	A	A	497,3	2,9	
99	A	A	457,3	3,1	
100	A	A	471,3	3,1	
101	A	A	467,2	2,5	
102	A	A	455,3	2,7	
103	A		509,3	2,8	
104	A	A	485,3	2,8	
105	A	A	445,3	3	
106	A	A	509,3	3	
107	A	A	521,3	3,2	
108	A	A	501,3	2,8	
109	A	A	525,3	2,7	
110	A	A	461,3	2,5	
111	A	A	403,2	2,4	
112	A	A	494,3	3	
113	A	A	495,3	2,8	
114	D		442,5	1,6	
115	D		377,2	1,286	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,99 (м, обмін з D ₂ O, 1H), 9,01 (м, обмін з D ₂ O, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (перекрито с, 1H), 8,29 (перекрито ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 7,50-7,20 (м, обмін з D ₂ O, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,19 (ушир.д, J=10,0 Гц, 1H), 2,08 (ушир.д, J=10,4 Гц, 1H), 1,84 (ушир.д, J=10,4 Гц, 2H), 1,60-1,29 (м, 4H)

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
116	D		357,2	3,267	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,70 (ушир.бугор, обмін з D ₂ O, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20-8,06 (перекритий бугор, обмін з D ₂ O, 1H, + як для домішок), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,0 (перекритий м, обмін з D ₂ O, 2H), 7,10 (перекритий д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,18-1,35 (м, 8H)
117	A	A	486,3	2,8	
118	B		504,2	2,6	
119	A	A	445,4	3,1	
120	A	A	552,4	3,2	
121	D		446,4	2,2	
122	A	A	443,3	2,9	
123	B	A	461,5	3,4	
124	A	A	439,3	3,1	
125	A	A	490,4	2,6	
126	A	A	451,3	2,9	
127	A	A	457,3	3,1	
128	A	A	460,4	3	
129	A	A	486,4	2,9	
130	A		500,6	2	
131	A	A	462,7	1,6	
132	D		449,7	2,2	
133	D		405,3	2,3	
134	B		457,3	3,1	
135	D		433,4	2,5	
136	D		469,3	3,2	
137	D		465,4	3,1	
138	D		459,3	2,8	
139	D		465,3	3,2	
140	D		459,3	2,9	
141	D		433,5	1,4	
142	A	A	541,5	2,8	
143	A	A	479,4	2,9	
144	D	A	533,3	3	
145	A	A	507,3	2,9	
146	A	A	533,3	3	
147	A	A	533,3	3,2	
148	A	A	509,3	3	
149	A	A	509,4	3	
150	B		557,3	3,2	
151	A	A	501,4	2,9	
152	A	A	501,2	2,9	
153	A	A	495,3	2,8	
154	B	A	525,4	2,8	
155	A	A	479,4	2,9	
156	A	A	499,4	3	
157	A	A	493,1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418,3	2,3	
160	D	A	451,4	2,1	
161	D	A	463,4	2,8	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
162	D	A	480,3	2,8	
163	B	A	467,4	3,1	
164	D	A	443,5	3	
165	D		472,5	2,8	
166	B	A	419,5	2,9	
167	D	B	444,4	2,7	
168	B	A	432,3	2,6	
169	D	B	490,5	2,7	
170	D	A	446,4	2,7	
171	D	B	433,3	3	
172	D		495,5	3,2	
173	A	A	403,3	2,5	
174	D		495,6	2,8	
175	A	A	418,5	2,4	
176	D	A	467,3	2,3	
177	A	A	444,4	2,7	
178	A	A	446,4	2,8	
179	A	A	403,4	2,5	
180	A	A	451,3	2,9	
181	B	A	443,4	3	
182	A	A	432,3	2,6	
183	B	A	433,3	3	
184	D		495,5	2,7	
185	A	A	463,4	2,8	
186	A	A	472,4	2,8	
187	A	A	480,3	2,8	¹ H-ЯМР (CDCl ₃): 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 4,7 (м, 1H), 4,2 (м, 1H), 1,3-3,7 (м, 15H)
188	A	A	419,4	2,9	
189	A	A	490,5	2,7	
190	B		495,4	3,1	
191	A	A	446,3	2,7	
192	A	A	460,4	2,9	
193	B	A	474,4	3,1	
194	A	A	431,2	2,9	
195	B		513,2	2,5	
196	A	A	432,1	2,6	
197	A	A	446,2	2,7	
198	A	A	453,1	2,9	
199	A	A	439,1	2,8	
200	A	A	453,1	2,9	
201	D	A	481,1	2,6	
202	A	A	478,2	2,7	
203	A	A	458,2	2,8	
204	A	A	462,2	2,5	
205	A	A	476,2	2,6	
206	A		327,2	1,85	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,14 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 3H), 7,81 (с, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 3,74 (с, 1H) і 1,92-1,49 (м, 8H) м.ч.
207	A	A	328,2	2,22	
208	A	A	417,2	1,9	
209	A	A	483,1	2	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
210	D	B	533,1	2,2	
211	B		369,3	2,27	
212	A		383,3	2,42	
213	D		417,3	2,45	
214	D		447,3	2,35	
215	D		384,3	2,27	
216	D		355,3	2,08	
217	B		355,3	1,93	
218	A	A	369,4	2,08	
219	D		383,3	2,23	
220	A		384,3	2,12	
221	B		417,3	2,34	
222	D		447,3	2,25	
223	B		369,3	2,12	
224	B		383,3	2,27	
225	B		397,4	2,38	
226	A		431,3	2,49	
227	B		461,3	2,49	
228	B		398,3	2,31	
229	D		370,3	2,05	
230	D		384,3	2,23	
231	D		398,3	2,35	
232	B		432,3	2,6	
233	B	A	370,3	1,9	
234	B		384,3	2,04	
235	B		398,3	2,2	
236	B		432,4	2,38	
237	B		384,3	2,05	
238	B		398,3	2,19	
239	D		369,3	2,27	
240	D		383,3	2,43	
241	B		417,3	2,48	
242	D		447,3	2,45	
243	D		384,4	2,26	
244	D		355,3	1,97	
245	B		369,3	2,08	
246	D		383,3	2,19	
247	D		384,3	2,15	
248	D		370,3	2,05	
249	D		384,3	2,23	
250	D		396,5	2,36	
251	B		432,3	2,64	
252	D		370,4	1,89	
253	D		382,4	1,99	
254	D		398,3	2,12	
255	B		432,4	2,37	
256	B		369,3	2,2	
257	B		383,3	2,31	
258	B		397,3	2,46	
259	B		431,3	2,42	
260	D		461,3	2,36	
261	B		398,3	2,35	
262	D		412,4	2,27	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
263	B		446,3	2,6	
264	B		384,3	2,12	
265	D		398,4	2,23	
266	B		412,3	2,38	
267	B		446,4	2,6	
268	B		369,3	2,08	
269	B		383,3	2,27	
270	B		397,3	2,42	
271	B		431,4	2,49	
272	D		461,3	2,46	
273	B		398,3	2,31	
274	B		384,3	2,05	
275	B		398,4	2,2	
276	D		412,4	2,31	
277	A	A	328,2	1,56	
278	D		465,1	2,4	
279	A	A	443,2	2,1	
280	A	A	471,2	2,1	
281	A	A	455,2	2,1	
282	A	A	486,1	2	
283	B		578,2	2,4	
284	A	A	458,2	2	
285	D		498,2	1,6	
286	D		516,2	1,7	
287	D		488,2	1,9	
288	B		488,2	1,9	
289	D		501,2	1,6	
290	B		529,2	1,8	
291	D		488,2	1,9	
292	D		481,2	1,6	
293	A	A	493,2	3,1	
294	D		485,2	3,3	
295	A	A	431,2	2,9	
296	B				(400 МГц, CDCl ₃): 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,19 (ушир.бугор, 1H), 5,16 (квінтет, J=7,6 Гц, 1H), 3,78-3,50 (серія м, 4H), 2,16-1,91 (серія м, 4H), 1,58 (д, J=7,6 Гц, 3H)
297	B				(400 МГц, CDCl ₃): 8,95 (ушир.бугор, обмін з D ₂ O, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, додавання D ₂ O змінює до с, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,40 (ушир.д, J=5,6 Гц, 1H), 5,16 (квінтет, J=6,8 Гц, додавання D ₂ O змінює до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,07-3,50 (серія м, 4H), 1,70-1,60 (серія м, 6H), 1,55 (д, J=6,4 Гц, 3H)

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
298	D				(400 МГц, CDCl ₃): 9,15 (ушир.бугор, обмін з D ₂ O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J=6,4 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 5,30 (квінтет, J=6,8 Гц, додавання D ₂ O змінює до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 4H), 2,60-2,40 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,57 (д, J=7,2 Гц, 3H)
299	D				(400 МГц, CDCl ₃): 9,15 (ушир.бугор, обмін з D ₂ O, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,30 (ушир.с, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 6,99 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 3,90-3,40 (м, 8H), 2,14 (с, 3H), 1,57 (д, перекритий вологою, J=7,2 Гц, 3H)
300	B				(400 МГц, CDCl ₃): 9,10 (ушир.бугор, обмін з D ₂ O, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,30 (ушир.с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,24 (ушир.д, J=5,2 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 5,30 (квінтет, J=7,2 Гц, додавання D ₂ O змінює до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 8H), 1,54 (перекритий д, J=7,2 Гц, 3H)
301	B		460,4	1,712	(400 МГц, DMSO-d ₆ , 7): 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 5,25-5,15 (м, 1H), 3,82-3,25 (м, 8H), 1,93 (ушир.с, 3H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 3H)
302	B				(400 МГц, DMSO-d ₆): 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,17 (дкв, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,67-3,49 (м, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H)
303	D				(400 МГц, DMSO-d ₆): 9,375 (ушир.бугор, обмін з D ₂ O, 1H), 8,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,36 (ушир.д, J=6,8 Гц, 1H), 5,33 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,71-3,61 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 6H), 1,56 (д, J=6,4 Гц, 3H)
304	D				(400 МГц, DMSO-d ₆): 9,09 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=6,8 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 5,31 (дкв J=7,2, 6,8 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 4H), 2,55-2,40 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,56 (д, J=7,2 Гц, 3H)
305	A	A	460,3	2,58	
306	A	A	453,2	2,5	
307	D		462,3	2,418	(400 МГц, CDCl ₃): 8,90 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,20 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,90-3,40 (серія м, 8H), 1,58 (д, J=7,6 Гц, 3H)

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
308	D				(400 МГц, CDCl ₃): 9,11 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10-8,08 (м, 2H), 6,17 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,90-3,40 (серія м, 8H), 2,14 (с, 3H), 1,59 (перекритий д, J=6,4 Гц, 3H)
309	B				(400 МГц, DMSO-d6): 12,07 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,17 (перекрито ушир.с, 1H), 7,16 (ушир.с, 1H), 5,20-5,05 (м, 1H), 3,90-3,40 (серія м, 8H), 2,56 (перекритий сигнал с з DMSO-d6, 3H), 1,43 (ушир.с, 3H), 1,40-1,20 (м, 2H)
310	D				(400 МГц, CDCl ₃): 9,28 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,22 (ушир.д, J=6,4 Гц, 1H), 5,32 (квінтет, 6,4 Гц, додавання D ₂ O змінює до кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,68-3,49 (серія м, 8H), 1,57 (д, J=6,4 Гц, 3H)
311	D				(400 МГц, CDCl ₃): 9,04 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (ушир.д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,23 (ушир.д, J=6,8 Гц, 1H), 5,31 (квінтет, J=6,8 Гц, додавання D ₂ O змінює до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,68-3,49 (серія м, 8H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H)
312	A	A			(400 МГц, CDCl ₃): 9,72 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,07 (д, J=7,6 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,95 (квінтет, J=7,2 Гц, 1H), 4,68 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,54 (д, J=7,2 Гц, 3H)
313	B	A			(400 МГц, DMSO-d6, 80°C): 12,07 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,14 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 8H), 1,54 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H)
314	B	B			(400 МГц, CDCl ₃): 9,80 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=6,4 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,95 (квінтет, J=7,2 Гц, 1H), 4,68 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,55 (д, J=7,2 Гц, 3H)
315	B	D			(400 МГц, DMSO-d6, 80°C): 12,08 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 7,14 (ушир.д, J=7,2 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 8H), 1,46 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H)
316	B	A	453,3	2,48	
317	B	A	415,1	2,7	
318	D	A	431,1	2,9	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
319	D	A	429,1	2,8	
320	B	B	433,1	2,5	
321	B	A	439,1	2,7	
322	D	A	453,1	2,9	
323	D	A	446,2	2,7	
324	B	A	432,2	2,6	
325	B	A	429,2	2,7	
326	B	A	445,2	3	
327	A	A	447,2	1,8	
328	D		467,1	2,2	
329	D		481,2	2,3	
330	A	A	501,1	2,2	
331	A	A	465,1	2,2	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,06 (дд, J=9,2, 13,8 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=6,3, 13,8 Гц, 1H), 3,71 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,87-1,66 (м, 6H) і 1,00-0,92 (м, 4H) м.ч.
332	A	A	431,2	2	
333	B		417,4	2,7	
334	B		431,4	2,85	
335	D		457,3	3,14	
336	D		465,4	3,03	
337	B	A	439,3	2,66	
338	D		467,3	2,93	
339	B		446,3	2,85	
340	A	A	403,3	2,6	
341	D		383,4	2,3	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,47 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,49-8,23 (м, 3H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=4,7, 8,0 Гц, 1H), 4,39 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,10 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,79-1,64 (м, 6H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 2H) і 0,91 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.ч.
342	D		397,4	2,48	
343	D		423,4	2,71	
344	D		431,4	2,67	
345	D		405,3	2,3	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) і 1,49-1,24 (м, 2H) м.ч.
346	D		433,3	2,56	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,41 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,28 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,83 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,85-1,70 (м, 6H), 1,59 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,47-1,24 (м, 2H) і 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
347	D		412,4	2,41	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) і 1,49-1,24 (м, 2H) м.ч.
348	D		369,4	2,19	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39-8,36 (м, 2H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,13 (д, J=24,3 Гц, 1H), 1,95 (д, J=10,2 Гц, 1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,73 (с, 3H) і 1,43-1,14 (м, 4H) м.ч.
349	D		417,3	2,74	
350	B		417,3	2,74	
351	D		457,3	3,11	
352	D		465,3	3,03	
353	D		439,4	2,74	
354	D		467,3	3,04	
355	D		446,3	2,81	
356	D		383,4	2,33	
357	D				(400 МГц, CDCl ₃ , 75 °C): 12,07 (ушир.с обмін з D ₂ O, 1H), 8,69 (с, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, J=4,0 Гц, 1H), 8,19 (с, J=4,0 Гц, 1H), 8,15 (ушир.с, 1H), 7,15 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 5,20-5,10 (кв, 1H), 3,62-3,55 (м, 8H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=2,4 Гц, 2H), 1,43-1,41 (д, J=8,0 Гц, 3H)
358	D		397,4	2,45	
359	D		423,4	2,67	
360	D		431,4	2,63	
361	D		405,3	2,37	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,16 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,35 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,91 (д, J=8,9 Гц, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H) і 1,64-1,15 (м, 4H) м.ч.
362	D		433,3	2,63	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,43 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,7, 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 2H), 2,07 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,76 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,61-1,33 (м, 6H) і 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.
363	D		431,3	2,88	
364	D		457,3	3,11	
365	D		465,3	3,03	
366	A	A	439,2	2,74	
367	B		467,3	2,99	
368	D		446,3	2,81	
369	D		431,3	2,85	
370	D		412,4	2,41	
371	D		412,2	1,78	
372	B	B	424,2	1,87	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
373	B	D	398,2	1,69	
374	D		384,2	1,61	
375	B	B	412,2	1,8	
376	B		327,14	1,46	
377	D		313,33	1,38	
378	D				(300 МГц, ДМСО-d ₆): 12,35 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,80 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 7,10 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 2,27-2,11 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,40-1,18 (м, 3H)
379	B	A	361,3	2,3	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 4,94 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,68-2,54 (м, 1H) і 2,37-2,23 (м, 1H) м.ч.
380	B		347,3	2,27	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=8,7, 10,6 Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 2H) і 2,48-2,31 (м, 1H) м.ч.
381	A	A	439,3	2,72	
382	A	A	453,3	2,86	
383	A	A	507,3	3,01	
384	A		439,3	2,72	
385	A		453,3	2,82	
386	A		465,3	2,9	
387	B		507,2	2,49	
388	D		453,4	1,84	
389	A	A	425,3	1,8	
390	A	A	467,3	2,1	
391	A	A	451,3	1,9	
392	A	A	493,5	2,3	
393	A	A	439,3	1,8	
394	A	A	453,3	1,9	
395	A	A	429,3	1,9	
396	A	A	433,3	1,7	
397	A	A	375,36	2,21	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,19 (м, 2H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 3,41 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (с, 3H), 2,50 (ДМСО), 2,18-2,15 (м, 1H) і 1,99 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.ч.
398	A	A	411	1,7	
399	A		425	1,8	
400	B		439	1,9	
401	B		437	1,9	
402	B		453	2,1	
403	B		465	2,1	
404	D		439	2	
405	B		411	1,7	
406	D		453	2,1	
407	D		425	1,8	
408	D		439	1,9	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
409	B		437	1,9	
410	B		439	2	
411	A	A	361,4	1,94	
412	A	A	376,4	3,53	
413	D		361,3	2,41	
414	A	A	361,3	2,46	
415	D		387	1,5	
416	A	A	361,3	1,56	
417	A	A	375,3	1,68	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (т, J=3,7 Гц, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=6,3, 10,5 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 4H), 1,66-1,52 (м, 1H) і 1,40-1,20 (м, 1H) м.ч.
418	A		421,37	1,79	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 13,05 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,20 (т, 3H) і -0,00 (TMC) м.ч.
419	A	A	449,39	2,08	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,08 (с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,60 (д, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,08 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,61 (дд, 4H), 1,47 (м, 2H), 0,86 (т, 3H) і -0,00 (TMC)
420	D		461	2,83	
421	B		447	1,8	
422	D		433	1,8	
423	D		425	2	
424	D		447	1,8	
425	A	A	419,21	2,13	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,44-8,40 (м, 2H), 7,26 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,66 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,13 (с, 1H), 2,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J=9,6 Гц, 2H) і 1,47-1,34 (м, 4H) м.ч.
426	A	A	419,5	2,53	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=2,4, 6,8 Гц, 2H), 8,28 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,80-5,63 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,66-3,45 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,04 (д, J=46,9 Гц, 1H), 1,78 (д, J=8,5 Гц, 2H) і 1,56-1,23 (м, 4H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
427	D		432,4	2,69	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,59 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,79 (д, J=10,4 Гц, 2H) і 1,60-1,32 (м, 4H) м.ч.
428	A	A	439,4	2,71	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,09 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,78 (ушир.с, 2H) і 1,49-1,39 (м, 4H) м.ч.
429	B		403,4	2,57	
430	A		418,5	2,57	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,61 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,39-8,31 (м, 4H), 6,12 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,91-5,83 (м, 1H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,93 (д, J=12,8 Гц, 1H) і 1,74-1,53 (м, 7H) м.ч.
431	A		432,4	2,77	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33-8,29 (м, 3H), 7,96 (с, 1H), 5,72 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 2,76 (с, 6H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 4H) і 1,55-1,45 (м, 2H) м.ч.
432	D		419,4	2,85	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,87 (д, J=10,9 Гц, 2H), 1,71-1,65 (м, 4H) і 1,43 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.ч.
433	A	A	403,4	2,41	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,03 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,74 (с, 3H) і 1,52-1,36 (м, 4H) м.ч.
434	A	A	389,4	1,6	
435	A	A	403,4	1,8	
436	A		417,4	1,9	
437	D		431,4	2	
438	A	A	418,4	1,7	
439	A	A	432,4	1,8	
440	A	A	405,4	1,8	
441	B		419,4	1,9	
442	B		433,4	2,1	
443	A	A	461,3	1,8	
444	A	A	445,4	1,7	
445	A		429,4	1,9	
446	D		448,4	1,7	
447	D		449,3	2	
448	D		469,3	1,9	
449	B		419,4	1,7	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
450	В		431,4	1,7	
451	В		415,4	1,8	
452	А	А	403,14	1,261975	
453	А	А	419	1,178428	
454	А	А	439,11	1,548667	
455	А	А	418,16	1,690093	
456	А	А	432,17	1,518183	
457	А	А	403,22	1,57	
458	А	А	418,16	0,76	
459	А	А	432,17	1,46	
460	А	А	389,14	2,01	
461	А	А	389,14	2,05	
462	В	А	403,15	2,24	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=6,9, 10,7 Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,84 (дд, J=11,4, 15,5 Гц, 1H), 3,49-3,17 (м, 5H), 2,08 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,42 (м, 1H) і 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.ч.
463	D	А	475,2	2,26	(ДМСО-d6): 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 3H), 2,27-1,45 (м, 12H), 1,28-1,24 (м, 2H), -0,00 (с, 1H) м.ч.
464	А	А	435,14	2,03	(ДМСО-d6): 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 3H), 2,2-2,1 (м, 1H), 1,85-2,0 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 4H), 0,95 (т, 3H)
465	В		435,14	2	(ДМСО-d6): 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,21 (д, 6H)
466	В		407,12	1,85	(ДМСО-d6): 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,4 (м, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,4 (м, 1H), 3,1 (м, 1H), 2,9 (с, 1H), 2,10-1,9 (м, 2H), 1,8-1,65 (м, 2H)
467	D		431,4	1,6	
468	В		391,3	1,6	
469	D		465,3	2,3	
470	D		479,3	2,3	
471	А		375,3	1,6	
472	В		405,3	1,6	
473	В		431,3	1,6	
474	D		446,3	1,4	
475	D		461,3	2,6	
476	В		391,3	2,6	
477	D		419,4	2	
478	В		431,3	1,6	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
479	D		479,3	2,3	
480	A		375,3	1,6	
481	B		405,3	2,2	
482	A		431,3	1,6	
483	D		446,3	1,4	
484	B		461,3	2,6	
485	B		371,46	1,89	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,09 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18-8,14 (м, 1H), 6,66-6,58 (м, 1H), 4,5 (д, 1H), 4,43-4,05 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,88 (д, 2H), 3,34-3,08 (м, 2H), 2,13 (с, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,91-1,56 (м, 3H), 0,00 (TMS)
486	B		401,48	1,87	
487	B		443,9	1,97	
488	D		415,5	1,9	
489	A		413,51	2,12	
490	A	A	385,43	1,7	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,12 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,80-3,32 (м, 3H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99 (м, 2H), 1,8-1,6 (м, 2H), 1,55-1,24 (м, 2H) і -0,00 (TMS) м.ч.
491	A		415,43	1,7	
492	B		457,49	1,79	
493	A	A	429,46	1,74	
494	B		427,52	1,92	
495	B		401,48	1,83	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,12 (с, 1H), 9,44 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 3,9 (дд, 1H), 3,76 (дд, 1H), 3,60-3,50 (м, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,05-2,8 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,83 (д, 2H), 1,42-1,35 (м, 2H) і -0,00 (TMS) м.ч.
496	B		439,3	1,8	
497	A	A	403,3	1,7	
498	A		419,3	1,9	
499	A	A	432,5	1,8	
500	A	A	357,62	1,62	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,06 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,05-4,99 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,36 (д, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,50 (квін, J=1,8 Гц, 1H), 2,00-1,80 (м, 4H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,28 (с, 1H), 1,06 (т, J=7,0 Гц, 1H) і 0,00 (TMS) м.ч.
501	B		341,38	1,56	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,96 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,46-8,41 (м, 2H), 8,16 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,00 (дд, 1H), 3,54-3,40 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,50 (квін, J=1,8 Гц, 1H), 2,03-1,86 (м, 4H), 1,64 (т, 1H), 1,36 (т, 1H) і -0,00 (TMS) м.ч.
502	A	A	409,3	2,6	
503	A		361,2	2,17	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
504	B	A	403,3	2,85	
505	B		497,72	3,05	
506	A	A	418,5	2,09	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,06 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52-8,45 (м, 2H), 4,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (квін, J=6,1 Гц, 1H), 3,59-3,39 (м, 2H), 3,18 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,61 (д, J=16 Гц, 3H) і 2,12-1,67 (м, 6H) м.ч.
507	A	A	390,42	1,69	
508	D		397,37	1,59	
509	A	A	404,45	1,67	
510	D		343,39	0,65	
511	D		343,42	1,29	
512	D	B	361,3	2,36	
513	B	A	377,46	1,89	
514	A	A	418,78	1,26	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,17 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 2H) і -0,00 (TMC) м.ч.
515	D		463,5	2,47	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 10,38 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,26 (с, CDCl ₃), 6,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,02-3,62 (м, 6H), 3,55 (дд, J=2,4, 12,1 Гц, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H) і 1,40-1,22 (м, 9H) м.ч.
516	B		419,4	1,91	
517	B		448,54	2,26	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,93-3,74 (м, 3H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,39-3,20 (м, 2H), 2,95 (дд, J=6,2, 13,1 Гц, 3H), 1,35-1,25 (м, 2H) і 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.ч.
518	D		445,6	3,3	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 4H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H) і 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H) м.ч.
519	B		417,49	2,95	
520	D		445,58	2,26	
521	B		417,53	2,34	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H) і 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.ч.
522	D		375,46	1,68	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
523	D		389,54	1,72	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,33 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H) і 1,75-1,48 (м, 4H) м.ч.
524	A	A	362,48	1,95	
525	A	A	421,52	1,48	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,03 (т, J=11,0 Гц, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) і 1,45 (м, 1H) м.ч.
526	B	A	421	2,36	
527	D	D	435,1	2,49	
528	B	D	447,1	2,64	
529	B	D	433,1	2,45	
530	D	B	447,1	1,93	
531	B	A	445,1	2,56	
532	B	A	441	2,4	
533	B	A	467	2,4	
534	B	A	406	1,96	
535	B	D	434,1	2,17	
536	B	D	448,1	2,34	
537	A	A	435,54	1,56	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=4,5, 8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,76 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,44-2,14 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,44 (м, 1H) і 1,23-1,15 (м, 1H) м.ч.
538	A	A	419,55	1,61	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,53 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,5, 5,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 4,76 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,84-3,55 (м, 2H), 3,40-2,80 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 2H) і 0,96-0,85 (м, 3H) м.ч.
539	B	A	403,44	2,13	
540	A	A	361,5	1,43	
541	A	A	390,46	2,43	
542	B	B	361,37	1,42	
543	A	A	417,44	2,52	
544	D	A	389,42	1,94	
545		A	376,46	375,13	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,32 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,31 (дд, J=5,9, 8,6 Гц, 1H), 1,89-1,35 (м, 8H), 1,17 (с, 3H) і 0,00 (TMS) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
546		A	419,49	418,17	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 9,60 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,09 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,90 (д, J=0,5 Гц, 1H), 2,72 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,62 (д, J=6,3 Гц, 1H), 2,40 (с, 1H), 1,94 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,62 (с, 1H), 1,27 (с, 1H) і 1,22 (с, 1H) м.ч.
547		A	403,22	3,99	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1, 1H), 4,23 (т, J=11,4, 1H), 3,90 (т, J=11,4, 1H), 2,35 (д, J=11,6, 1H), 2,20 (д, J=12,5, 1H), 2,00 (д, J=15,9, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.ч. PX/МС
548		A	419,46	2,82	
549		A	432,5	2,6	
550		A	449,48	448,18	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 1H), 4,61 (дд, J=4,2, 10,0 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,22 (д, 3H), 2,88-2,42 (м, 4H), 2,41-2,25 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H) і -0,00 (TMS) м.ч.
551		A	463,51	462,19	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,43-2,11 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 1H), 1,10-0,99 (м, 6H) і 0,00 (TMS) м.ч.
552		A	376,23	2,22	(CD ₃ OD): 8,7 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 4,37 (т, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,55 (дд, 1H), 2,23-2,1 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,7-1,4 (м, 3H), 1,35-1,25 (м, 1H), 0,00 (TMS)
553	A	A	390,35	2,05	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,71-1,29 (м, 4H) і 1,37 (м, забруднююча домішка) м.ч.
554	C	B	390,41	2,3	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H) і 1,74-1,36 (м, 4H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	РХ/МС_Плюс	РХ/МС_RT	ЯМР
555	C	A	375	1,93	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=5,8, 14,4 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=4,3, 14,3 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,05-1,87 (м, 3H), 1,80 (м, 3H) і 1,48-1,39 (м, 4H) м.ч.
556	C	A	446,8	2,8	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,97-1,77 (м, 5H) і 1,43-1,35 (м, 4H) м.ч.
557		A	452,6	2,8	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) і 1,50-1,25 (м, 4H) м.ч.
558	A	A	376,2	2,49	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 2,27-2,03 (м, 5H) і 1,86-1,76 (м, 1H) м.ч.
559	A	A	389,8	2,27	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,14-1,80 (м, 4H) і 1,68-1,54 (м, 3H) м.ч.
560	C	D	418,46	3,21	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 2H), 8,00 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,89-1,35 (м, 7H) і 1,04-0,99 (м, 3H) м.ч.
561	B	A	418,41	2,73	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,89-1,32 (м, 7H) і 1,00 (м, 3H) м.ч.
562 (енан-тіомер 1)	C	A	376,43	8,62	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 1,90-1,33 (м, 8H) і 1,15 (с, 3H) м.ч.
563 (енан-тіомер 2)	A	A	376,43	11,16	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,30 (т, J=8,8 Гц, 1H), 1,86-1,25 (м, 8H) і 1,16 (с, 3H) м.ч.
564	C	A	445,7	1,91	
565	B	A	376,39	2,43	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,48 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 8,26 (д, J=4,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 1H), 2,87 (квін, J=8,3 Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 3H) і 1,82-1,70 (м, 1H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
566	A	A	376,4	2,34	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,42 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (м, 2H), 8,22 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 2,87 (дд, J=8,4, 25,0 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 3H) і 1,81-1,70 (м, 1H) м.ч.
567	A	A	404,42	2,13	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,92 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 2H) і 1,53-1,42 (м, 1H) м.ч.
568	C	D	432,46	3,08	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,72 (квін, J=6,2 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H) і 0,93 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.ч.
569	C	D	432,48	2,69	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,57 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 4H), 4,75 (тд, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H), 1,32-1,24 (м, 1H) і 0,94 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.ч.
570	A	A	419,42	2	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,71-3,52 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,36 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,57 (с, 1H) і 1,43-1,15 (м, 3H) м.ч.
571 (діасте- реомер 1)	A	A	376,41	1,97	(CD ₃ OD): 8,69 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 4,62 (м, 1H), 2,0-1,6 (м, 8H), 1,35 (с, 3H)
572 (діасте- реомер 2)	A	A	376,42	2,39	(CD ₃ OD): 8,78 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 4,8 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,45-1,3 (м, 2H), 1,3 (с, 3H)
573		A	419,42	1,87	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 10,28-10,00 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,79-3,45 (м, 2H), 3,20-2,80 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,72-1,60 (м, 1H) і 1,52 (д, J=5,5 Гц, 3H) м.ч.
574		A	448,41	2,99	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,62-1,40 (м, 3H) і 1,27 (м, 1H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
575		A	404,38	3,12	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 3H) і 1,31-1,23 (м, 1H) м.ч.
576		A	403,4	1,78	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H).
577		A	405,4	1,95	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 3H) і 1,69-1,60 (м, 1H) м.ч.
578	A	A	390,41	2,82	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 2H), 8,29 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,79 (м, 3H) і 1,51 (м, 3H) м.ч.
579		A	390,36	2,92	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,52 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,5 Гц, 2H), 8,30 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 3H) і 1,51 (м, 3H) м.ч.
580		A	376,44	2,28	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,39 (д, J 1H), 8,26 (д, 1H), 4,53 (т, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 2,03-1,81 (м, 7H), 1,69 (м, 1H), 0,0 (TMS)
581		A	390,42	3	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,80 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 4,43 (д, 1H), 2,17-1,75 (м, 8H), 1,74 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 0,00 (TMS)
582		A	404,43	3,21	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32-8,28 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 2,26 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 3H), 1,36 (м, 2H) і 1,24 (с, 3H) м.ч.
583		A	418,45	1,65	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,3 (м, 2H), 4,1 (м, 1H), 3,9-3,8 (м, 1H), 3,75-3,50 (дд, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,35-2,15 (м, 2H), 1,95-1,85 (м 1H), (1,65 (дд, 3H), 0,00 (TMS) м.ч.
584		A	483,44	2,52	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,45 (м, 1H), 8,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 8,01 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,62-4,43 (м, 2H), 4,39-3,72 (м, 5H), 3,68 (с, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,33 (с, 2H) і 2,08 (с, 2H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	РХ/МС_Плюс	РХ/МС_RT	ЯМР
585		A	418,41	3,21	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,80-8,76 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 4,49-4,42 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,98-1,36 (м, 12H), 0,94 (дд, J=11,3, 3,8 Гц, 3H)
586	A	A	418,38	2,95	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93-8,85 (м, 2H), 8,93-8,87 (м, 1H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 2H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2, 2H), 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 3,37 (дд, J=3,3, 1,6 Гц, 2H), 3,33 (ддт, J=6,6, 3,3, 1,6 Гц, 118H), 2,11 (дд, J=8,0, 5,8 Гц, 2H), 1,80 (тдд, J=21,2, 18,9, 11,6 Гц, 8H), 1,63-1,54 (м, 3H), 0,86 (кв, J=7,4 Гц, 4H)
587	A	A	421,4	1,56	
588	A	A	421,4	1,56	
589		A	427,42	1,56	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,32 (с, 1H), 11,99 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,66 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,55 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,15-1,90 (м, 3H), 1,75-1,68 (м, 1H) і 1,49-1,37 (м, 1H) м.ч.
590		C	433,37	2,09	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, 1H), 8,19 (д, 2H), 7,98 (д, 1H), 4,48 (с, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,80-2,56 (м, 3H), 1,94-1,83 (м, 3H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,25 (д, 6H), 0,00 (с, 1H) м.ч.
591	A	A	433,41	2,6	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) і 1,54-1,28 (м, 3H) м.ч.
592		A	463,42	2,52	¹ H-ЯМР (300 МГц, метанол-d4) зсув 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H) 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78 (м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H)
593		A	418,21	1,47	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,40 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H) і 1,44-1,12 (м, 3H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
594	A	A	427,37	1,61	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 11,86-11,77 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,57 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,48 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,80 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72-1,62 (м, 2H) і 1,51-1,35 (м, 1H) м.ч.
595	A	A	405,37	1,65	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,46 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,71-1,63 (м, 2H) і 1,48-1,35 (м, 1H) м.ч.
596	A	A	402,34	2,99	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,59 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,11 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,85-1,59 (м, 3H) і 1,51-1,36 (м, 2H) м.ч.
597	C	A			¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 1,86 (д, J=11,0 Гц, 1H) і 1,70-1,58 (м, 5H) м.ч.
598	A	A	432,41	1,83	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,14 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,75 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,38-2,26 (м, 2H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,20 (д, J=7,5 Гц, 6H), 0,00 (TMS) м.ч.
599	A	A	446,46	2,28	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,05 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,34 (дд, J=11,3, 20,6 Гц, 2H), 2,08 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,4 Гц, 6H) і -0,00 (TMS) м.ч.
600	A	A	460,46	2,31	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 3,61 (с, 1H), 2,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,32 (с, 1H), 2,15 (дд, J=3,6, 12,7 Гц, 1H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,53-1,47 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H) і -0,00 (TMS) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
601	A	A	490,47	2	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) 8,88 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,73 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,19-2,15 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,5 Гц, 6H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.
602	A	A	472,42	2,31	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,02 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,68-0,63 (м, 2H), 0,44-0,40 (м, 2H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.
603	A	A	434,2	1,54	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,20-8,16 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,71 (с, 2H) і 1,48 (с, 1H) м.ч.
604	A	A	461,2	1,79	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,19-8,14 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,21 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,15 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,78 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,11-1,92 (м, 3H), 1,71 (с, 2H), 1,43-1,35 (м, 1H), 1,27 (с, 3H), 1,22 (с, 1H) і 1,14 (с, 3H) м.ч.
605	C	C	391,07	1,425	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,51 (с, 1H), 8,72-8,57 (м, 3H), 8,35-8,32 (м, 3H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,02 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 4H), 2,29 (с, 1H) і 2,12-2,06 (м, 2H) м.ч.
606	A	A	432,15	1,62	
607	C	C	433,18	1,87	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,48 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,32-8,29 (м, 3H), 7,68 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 2H), 3,76-3,40 (м, 2H), 3,19-3,04 (м, 2H) і 2,15-1,83 (м, 6H) м.ч. 2,05 і 2,03 (ацетилові ротамери, два прихованих с, 3H)
608	A	A	433,36	2,88	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 9,03 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,30 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,91 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,64-1,23 (м, 5H), 0,99 (т, J=6,9 Гц, 3H) і 0,00 (TMS), м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
609	A	A	433,32	2,79	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 3,33 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,04 (м, 3H), 1,83 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,03 (м, 3H) і 0,00 (TMS) м.ч.
610	A	C	449,42	1,52	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,82 (дд, J=3,9, 8,2 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,23-3,07 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,44 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 1H) і 1,42-1,17 (м, 3H) м.ч.
611	A	A	447,4	1,95	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,61 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,39 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,37 (д, J=17,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,67 (кв, J=13,4 Гц, 1H) і 1,45-1,22 (м, 3H) м.ч.
612	A	A	418,37	4,59	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,77 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,7 Гц, 2H), 8,26 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,92-1,35 (м, 8H) і 0,93 (т, J=7,7 Гц, 3H) м.ч.
613	A	A	388,13	1,82	
614	A	A	459,35	3,06	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,31 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,59 (д, J=9,9 Гц, 2H), 2,26 (т, J=9,5 Гц, 2H), 1,94 (с, 1H), 1,72 (с, 2H) і 1,48 (с, 1H) м.ч.
615	A	A	378,3	3,59	
616	C	C	378,3	3,74	
617 (діасте- реомер 1)	A	A	386,35	3,58	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 13,15 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,4 Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,11 (с, 2H), 1,96-1,85 (м, 4H), 1,5-1,2 (м, 2H) і -0,00 (с, 1H) м.ч.
618 (діасте- реомер 2)	A	A	386,34	3,16	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 13,13 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,16 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 2,02-1,78 (м, 4H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,46 (м, 1H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
619	A	A	446,23	2,23	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,51 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=9,2, 17,9 Гц, 1H), 3,04 (д, J=10,9 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,63 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,25 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,70 (д, J=11,3 Гц, 2H) і 1,43-1,35 (м, 1H) м.ч.
620	B	A	400,41	1,92	
621	A	A	445,45	2,39	
622	A	A	431,42	2,46	
623	A	A	435,4	3,62	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,35-8,25 (м, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,02-4,60 (м, 3H), 4,37-4,20 (м, 3H), 3,62-3,40 (м, 2H), 3,17-2,62 (м, 2H), 2,10 (с, 1H) і 1,85-1,60 (м, 3H) м.ч.
624	A	B	378,15	2,49	(MeOH-d ₄): 8,8 (д, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,9 (д, 1H), 4,2 (дд, 1H), 3,6 (дт, 1H), 3,4 (дд, 1H), 2,2 (ушир.д, 1H), 2,05 (ушир.д, 1H), 1,8 (дг, 1H), 1,6 (м, 1H), 1,4 (м, 2H)
625	A	A	378,34	2,42	(MeOH-d ₄): 8,8 (д, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,9 (д, 1H), 4,2 (дд, 1H), 3,6 (дт, 1H), 3,4 (дд, 1H), 2,2 (ушир.д, 1H), 2,05 (ушир.д, 1H), 1,8 (дг, 1H), 1,6 (м, 1H), 1,4 (м, 2H)
626	A	A	390,39	4,05	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,28 (CDCl ₃), 6,8 (с, 1H), 4,67 (м, 1H), 2,1-1,88 (м, 4H), 1,8-1,50 (м, 7H), 0,99 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.ч.
627 (діасте- реомер 1)	A	A	388,36	4,01	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 9,65 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, CDCl ₃), 6,75 (с, 1H), 6,06 (дд, J=10,7, 17,3 Гц, 1H), 5,32 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,18 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,66 (квін, J=4,0 Гц, 1H), 2,08-1,86 (м, 4H), 1,79-1,61 (м, 6H), 1pp
628 (діасте- реомер 2)	A	A	388,37	3,65	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 9,62 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,34 (3, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,28 (с, CDCl ₃), 6,03 (дд, J=10,7, 17,3 Гц, 1H), 5,39-5,30 (м, 1H), 5,10 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,87-4,81 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 2,29-2,24 (м, 2H), 2,19-2,02 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 3H), 1,62-1,21 (м, 3H), м.ч.
629	A	A	446,23	4,45	
630	A	A	390,36	3,95	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 2,66 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,46 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,17-2,04 (м, 3H) і 1,57-1,44 (м, 4H) м.ч.
631	A	A	378,15	3,1	
632	A	A	378,15	2,97	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	РХ/МС_Плюс	РХ/МС_RT	ЯМР
633	A	A	473,42	3,25	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,39 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,93-3,82 (м, 3H), 3,54-3,30 (м, 2H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,90-1,88 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H) і 1,59-1,26 (м, 3H) м.ч.
634	A	A	433,21	3,47	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,42 (т, J=5,5 Гц, 3H), 2,20 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,0 Гц, 2H) і 1,76-1,29 (м, 4H) м.ч.
635	A	A	459,38	3,12	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,48-8,45 (м, 2H), 8,29-8,23 (м, 2H), 4,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,18 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,70-1,25 (м, 4H) і 1,59 (с, 3H) м.ч.
636	A	A	473,4	3,12	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,9 Гц, 2H) і 1,83-1,23 (м, 8H) м.ч.
637	A	A	474,43	2,39	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 4,21 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,58 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,05 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,72 (м, 2H) і 1,59-1,44 (м, 2H) м.ч.
638	A	A	459,37	3,77	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,00-3,87 (м, 3H), 2,36-2,16 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 5H) і 1,75-1,41 (м, 4H) м.ч.
639	C	C	472,46	2,39	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,43 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,03 (т, J=10,6 Гц, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,38 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,21 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,92 (м, 6H) і 1,74-1,30 (м, 4H) м.ч.
640 (діасте- реомер 1)	A	A	447,41	3,37	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) і 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
641 (діасте- реомер 2)	A	A	447,41	3,47	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) і 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.ч.
642	A	A	433,38	3,52	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,23 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,04 (д, J=11,0 Гц, 2H) і 1,77-1,36 (м, 7H) м.ч.
643	A	A	404,36	3,3	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 3H) і 1,36 (с, 3H) м.ч.
644	C	C	418,4	3,37	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,26-5,23 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 6H), 1,59 (с, 3H) і 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.
645	A	A	418,41	3,37	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,98-1,74 (м, 6H), 1,58 (м, 3H) і 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.
646	A	A	392,35	3,35	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,30 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 4,57-4,54 (м, 1H), 4,4-4,3 (с, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,37-3,29 (м, 2H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,50 (квін, J=1,7 Гц, DMSO), 1,99 (с, 1H), 1,91 (д, J=3,6 Гц, 1H), 1,77-1,65 (м, 6H), 1,59 (д, J=7,5 Гц, 1H)
647	A	A	474,4	3,59	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,30 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,26 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,82 (т, J=11,1 Гц, 1H), 3,65-3,61 (м, 4H), 3,39-3,36 (м, 4H), 2,36 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,17 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,02 (д, J=10,2 Гц, 2H) і 1,70-1,32 (м, 4H) м.ч.
648	A	A	489,38	3,67	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,9, 5,5 Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,06-3,54 (м, 7H), 2,55-2,38 (м, 2H), 2,19 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,03-1,99 (м, 3H) і 1,69-1,24 (м, 5H) м.ч.
649	A	A	475,37	3,32	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=4,4, 6,0 Гц, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,21-3,50 (м, 5H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,27-2,04 (м, 5H) і 1,72-1,27 (м, 4H) м.ч.

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	РХ/МС_Плюс	РХ/МС_РТ	ЯМР
650	A	A	461,38	3,79	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56-8,54 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,73-1,37 (м, 4H) і 1,15 (с, 6H) м.ч.
651	A	A	473,41	4,1	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56-8,51 (м, 2H), 8,33-8,29 (м, 2H), 4,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=11,5, 23,4 Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,55 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,90 (м, 4H) і 1,73-1,37 (м, 8H) м.ч.
652	A	A	459,41	3,86	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 4H) і 1,79-1,35 (м, 4H) м.ч.
653	A	A	418,4	3,37	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,76-1,58 (м, 7H) і 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.ч.
654	B	B	411,37	2,87	
655 (діасте- реомер 1)	A	A	376,39	3,93	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 10,63 (с, 1H), 8,85-8,82 (м, 1H), 8,27 (дд, J=2,4, 12,5 Гц, 1H), 8,17-8,14 (м, 1H), 8,03 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,84 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,58 (дкв, J=3,9, 15,7 Гц, 1H), 2,26 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 3H), 1,47-1,32 (м, 5H) і 1,22 (тд, J=12,4, 5,2 Гц, 1H) м.ч.
656 (діасте- реомер 2)	A	A	376,38	4,01	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 9,54 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,81 (дд, J=4,5, 14,9 Гц, 2H) і 1,68-1,57 (м, 5H) м.ч.
657	C	C	394,41	2,97	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,41 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,80-4,50 (м, 3H), 4,47 (дд, J=7,5, 14,8 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=5,3, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=5,1, 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,04 (дд, J=8,3, 13,5 Гц, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,27 (тд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H) і 1,21 (с, 1H) м.ч.
658	A	A	459,29	3,5	
659	A	A	445,21	3,41	
660	A	A	445,21	3,35	
661	A	A	395,17	2,13	

Продовження таблиці 1

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
662	A	A			¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=2,8, 9,8 Гц, 1H), 8,27 (кв, J=1,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,39 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,77 (т, J=9,7 Гц, 1H), 2,36 (ддд, J=4,8, 12,7, 12,7 Гц, 2H), 2,18-2,12 (м, 2H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,76-1,72 (м, 1H) і 1,66-1,41 (м, 2H) м.ч.
663	A	A	445,34	2,64	
664	A	A	431,26	2,48	
665	A	A	431,26	2,53	
666	D		428,3	2,6	
667	D		414,5	1,4	
668		A	429,3	3,51	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,40 (т, J=10,2 Гц, 2H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 2H) і 1,50-1,38 (м, 1H) м.ч.
669	A	A	386,08	2,26	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,29-2,10 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 2H) і 1,49-1,40 (м, 1H) м.ч.
670	C	C	559,42	3,57	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,59-1,51 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) і 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.
671	C	C	531,4	3,14	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,25 (дд, J=7,6, 10,1 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,59 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) і 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.ч.

Таблиця 2

IC₅₀, EC₅₀, ЯМР і PX/МС дані для сполук фіг. 4 і 5

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_РТ	ЯМР
672	A	A	432,28	3,83	
673	A	A	448,28	3,81	
674	A	A	405,15	3,16	
675	C	C	428,32	2,2	
676	A	A	445,34	2,45	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
677	A	A	404,38	3,32	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21-8,19 (м, 2H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,81 (дд, J=2,8, 9,4 Гц, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 4H) і 1,26 (с, 3H) м.ч.
678	A	A	388,44	3,13	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (дд, J=2,4, 9,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,34-8,31 (м, 2H), 5,27-5,23 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 4H), 1,66-1,56 (м, 3H) і 1,35 (с, 3H) м.ч.
679	A	A	471,06	3,28	
680	A	A	471,19	3,31	
681	A	A	447,5	3,65	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=3,8 Гц, 1H), 3,89 (т, J=3,5 Гц, 1H), 2,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,00 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,78-1,39 (м, 4H) і 1,34 (д, J=8,3 Гц, 6H) м.ч.
682	A	A	473,49	3,96	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,49 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,47-4,38 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 3H), 2,33-2,19 (м, 3H), 2,04-1,88 (м, 3H), 1,90-1,73 (м, 2H), 1,73-1,41 (м, 4H) і 1,36 (д, J=8,6 Гц, 3H) м.ч.
683	A	A	417,49	3,85	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,23-2,16 (м, 3H), 2,02 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 2H), 1,40-1,23 (м, 1H) і 1,11 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.ч.
684	A	A	429,49	3,86	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,19 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,72-1,27 (м, 5H) і 0,88-0,70 (м, 4H) м.ч.
685	A	A	431,49	3,87	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56-8,52 (м, 1H), 8,33 (дд, J=2,3, 5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 2H), 2,17 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,99 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,62-1,27 (м, 3H) і 1,10 (д, J=6,1 Гц, 6H) м.ч.

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
686	A	A	443,49	3,99	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,62 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 2,31 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,76-1,58 (м, 2H), 1,53-1,33 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,18-1,03 (м, 2H) і 0,63-0,55 (м, 2H) м.ч.
687	A	C	450,2	3,43	
688	A	A	475,41	4,65	
689	A	A	445,47	3,7	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 2,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,03 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,74-1,35 (м, 4H), 1,18-1,14 (м, 2H) і 0,99-0,86 (м, 2H) м.ч.
690	A	A	469,47	3,84	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,33 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H) і 1,47-1,35 (м, 1H) м.ч.
691	A	A			
692	A	A	420,3	3,13	
693	A	A	448,32	3,51	
694	A	A	420,3	2,94	
695	A	A	448,32	3,3	
696	A	A	390,42	3,29	¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,55 (ушир.с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 4,11 (ушир.с, 1H), 2,26-2,02 (м, J=10,7 Гц, 3H), 2,00-1,69 (м, J=32,8, 20,4 Гц, 4H), 1,68-1,21 (м, 5H)
697	A	A	447,49	3,91	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 2,37 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 2H), 1,39-1,25 (м, 1H) і 1,19 (д, J=6,1 Гц, 6H) м.ч.
698	A	A	447,48	3,6	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,93 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,62 (т, J=11,5 Гц, 1H), 2,38 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,71-1,49 (м, 4H), 1,35-1,22 (м, 2H) і 0,93 (с, 3H) м.ч.

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
699	A	A	461,51	4,18	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,77 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 2,38 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,71-1,28 (м, 4H) і 0,91 (д, J=4,5 Гц, 6H) м.ч.
700	A	A	433,49	4	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,01 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,66 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,38 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 2H) і 1,36-1,19 (м, 4H) м.ч.
701	A	A	457,48	4,03	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,37 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,70-3,57 (м, 1H), 2,37 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,17 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,78 (с, 3H) і 1,70-1,22 (м, 4H) м.ч.
702	A	A	443,46	3,84	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,41 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,65-3,53 (м, 3H), 2,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,17 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,02 (т, J=13,2 Гц, 2H) і 1,70-1,27 (м, 4H) м.ч.
703	A	A	417,52	3,66	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,54 (с, 1H), 8,39 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,35 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,21 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,7 Гц, 2H) і 1,73-1,36 (м, 4H) м.ч.
704	A	A	457,56	3,77	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,41 (т, J=11,3 Гц, 1H), 4,03 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (т, J=11,3 Гц, 1H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,00-1,89 (м, 4H) і 1,67-1,33 (м, 8H) м.ч.
705	A	A	403,49	3,47	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,54 (с, 1H), 8,40 (дд, J=2,6, 9,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,68-3,61 (м, 4H), 2,39 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,99 (м, 2H) і 1,65-1,25 (м, 4H) м.ч.
706	A	A	458,53	3,42	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,37 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,81 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,65-3,62 (м, 4H), 3,37-3,34 (м, 4H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,0 Гц, 2H) і 1,66-1,29 (м, 4H) м.ч.
707					

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
708	A	A	432,5	3,49	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,22-5,19 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,01-1,72 (м, 6H), 1,64-1,53 (м, 3H), 1,40-1,13 (м, 2H) і 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.ч.
709 (енантіо-мер 1, див. 710)	A	A	390,46	4,11	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 9,89 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 2,04 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,87-1,84 (м, 3H), 1,77-1,71 (м, 3H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,38-1,22 (м, 3H) і 0,92-0,85 (м, 3H) м.ч.
710 (енантіо-мер 2, див. 709)	A	A	390,47	4,02	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 10,15 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=2,4, 7,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,30 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 5H), 1,66-1,49 (м, 2H), 1,45-1,16 (м, 3H) і 1,01-0,90 (м, 3H) м.ч.
711	C	C	503,52	2,91	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,45-8,31 (м, 2H), 5,25 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,15-3,95 (м, 2H), 3,84 (т, J=10,8 Гц, 2H), 3,52 (т, J=14,1 Гц, 3H), 3,26-3,03 (м, 3H), 2,66 (с, 2H), 2,40-2,13 (м, 3H), 2,02 (д, J=32,7 Гц, 4H), 1,82-1,46 (м, 3H)
712	A	A	402,47	3,98	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,28 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,98-5,84 (м, 1H), 5,06 (с, 1H), 5,02 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 2,19 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,06 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,95-1,77 (м, 2H), 1,57 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,3 Гц, 1H) і 1,28-1,16 (м, 2H) м.ч.
713	A	A	402,49	4,13	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,00-5,86 (м, 1H), 5,09-5,03 (м, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 2,33 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,86-1,70 (м, 3H) і 1,65-1,35 (м, 5H) м.ч.
714	A	A	435,34	3,3	
715	A	A	491,39	3,68	
716	A	A	477,37	3,75	
717	A	A	436,48	3,71	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,79 (дд, J=2,4, 5,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=1,5, 4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,73 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,55-4,51 (м, 2H), 3,85-3,82 (м, 1H), 2,02-1,87 (м, 3H), 1,72-1,41 (м, 5H) і 1,31-1,19 (м, 2H) м.ч.

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
718	A	A	436,49	3,6	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,71 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=2,8, 4,5 Гц, 1H), 8,15 (т, J=3,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,97 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=3,8, 10,5 Гц, 1H), 4,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,82-1,63 (м, 4H) і 1,59-1,45 (м, 4H) м.ч.
719	A	A	443,5	4,07	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,58 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,36-8,23 (м, 4H), 7,81 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,94 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,14-1,22 (м, 8H), 0,91-0,80 (м, 1H), 0,40-0,31 (м, 2H) і 0,20-0,10 (м, 2H) м.ч.
720	A	A	459,5	3,99	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,72 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,39-8,37 (м, 2H), 4,42-4,08 (м, 3H), 4,02-3,88 (м, 2H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 3H) і 2,12-1,19 (м, 9H) м.ч.
721	A	A	417,5	3,93	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 3,05 (дд, J=5,6, 7,1 Гц, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,13-1,20 (м, 8H) і 0,98 (т, 3H) м.ч.
722	A	A	447,52	4,11	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,14 (с, 1H), 9,50-9,45 (м, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,49 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 2,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,81 (квін, J=6,3 Гц, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,32 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,08 (с, 2H), 1,87-1,64 (м, 4H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H) і -0,00 (с, 1H) м.ч.
723	A	A	445,5	4,03	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,28 (м, 1H), 4,01-3,80 (м, 1H), 2,40-2,15 (м, 2H), 2,11-1,86 (м, 2H), 1,84-1,26 (м, 4H), 1,18 (с, 9H)
724	A	A	428,45	3,69	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,52-4,34 (м, 1H), 4,02-3,84 (м, J=11,5 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,40 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,81-1,23 (м, 4H)
725	A	A	446,48	2,47	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,56-4,37 (м, 1H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,92 (д, J=3,6 Гц, 6H), 2,43 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,07 (т, J=13,1 Гц, 2H), 1,83-1,24 (м, 4H)

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
726	A	A	443,53	3,92	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,47-4,24 (м, 1H), 4,01-3,77 (м, 1H), 3,14-2,98 (м, 1H), 2,41-1,01 (м, 14H)
727	A	A	457,51	4,04	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,30 (м, 1H), 4,04-3,80 (м, 1H), 3,25-3,04 (м, 1H), 2,39 (д, J=20,1 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,9 Гц, 2H), 1,94-1,24 (м, 4H), 1,12 (дд, J=10,1, 3,0 Гц, 6H), 1,04-0,94 (м, J=9,4, 4,3 Гц, 1H), 0,75-0,62 (м, 1H)
728	A	A	459,56	4,17	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=22,9 Гц, 1H), 8,36 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,53-4,27 (м, J=11,6, 8,2, 3,7 Гц, 1H), 4,02-3,83 (м, J=15,7, 7,7 Гц, 1H), 2,37 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,06 (д, J=14,0 Гц, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,82-1,15 (м, 4H), 1,01 (с, 9H)
729	A	A	486,54	2,78	
730	A	A	488,52	3,82	
731	C	C			(400 МГц, DMSO-d6): 12,33 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 2H), 8,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,2 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 5H), 1,63-1,39 (м, 4H)
732	A	A			(400 МГц, CDCl ₃): 12,33 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, J=4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8 Гц, 1H), 4,3 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 2,09-2,0 (м, 1H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,81-1,25 (м, 7H)
733	A	A			(400 МГц, DMSO-d6): 12,33 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,27 (д, J=2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=6,4 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,05 (ушир.с, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,14-2,12 (м, 2H), 1,77-1,61 (м, 6H)
734	A	A	443,4	3,39	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,77-3,50 (м, 2H), 2,35 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,71 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,38 (тдд, J=16,2, 11,9, 4,6 Гц, 6H), 1,08 (т, J=5,5 Гц, 3H), 1,04-0,94 (м, 1H), 0,61-0,49 (м, 1H)
735	A	A	529,46	4,62	
736	A	A	489,4	4,56	
737	A	A	485,44	4,57	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
738	A	A	439,37	3,31	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,60 (д, J=37,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=23,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 (т, J=54,0 Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 2,47-2,31 (м, 2H), 2,23 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,77-1,17 (м, 5H), 0,95-0,83 (м, 1H)
739	A	C	486,52	2,16	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=45,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=23,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,10 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,82 (д, J=12,1 Гц, 3H), 2,36 (с, 1H), 2,28-1,25 (м, 16H)
740	A		447,53	3,98	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeCD) δ 8,73 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,89-4,8 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,86 (д, J=0,5 Гц, 1H), 2,65 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,46 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,03-1,98 (м, 1H), 1,9-1,8 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,5-1,3 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H) і 0,0 (с, TMC)
741	A		470,46	3,82	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,77 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,73 (дд, J=10,1, 6,3 Гц, 6H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 6H)
742	A		470,49	3,7	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,55-4,36 (м, 1H), 3,71 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,68 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,16-2,01 (м, 2H), 2,00-1,72 (м, 3H), 1,71-1,41 (м, 2H), 1,39-1,18 (м, 1H)
743	A	A	419,34	2,86	
744	A	A	419,34	2,61	
745	A	A	447,5	3,8	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=18,1 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=10,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,95 (д, J=15,2 Гц, 3H), 2,25 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,09 (с, 2H), 1,98-1,39 (м, J=62,5 Гц, 5H)
746 (рацемічна суміш діастереомерів 1 відносно 1-OH до циклогексильного кільця див. 755)	A	A	422,48	3,6	
747	A	A	448,48	3,42	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
748	A		448,5	3,51	
749	A	A	422,47	3,6	
750	A	A	447,36	3,07	
751	A	A	433,35	2,88	
752	A	A	447,36	2,78	
753	A	A	454,4	3,32	
754	A	C	406,35	3,16	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 2,42 (дд, J=13,3, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 3H)
755 (рацемічна суміш діастереомерів 2 відносно 1-OH до циклогексильного кільця див.746)	A	C	406,35	3,03	
756	A	A	472,45	2,24	
757	A	A	399,52	3,29	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,54-4,32 (м, 1H), 4,18-3,99 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,44 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,13 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,97 (т, J=13,6 Гц, 2H), 1,77-1,28 (м, 4H)
758	A	A	427,4	3,26	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,71 (дд, J=14,6, 2,9 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,95 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,39 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H), 2,03 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,70 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,61-1,18 (м, 8H)
759	A	A	460,48	2,15	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57-8,44 (м, 1H), 8,38 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,97-2,80 (м, 7H), 2,47 (с, 1H), 2,22 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,06 (д, J=11,1 Гц, 2H), 1,84-1,19 (м, 9H)
760	A	A			(400 МГц, DMSO-d6): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,2-8,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,6-4,54 (м, 1H), 4,5 (ушир.с, 1H), 3,58-3,48 (м, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,33-2,227 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 2H)

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
761	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,2-8,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,6-4,55 (м, 1H), 4,5 (ушир.с, 1H), 3,58-3,5 (м, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,33-2,227 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 2H)
762	A	A	406,35	3,23	
763	A	A	406,35	3,06	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 3,38-3,26 (м, 26H), 2,42 (дд, J=13,3, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 3H)
764	A	A	420,36	3,2	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,91-4,77 (м, 27H), 3,77 (с, 3H), 3,38-3,26 (м, 39H), 2,45 (дд, J=13,2, 3,8 Гц, 2H), 2,20 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 2,00-1,82 (м, 3H), 1,82-1,23 (м, 5H)
765	A	A	453,38	3,34	
766	A	A	449,41	3,4	
767	A	A	487,42	3,56	
768	A	A	486,46	2,24	
769	A	C	415,5	2,75	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,40 (с, J=20,9 Гц, 1H), 2,26-1,85 (м, J=27,0 Гц, 3H), 1,79-1,20 (м, 4H)
770	A	A	469,44	3,22	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 9,0 (с, 1H), 8,6 (м, 2H), 8,3 (м, 2H), 8,1 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,1 (м, 1H), 3,9 (с, 3H), 1,3-2,6 (м, 10H)
771	A	A	472,45	2,21	
772	A	A	455,43	2,97	
773	A	A	451,4	3,31	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,7 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,2 (д, 1H), 4,7 (с, 1H), 4,15-4,5 (м, 4H), 3,7 (т, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (т, 2H), 1,2-1,8 (м, 4H)
774	A	C	472,45	2,21	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,7 (д, 2H), 8,3 (д, 2H), 4,4 (м, 1H), 3,6-4,0 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,9 (м, 3H), 2,0-2,5 (м, 6H), 1,2-1,8 (м, 4H)
775	A	A	435,34	3,21	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,71 (дт, J=13,2, 6,7 Гц, 1H), 2,55 (дт, J=18,3, 9,2 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 0,90-0,67 (м, 2H), 0,58 (д, J=13,5 Гц, 1H), 0,53-0,37 (м, 2H), 0,37-0,18 (м, 1H).
776	A	A	392,34	2,9	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,71 (дт, J=13,2, 6,7 Гц, 1H), 2,55 (дт, J=18,3, 9,2 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 0,90-0,67 (м, 2H), 0,58 (д, J=13,5 Гц, 1H), 0,53-0,37 (м, 2H), 0,37-0,18 (м, 1H)

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/МС_Плюс	PX/МС_RT	ЯМР
777	C	C	410,32	2,37	
778	A	A	507,53	3,54	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (дд, J=4,9, 2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,09 (м, 2H), 7,45 (дд, J=16,1, 8,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,51-4,41 (м, 1H), 4,32-4,16 (м, 2H), 3,84-3,71 (м, 2H), 3,60 (с, 1H), 3,26 (д, J=2,6 Гц, 3H), 2,70-2,56 (м, J=22,6 Гц, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,17-1,92 (м, 2H), 1,77-1,41 (м, 4H), 1,33-1,11 (м, 2H)
779	A	A	433,42	3,22	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,48 (с, 2H), 8,34 (дд, J=23,7, 3,9 Гц, 3H), 4,99 (д, J=5,4 Гц, 3H), 4,88 (с, 1H), 4,85-4,67 (м, 32H), 3,44-2,95 (м, 44H), 2,29 (дд, J=13,5, 4,1 Гц, 3H), 2,11 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,04-1,80 (м, 7H), 1,76 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 4H)
780	A	A	487,36	3,57	
781	A	A	394,32	2,81	
782	A	A	424,5	3,96	
783	A	A	456,39	2,9	
784	A	A	473,41	3,29	
785	A	A	461,44	3,59	
786	A	A	419,34	3,01	
787	A	A	382,399	2,47	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,36 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,27 (ушир.с, 1H), 2,15-2,06 (м, 6H), 1,75-1,69 (м, 2H)
788	A	A	362,399	2,68	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,34 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,5 (д, J=6 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,42 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 4,04 (т, J=3,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 1,89-1,6 (
789	A	A			¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,90 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,1 Гц, 2H), 7,85 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,34-3,17 (м, 7H) і 2,09-1,26 (м, 9H) м.ч.
790	A	A	406,49	3,87	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 14,46 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,59 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 2,04-1,70 (м, 8H), 1,68 (м, 2H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.
791	A	A	434,38	3,26	
792	A	A	434,38	2,9	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
793	A	A	406,5	3,69	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 9,47 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,07 (с, 1H), 2,50 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,36 (м, 3H) і 0,99 (с, 1H) м.ч.
794	B	A	449,48	3,9	
795	A	A	432,39	3,86	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,80 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,0 (1H, с), 7,95 (1H, с), 5,2 (1H, м), 4,25 (2H, кв.), 1,95-1,45 (8H, м), 1,25 (3H, с), 1,15 (3H, т) м.ч.
796	A	A	446,45	3,12	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,08 (м, 3H) і 1,89-1,78 (м, 3H) м.ч.
797	A	A	450,5	3,86	¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,30 (с, 1H), 8,73 (т, J=2,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,79-4,65 (м, 2H), 4,37 (с, 1H), 3,23-3,14 (м, 2H), 2,02 (дд, J=40,1, 10,3 Гц, 1H), 1,91-1,64 (м, 7H), 1,59-1,44 (м, 3H), 1,19 (д, J=10,6 Гц, 3H)
798	A	A	446,34	3,37	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72 (м, 2H) і 1,50 (м, 1H) м.ч.
799	A	A	433,43	3,01	
800	A	A	433,42	2,66	
801 (рацемічна суміш діастереомерів 1, див. 802)	A	A	461,44	3,35	
802 (рацемічна суміш діастереомерів 2, див. 801)	A	A	461,44	2,81	
803	A	A	461,44	2,94	
804	A	A	404,3	3,45	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,5 (1H, М), 1,97-1,3 (м, 8H), 0,93 (с, 3H) м.ч.
805	A	A	403,34	2,98	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 3,48 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,15 (с, 1H), 2,0 (с, 1H), 1,86 (квін, J=3,3 Гц, 1H), 1,80 (с, 1H), 1,74 (с, 1H), 1,44 (с, 1H)

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
806	A	A	417,36	3,1	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 9,01 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06-7,96 (м, 1H), 3,44 (с, 1H), 3,42 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,41 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,19-1,66 (м, 1H), 1,97 (с, 1H) і 1,56 (с, 1H) м.ч.
807	A	A	431,37	3,24	
808	C	A	392,34	2,9	
809	A	A	392,34	2,9	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,10 (с, 1H), 9,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,93-8,67 (м, 2H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39-8,30 (м, 0H), 4,78 (с, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,51 (с, 4H), 2,02-1,63 (м, 3H), 1,46 (дд, J=41,3, 11,6 Гц, 3H), 1,18 (с, 3H)
810	A	A			¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 2H), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,84-5,70 (м, 1H), 5,07-5,00 (м, 2H), 4,27 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,50 (д, J=7,2 Гц, 3H), 2,39 (д, J=8,3 Гц, 3H), 2,32-2,07 (м, 2H) і 1,82-1,08 (м, 5H) м.ч.
811	A	A	447,36	3,18	
812	A	A	447,36	2,7	
813	A	A	447,36	2,79	
814	A	A			¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,92 (с, 1H), 9,02-8,88 (м, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 4,29 (с, ушир. 1H), 4,00-3,35 (м, 8H) і 2,17-1,27 (м, 10H) м.ч.
815	A	A	433,35	2,92	
816	A	A	406,29	3,24	
817	A	A	439,3	1,48	
818	A	A	465,34	1,73	
819	A	A	505,3	1,47	
820	A	A	493,3	2	
821	A	A			(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,34 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,8 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,71-4,66 (м, 1H), 4,59 (д, J=3,2 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,27 (ушир.с, 1H), 2,23-2,20 (м, 1H), 1,98-1,57 (м, 10H)
822	A	A			(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,34 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,2 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,75 (д, J=3,6 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,49-4,44 (м, 1H), 4,22-4,21 (м, 1H), 2,34-1,50 (м, 8H)
823	A	A	448,39	3,67	
824	A	A	448,39	3,05	
825	A	A	404,3	3,38	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
826	A	A	404,3	3,38	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,34 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,55 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 2,50 (с, 1H), 2,29 (с, 1H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,82 (д, J=6,6 Гц, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,67 (с, 1H), 1,55 (с, 1H), 1,44-1,42 (м, 1H), 1,31 (с, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,17 (с, 1H), 1,07 (с, 1H), 0,84 (д, J=6,9 Гц, 1H) і -0,00 (д, J=1,0 Гц, 1H) м.ч.
827	A	A	404,37	2,72	
828	A	A	377,37	1,9	
829	A	A	470,4	2,95	
830	A	B	392,34	2,98	(MeOD-d4): 8,8 (д, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 8,3 (д, 1H), 4,5 (дд, 1H), 3,6 (дд, 1H), 3,3 (дд, 1H), 2,3 (м, 2H), 2,1 (м, 1H), 1,9 (м, 1H), 1,6 (прибл., т, 2H), 1,3 (м, 1H)
831	A	A	392,34	2,98	(MeOD-d4): 8,8 (д, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 8,3 (д, 1H), 4,5 (дд, 1H), 3,6 (дд, 1H), 3,3 (дд, 1H), 2,3 (м, 2H), 2,1 (м, 1H), 1,9 (м, 1H), 1,6 (прибл., т, 2H), 1,3 (м, 1H)
832	A	A	376,34	2,94	(MeOD-d4): 8,8 (д, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 4,2 (дд, 1H), 3,4 (дд, 1H), 2,2 (м, 2H), 2,0 (м, 1H), 1,6 (м, 4H), 1,2 (д, 3H)
833	B	A	376,34	2,94	(MeOD-d4): 8,8 (д, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 4,2 (дд, 1H), 3,4 (дд, 1H), 2,2 (м, 2H), 2,0 (м, 1H), 1,6 (м, 4H), 1,2 (д, 3H)
834	A	A	442,37	3,25	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,18 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,26 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,87-3,74 (м, 2H), 2,50 (квін, J=1,8 Гц, 1H), 2,01-1,80 (м, 3H), 1,74-1,50 (м, 1H) і -0,00 (TMS) м.ч.
835	A	A	442,37	2,84	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,22-5,17 (м, 2H), 4,48-4,45 (м, 1H), 3,80 (тд, J=15,9, 7,4 Гц, 1H), 3,18 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,51 (с, 1H), 2,09 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,70 (т, J=12,3 Гц, 1H), 1,70-1,60 (м, 3H), 1,42 (дд, J=9,9, 12,9 Гц, 1H), 1,26 (дд, J=11,5, 22,0 Гц, 1H) і -0,00 (с, 1H) м.ч.
836	A	A	483,39	3,37	
837	A	A	483,39	2,93	
838	A	C	388,37	4,02	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
839	A		433,4	3,69	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,49-3,14 (м, 3H), 2,68 (с, 0H), 2,19 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,09 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,96 (с, 4H), 1,76 (с, 2H), 1,49 (д, J=41,9 Гц, 3H)
840	A		438,32	3,68	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,78 (дд, J=2,4, 6,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=0,8, 4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,83-4,78 (м, 1H), 4,52 (т, J=3,6 Гц, 1H), 2,97-2,82 (м, 2H), 2,58 (д, J=1,4 Гц, 3H), 2,19-1,81 (м, 3H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,54-1,32 (м, 1H) і 1,31-1,12 (м, 2H) м.ч.
841	A	A	390,5	2,97	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,8 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,40-8,38 (м, 2H), 4,59-4,57 (м, 1H), 2,36-2,11 (м, 4H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,46-1,44 (м, 2H)
842	A		454,37	3,47	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,06 (с, 1H), 9,35 (д, J=6,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 4,67 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,41-3,25 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,8 Гц, 1H) і 2,08-1,35 (м, 8H) м.ч.
843	A	A	525,43	3,58	
844	A	A	525,43	3,09	
845	A		449,41	3,36	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,25 (ушир.с, 1H), 4,14-3,79 (м, 3H), 3,44 (с, 3H), 2,38 (ушир.с, 1H), 2,17 (ушир.с, 1H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,79-1,29 (м, J=62,8 Гц, 4H)
846		A	390,399	2,91	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,61 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41-8,30 (м, 3H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,46-2,42 (1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,82 (ушир.с, 3H), 1,57-1,47 (м, 2H)
847		A	389,35	3,79	
848		A	376,399	2,79	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,6 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,40-8,30 (м, 3H), 4,65-4,60 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,28-1,95 (м, 4H), 1,86-1,72 (м, 2H)
849		A	390,399	2,89	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,90 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 9,20 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2 Гц, 1H), 3,56-3,49 (м, 3H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,44-1,39 (м, 1H)
850		A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,6 (д, J=6,4 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 2,27 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,19-1,67 (м, 5H), 1,36-1,29 (м, 1H)
851	A	A	483,39	3,6	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
852	A	A	483,39	3,05	
853		A	438,36	3,58	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,26-8,18 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 5,05-4,30 (м, 2H), 3,08-2,74 (м, 1H) і 2,26-0,92 (м, 12H) м.ч.
854	A	A	454,27	2,64	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,51 (т, J=3,9 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,24 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,09-1,79 (м, 4H), 1,71-1,41 (м, 3H) і 1,36-1,05 (м, 2H) м.ч.
855	A	A	414,35	3	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41-8,04 (м, 3H), 7,62 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,54-3,06 (м, 3H), 2,67-2,31 (м, 1H), 2,23-1,33 (м, 6H)
856	A	A	424,34	3,63	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 8,85 (кв, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=2,3, 21,3 Гц, 2H), 8,00 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,38 (дд, J=4,0, 8,3 Гц, 1H), 4,01-3,88 (м, 2H), 2,45-1,90 (м, 4H), 1,51-1,25 (м, 3H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.
857	A	A	433,37	3,47	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,09-1,73 (м, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,42 (м, 3H), 1,28 (дд, J=27,5, 10,6 Гц, 2H)
858	A	A	490,36	2,78	
859	A	A	424,41	3,8	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,10-3,80 (м, 2H), 2,21-1,60 (м, 8H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.
860	A	A	392,34	2,82	(MeOD ₄): 8,75 (д, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 4,5 (ддд, 1H), 3,65 (д, 1H), 2,35 (с, 1H), 2,1 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,6 (м, 3H), 1,35 (с, 3H)
861	A	A	362,33	2,43	(MeOD ₄): 8,55 (дд, 1H), 8,2 (д, 2H), 8,0 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 4,2 (ддд, 1H), 3,6, (ддд, 1H), 3,4 (дд, 1H), 2,4 (с, 2H), 2,2 (м, 1H), 2,1 (м, 2H), 1,8 (м, 1H), 1,4 (м, 3H)
862	A	A	442,44	3,77	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,28 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,22 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H, OH), 4,49-4,38 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,05-1,80 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 2H), 1,35-1,14 (м, 2H)
863	A	A	503,42	3,36	
864	A	A	503,42	3,46	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
865	A	A	517,43	3,57	
866	A	A	416,33	2,75	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,53 (с, 1H), 8,38-8,30 (м, 2H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,40 (ддд, J=11,9, 8,2, 3,9 Гц, 1H), 3,78 (ддд, J=11,9, 8,2, 3,8 Гц, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,33 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,05-1,96 (м, J=6,8, 4,1 Гц, 3H), 1,67-1,33 (м, 4H)
867	A	A	503,35	2,79	
868	A	A	503,35	2,93	
869	A	A	376,28	2,6	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17-8,09 (м, 1H), 8,01 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,89 (дд, J=28,7, 12,9 Гц, 3H), 1,74-1,41 (м, 5H), 1,28 (с, 3H)
870	A	A	457	2,84	¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,23 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=13,1 Гц, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,76 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,38-3,15 (м, 3H), 2,35 (дд, J=12,6, 8,6 Гц, 1H), 2,04 (дд, J=25,4, 9,8 Гц, 2H), 1,89-0,99 (м, 10H)
871	A	A	438,34	2,89	
872	A	A	376,28	2,57	
873	A	A	486,46	2,98	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,55-4,37 (м, 1H), 3,83 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,59-3,43 (м, 2H), 2,50-2,28 (м, 3H), 2,22 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,74-1,25 (м, 5H), 1,15 (д, J=6,2 Гц, 6H)
874	A	A	486,46	2,9	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,51 (с, 1H), 8,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,95-3,76 (м, J=11,0 Гц, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 2,43-2,28 (м, 1H), 2,22 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,53 (ддд, J=44,1, 27,8, 15,6 Гц, 4H), 1,32-1,10 (м, 6H)
875	A	A	401,3	3,01	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29-8,26 (м, 2H), 8,17 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 2,85 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,51 (т, J=1,7 Гц, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 4H), 1,50 (д, J=6,3 Гц, 3H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.
876	A	A	489,34	2,99	
877	A	A	489,34	2,75	
878	A	A	374,21	1,64	
879	A	A	483,45	2,35	
880	A	A	427,4	2,97	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
881	C	C	389,27	2,03	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,08 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,17 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H)
882	A	A	401,3	2,73	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,69-4,58 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,26-1,98 (м, 3H), 1,84 (д, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,67-1,47 (м, 2H), 1,36-1,21 (м, 1H) і 0,00 (TMS) м.ч.
883	A	A	457,38	3,55	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,25 (с, 1H), 8,63-8,02 (м, 4H), 7,62 (дд, J=62,6, 7,2 Гц, 2H), 3,90 (т, J=60,4 Гц, 4H), 2,47-0,73 (м, 15H)
884	E	A	471,39	3,74	
885	A	A	420,24	3,09	
886	A	A	454,26	3,62	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28-8,24 (м, 2H), 8,17 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,22 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,12-1,69 (м, 4H) і 1,52 (д, J=8,7 Гц, 3H) м.ч.
887	A	C	420,24	3,09	
888 (діасте- реомер 1, див. 889)	A	A	420,36	3,93	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,72 (дд, J=4,2, 9,1 Гц, 2H), 2,02 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,89-1,81 (м, 4H), 1,69-1,55 (м, 3H), 1,26-1,20 (м, 4H) і 0,00 (с, 1H) м.ч.
889 (діасте- реомер 2, див. 888)	A	A	420,37	3,94	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=3,6, 7,6 Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 2,10 (дд, J=3,7, 13,4 Гц, 1H), 1,91-1,77 (м, 3H), 1,69-1,50 (м, 4H), 1,20 (д, J=9,4 Гц, 2H) і 0,00 (TMS) м.ч.
890	A	A	472,42	3,6	
891	A	A	456,4	3,82	
892	A	A	472,41	3,69	
893	A	A	486,42	3,6	
894	A	A	486,44	3,6	
895	A	A	442,42	3,7	
896	A	A	500,42	3,77	
897	A	A	458,42	3,48	
898	A	A	472,42	3,51	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
899	A	A	401	3,6	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J=9,7 Гц, 2H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 2,22-1,91 (м, 4H), 1,82 (д, J=11,1 Гц, 2H), 1,29 (ддд, J=54,3, 34,3, 10,3 Гц, 4H), 0,97 (т, J=7,6 Гц, 3H)
900	A	A	413	3,56	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,40 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 2,22-1,73 (м, 4H), 1,62-1,04 (м, 5H), 0,75-0,53 (м, 4H)
901	A	A	442,37	2,97	
902	A	A	472,43	3,41	
903	A	A	472,48	3,65	
904	A	A	472,38	2,72	
905	A	A	472,38	2,61	
906	A	A	472,38	2,67	
907	A	A	486,4	2,88	
908	A	A	457,35	2,53	
909	A	A	499,38	2,62	
910	A	A	486,4	3,02	
911	A	A	506,29	2,57	
912	A	A	460,35	2,79	
913	A	A	456,39	2,98	
914	A	A	486,4	2,79	
915	A	A	456,39	2,98	
916	A	A	500,41	3,1	
917		A	454,34	2,54	
918		A	508,34	3,38	
919		A	470,4	1,59	
920		A	384,34	1,74	
921		A	488,38	1,92	
922		A	481,4	1,79	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,44-8,41 (м, 2H), 8,32 (дд, J=1,6, 2,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,79 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,65 (тд, J=10,2, 4,7 Гц, 2H), 3,54 (квін, J=1,6 Гц, 1H), 2,97 (дт, J=12,5, 4,2 Гц, 1H), 2,34 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,03-1,87 (м, 4H) і 1,79-1,23 (м, 7H) м.ч.
923		A	499,38	1,57	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,53 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 2H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,25 (дт, J=15,2, 4,8 Гц, 1H), 4,04 (д, 2H), 3,83-3,68 (м, 1H), 2,80 (дд, J=2,5, 25,7 Гц, 2H), 2,46-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=10,7 Гц, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,63-1,29 (м, 3H) і 1,22 (д, J=4,8 Гц, 4H) м.ч.
924		A	403,34	1,77	
925		C	398,35	1,75	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
926		A	472,38	2,08	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44-8,38 (м, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,87 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,64-4,56 (м, 1H), 3,38-3,19 (м, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,42 (с, 1H), 2,16 (с, 1H), 2,07 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,88 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,70 (с, 1H) і 1,61 (д, J=12,8 Гц, 1H) м.ч.
927		C	420,36	1,8	
928		A	420,36	1,79	
929			431,19	1,82	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 3,53 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,35-3,17 (м, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,66 (с, 1H), 2,36 (с, 1H), 2,13 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,02-1,98 (м, 1H), 1,89 (с, 1H), 1,83-1,77 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,63 (с, 1H), 1,49-1,42 (м, 1H), 1,36 (с, 1H), 1,28 (с, 1H), 1,20-1,07 (м, 1H) і 0,01 (д, J=3,3 Гц, 1H) м.ч.
930			417,19	1,84	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26-8,22 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,47 (д, J=10,7 Гц, 1H), 5,09 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,52 (дд, J=7,1, 15,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,60 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,54-3,43 (м, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,31 (квін, J=1,6 Гц, 1H), 3,08 (т, J=1,7 Гц, 1H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,13 (д, J=12,7 Гц, 1H), 2,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,72-1,67 (м, 1H), 1,63 (с, 1H), 1,42 (с, 1H), 1,37 (д, J=6,5 Гц, 1H), 1,29-1,15 (м, 1H), 0,98 (с, 1H), 0,83 (с, 1H), 0,20 (с, 1H), 0,07 (с, 1H), 0,00 (TMC) і -0,20 (с, 1H) м.ч.
931			494,39	2,04	
932	A	A	416,44	2,93	
933	A	A	453,4	1,5	
934	A	A	476,09	1,92	
935	A	A	478,08	1,89	
936	A	A	460,1	1,76	
937	A	A	474,6	2,02	
938	A	A	388,11	1,87	
939	A	A	392,41	2,42	
940			490,1	2,04	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
941			472,13	1,79	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51-8,43 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,15 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,84 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,63-3,53 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 1H), 3,21 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,49 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,13-1,90 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,67 (с, 1H), 1,62-1,51 (м, 1H), 1,33 (дд, J=6,5, 17,5 Гц, 1H) і -0,00 (TMC) м.ч.
942			466,2	1,66	
943			456,13	1,92	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 12,44 (с, 1H), 8,49-8,46 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,90 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,81 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,60 (т, J=11,1 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 3,18 (т, J=1,7 Гц, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,08-3,07 (м, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,47 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,05 (кв, J=11,9 Гц, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,73 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,64 (с, 1H), 1,56 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,45 (с, 1H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 1H), 0,20 (с, 1H), 0,07 (с, 1H), 0,01 - -0,02 (м, 1H), -0,20 (с, 1H), -2,49 (с, 1H) і -2,71 (с, 1H) м.ч.
944			482,1	1,93	
945	A	A	402,399	2,23	(400 МГц, DMSO-d6): 12,35 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 9,18 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,38 (ушир.с, 1H), 3,01 (д, J=10 Гц, 1H), 2,8 (с, 1H), 2,58 (с, 1H), 1,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,56-1,22 (м, 5H)
946	A	A	402,399	1,88	(400 МГц, DMSO-d6): 12,15 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 3H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6 Гц, 1H), 4,66-4,65 (м, 1H), 2,7-2,65 (м, 2H), 1,72 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,58-1,32 (м, 5H)
947	A	A	402,32	3,42	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,76 (ушир.с, 1H), 2,56 (д, J=4,2 Гц, 1H), 1,86 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,79-1,49 (комплекс м, 2H) і 1,51 (впроваджений д, J=10,4 Гц, 2H) м.ч.
948	A	A	417,36	3,11	
949	A	A	417,29	2,99	
950		A	430,41	3	

Продовження таблиці 2

Спол. №	IC ₅₀	EC ₅₀	PX/MC_Плюс	PX/MC_RT	ЯМР
951	A	A	431,37	2,98	¹ H-ЯМР (MeOH-d6): 8,7 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,3 (м, 2H), 3,9 (м, 1H), 3,7 (м, 2H), 2,2 (м, 2H), 1,3-2,1 (м, 6H)
952	A	A	430,83	2,83	
953	A	A	430,43	3,17	
954	A	A	444,36	3,33	
955	A	A	458,37	3,58	
956	A	A	429,53	3,15	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,13 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,90-1,59 (м, 4H) і 1,53-1,43 (м, 1H) м.ч.
957	A	A	544,4	3,62	
958	A	A	444,4	3,21	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): відповідність зі структурою
959	A	A	431,37	3,21	
960	A	A	431,37	3,24	
961	A	A	431,37	3,05	
962	A	A	431,37	3,09	
963	A	A	445,38	3,39	
964	A	A	445,38	3,16	
965	A	A	415,37	2,9	
966	A	A	415,37	2,9	
967	A	A	415,37	2,64	
968	A	A	415,37	2,72	
969	A	A	415,31	2,94	
970	A	A	431,3	3,16	
971	A	A	431,3	3,01	
972	A	A	415,31	2,94	
973	A	A	415,31	2,95	
974	A	A	416,33	1,79	
975	A	A	415,37	1,82	
976	A	A	415,37	1,72	
977	A	A	399,53	2,17	

Таблиця 3

 IC_{50} , EC_{50} , ЯМР і РХ/МС дані для сполук фіг. 6

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC_{50} мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC_{50} мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_Плюс	РХ/МС_RT	ЯМР
979	A	A	385,48	2,31	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (дд, J=2,0, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 2,64 (с, 2H), 2,20 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,01 (дд, J=3,4, 9,8 Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,63-1,47 (м, 2H), 1,33 (дд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H) і 0,00 (TMS) м.ч.
980	A	A	432,26	2,46	(DMCO-d6): 12,5 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,3 (м, 4H), 7,7 (м, 2H), 7,2 (ушир.с, 1H), 4,5 (ушир.с, 1H), 2,7 (с, 3H), 2,3 (дд, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,8-1,2 (м, 8H), 0,8 (т, 3H)
981	A	A	399,25	1,65	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,46-8,23 (м, 3H), 4,51 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,04 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,44 (с, 2H), 2,25 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,11 (д, J=12,7 Гц, 1H), 2,01-1,80 (м, 2H), 1,72 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,47 (с, 2H), 1,30 (т, J=7,3 Гц, 5H)
982	A	A	399,25	1,64	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 3H), 4,50 (т, J=12,1 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,04 (кв, J=7,3 Гц, 5H), 2,25 (д, J=3,5 Гц, 4H), 2,02-1,82 (м, 2H), 1,70 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,58-1,35 (м, 3H), 1,30 (т, J=7,3 Гц, 8H)
983	A	A	486,2	1,83	
984	A	A	376,28	1,58	
985	A	A	439,24	1,94	
986	A	A	458,24	1,66	
987	A	A	401,83	2,12	
988	A	A	401,9	1,99	
989	B	A	474,3	1,45	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,3 (м, 2H), 8,1 (с, 1H), 4,4 (т, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,6 (м, 4H), 3,4 (м, 4H), 2,3 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,7 (м, 4H)
990	A	A	429,26	1,92	
991	C	C	429,26	1,96	
992	A	A	526,3	1,99	в MeOH-d4
993	A	A	438,21	1,83	
994	A	A	512,3	1,83	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,6 (д, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,2 (м, 1H), 4,3 (т, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,5-3,6 (м, 3H), 3,1 (м, 2H), 2,8 (т, 1H), 2,3 (м, 3H), 2,2 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,3-1,75 (м, 4H)

Продовження Таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
995	A	A	470,5	2,04	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,33-8,04 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,42 (м, 1H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,87-1,69 (м, 2H), 1,58-0,68 (м, 8H)
996	A	A	470,49	2,23	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,32-8,04 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,09 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,41 (м, 1H), 2,17-1,89 (м, 2H), 1,78 (дд, J=10,3, 7,1 Гц, 2H), 1,65-0,69 (м, 8H)
997	A	A	526,3	2	
998	C	C	526,3	2	
999	A	A	508,28	2,09	
1000	A	A	476,22	1,86	
1001	A	A	467,27	1,94	
1002	A	A	481,28	2,2	
1003	A	A	526,39	2,29	
1004	A	A	543,41	1,45	
1005	A	A	541,49	1,57	
1006	A	A	526,39	2,25	
1007	A	A	526,39	2,25	
1008	A	A	429,45	2,64	(CDCl ₃): 9,6 (м, 1H), 8,5 (дд, 1H), 8,25 (м, 2H), 8,1 (д, 1H), 4,8 (приблизно т, 1H), 4,5 (м, 1H), 3,4 (м, 1H), 2,8 (с, 3H), 2,6 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,9 (м, 3H), 1,5-1,0 (м, 5H)
1009	A	A	443,7	2,81	(CDCl ₃): 9,4 (м, 1H), 8,6 (дд, 1H), 8,25 (ушир.с, 2H), 8,1 (д, 1H), 4,8 (приблизно т, 1H), 4,6 (м, 1H), 3,5 (м, 2H), 3,1 (м, 1H), 2,6 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,9 (м, 3H), 1,5-1,0 (м, 6H)
1010	A	A	487,29	1,93	(CDCl ₃): 9,6 (м, 1H), 8,5 (дд, 1H), 8,25 (ушир.с, 2H), 8,0 (д, 1H), 4,75 (приблизно т, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,6 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,5 (м, 2H), 2,7 (м, 1H), 2,26 (приблизно т, 1H), 2,0 (м, 3H), 1,9 (м, 3H), 1,5-1,0 (м, 7H)
1011	A	A	473,28	1,79	
1012	A	C	504,06	2,09	
1013	A	A	486,47	2,52	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆): 12,10 (с, 1H), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,40-8,32 (м, 3H), 6,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,09 (м, 2H), 3,72-3,47 (м, 1H), 3,41-3,11 (м, 2H), 2,17-1,98 (м, 3H), 1,90-1,72 (м, 4H), 1,60-1,37 (м, 2H), 1,32-1,20 (м, 1H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1014	A	A	441,45	2,07	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,53-8,01 (м, 3H), 7,89 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,33-3,68 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,23 (д, J=13,1 Гц, 1H), 2,08-1,73 (м, 3H), 1,70-1,08 (м, 3H)
1015	A	A	527,47	1,38	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,61 (с, 1H), 8,38 (ддд, J=9,6, 8,6, 2,9 Гц, 4H), 6,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,20 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (д, J=30,8 Гц, 4H), 3,72-2,96 (м, 11H), 2,37-1,68 (м, 6H), 1,52-1,10 (м, 4H)
1016	A	A	468,42	1,68	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,67 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,49 (дд, J=9,3, 3,8 Гц, 3H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,57-3,46 (м, 3H), 3,25-3,19 (м, 3H), 2,91-2,61 (м, 2H), 2,51 (дт, J=3,6, 1,8 Гц, 4H), 2,23-1,81 (м, 4H), 1,54-1,37 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 3H)
1017	A	A	429,26	1,84	
1018	A	A	429,26	1,83	
1019	A	A	500,41	1,78	
1020	A	A	514,42	1,91	
1021	A	A	514,42	1,85	
1022	A	A	460,48	1,76	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,29-8,20 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,11 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,57-3,40 (м, 2H), 3,23 (ддд, J=18,1, 10,3, 5,4 Гц, 2H), 2,17-2,01 (м, 3H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,52-1,20 (м, 4H)
1023	A	A	499,45	2,15	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,51 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,31-4,19 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,76 (дд, J=3,6, 11,9 Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,36 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,22-1,90 (м, 6H), 1,62 (с, 1H), 1,52-1,24 (м, 4H) і -0,00 (TMS) м.ч.
1024	A	A	427,27	2,07	
1025	A	A	427,27	2,04	
1026	A	A	413,26	1,94	
1027	B	A	413,26	1,9	

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1028	A	A	414,34	2,36	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,96 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,74 (комплекс м, 9H)
1029	A	A	443,27	1,97	(CDCl ₃): 9,75 (ушир.с, 1H), 8,6 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 4,8 (д, 1H), 4,6 (м, 1H), 3,5 (м, 3H), 3,1 (м, 1H), 2,75 (ушир.д, 1H), 2,25 (ушир.д, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,4 (д, 3H), 1,25 (т, 3H)
1030	A	A	443,27	1,99	(CDCl ₃): 9,75 (ушир.с, 1H), 8,5 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,0 (д, 1H), 4,8 (д, 1H), 4,5 (м, 1H), 3,5 (м, 2H), 3,4 (м, 1H), 2,5 (ушир.д, 1H), 2,1 (ушир.д, 1H), 1,7 (м, 3H), 1,4 (ддд, 1H), 1,2 (м, 6H)
1031	A	A	416,46	1,69	
1032	A	A	510,52	2,1	
1033	A	A	479,39	2,08	¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,23 (с, 1H), 8,50-8,46 (м, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 2H), 6,32 (т, J=5,8 Гц, 1H), 6,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,22-3,97 (м, 1H), 3,57 (д, J=7,7 Гц, 1H), 2,21-2,10 (м, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,95-1,72 (м, 2H), 1,59-0,88 (м, 4H)
1034	A	A	400,37	2,15	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,58 (дд, J=9,3, 2,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (дд, J=2,7, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,10 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,89 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,17 (ушир.с, 1H), 2,03 (ушир.с, 1H), 1,99-1,49 (м, 7H)
1035	A	A	444,42	1,81	
1036	A	A	472,5	1,67	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,4 (м, 2H), 8,25 (м, 2H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 2H), 3,6 (м, 2H), 3,4 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,15-1,46 (6H)
1037	C	C	470,4	1,72	
1038	A	A	470,4	1,73	

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1039	A	A	458,43	1,61	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 7,70 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,17-4,02 (м, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,73 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,97 (с, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,03 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,87 (с, 1H), 1,29-1,21 (м, 1H) і 0,93 (д, J=6,7 Гц, 1H) м.ч.
1040	A	A	428,43	1,67	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, CDCl ₃) δ 10,54 (с, 1H), 8,53 (дд, J=2,8, 9,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,25-8,06 (м, 1H), 7,30 (д, J=10,7 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,87 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,27-4,11 (м, 1H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,77 (т, J=6,2 Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,92 (с, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,26 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,18 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,12 (с, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,89 (с, 1H), 1,87 (кв, J=3,4 Гц, 1H), 1,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 1,67 (с, 1H), 1,63-1,58 (м, 1H), 1,33-1,26 (м, 1H), 1,17 (т, J=11,6 Гц, 1H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, 1H), 0,85-0,68 (м, 1H), 0,61 (т, J=7,0 Гц, 1H), 0,62 (с, 1H) і 0,53 (д, J=7,2 Гц, 1H) м.ч.
1041	A	A	486,46	1,95	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=14,0, 10,0 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,75 (ддд, J=15,3, 7,6, 3,6 Гц, 2H), 3,40 (д, J=5,3 Гц, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,36 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,04-1,75 (м, 7H), 1,68-1,19 (м, 6H)
1042	A	C	457,5	1,31	
1043	A	A			
1044	A	A	454,53	1,91	
1045	A	A	454,4	1,9	
1046	C	C	479,41	2,08	¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51-8,35 (м, J=8,5, 4,9, 1,7 Гц, 3H), 8,32-8,19 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 1H), 6,27 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,17-3,98 (м, J=10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,67-3,44 (м, J=7,8 Гц, 1H), 2,16 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,95-1,70 (м, J=25,5, 11,7 Гц, 2H), 1,53-0,93 (м, J=33,7, 28,1, 12,8 Гц, 4H)
1047	A	A	501,5	1,65	

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1048	A	A	396,41	2,17	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,07 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,56-8,50 (м, 2H), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 5,21 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,00 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, J=5,8 Гц, 1H), 1,99-1,52 (м, 9H)
1049	A	A	440,62	2	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (дд, J=5,3, 0,8 Гц, 0H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,0, 5,4 Гц, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 1H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,39-3,31 (м, 4H), 2,42 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,17-2,05 (м, J=11,4 Гц, 1H), 1,99 (прихований м, 3H), 1,67-1,26 (м, 5H)
1050	A	A	456,57	2,71	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=28,3, 14,1, 2,7 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,20-4,00 (м, 1H), 3,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,49-3,36 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,84-2,65 (м, 1H), 2,22-1,72 (м, 5H), 1,48-1,10 (м, 5H), 0,98 (дд, J=6,6, 1,8 Гц, 3H)
1051	A	A	456,44	2,6	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=28,6, 14,3, 2,8 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,21-3,99 (м, 1H), 3,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=9,7, 7,3 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=17,0, 7,6 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=9,7, 8,0 Гц, 1H), 2,20-1,73 (м, 5H), 1,54-1,11 (м, 5H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H)
1052	A	A	456,67	2,75	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=30,6, 15,3, 2,8 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,07 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=8,7, 4,5 Гц, 1H), 3,69-3,50 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 3,17 (т, J=3,7 Гц, 1H), 2,21-1,66 (м, 5H), 1,38 (дд, J=41,1, 29,2 Гц, 5H), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1053	A	A	456,27	2,65	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=27,2, 13,6, 2,8 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,26-4,02 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 1H), 3,72-3,53 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,15-1,64 (м, 5H), 1,44 (с, 5H), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3H)
1054	A	A	472,42	2,34	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=2,7, 1,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,90 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,27 (д, J=4,2 Гц, 2H), 2,11 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,93-1,77 (м, 4H), 1,75 (с, 1H), 1,54-1,21 (м, 5H)
1055	A	A	472,41	2,34	
1056	A	A	486,33	1,89	
1057	A	C	486,4	1,89	
1058	A	A	472,43	2,67	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J=10,0, 2,8 Гц, 1H), 8,17-7,91 (м, 2H), 4,28-4,08 (м, 1H), 3,88-3,71 (м, 1H), 3,62 (д, J=5,1 Гц, 3H), 3,46-3,32 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,32 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,03-1,85 (м, 2H), 1,67-1,20 (м, 4H)
1059	A	A	495	2,03	
1060	A	A	508	1,42	
1061	A	A	474	1,89	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,5 (с, 1H), 8,15-8,34 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5 (м, 2H), 3,5 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 2,9 (с, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,2-1,5 (м, 4H), 1,1 (т, 3H)
1062	A	A	458	1,68	
1063	A	A	444	1,91	

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1064	A	A	504,5	1,91	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,14 (т, J=4,5 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,22-4,09 (м, 1H), 3,75 (дд, J=3,8, 11,4 Гц, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,57-3,30 (м, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,10 (с, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,36-2,33 (м, 1H), 2,19 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,03 (д, J=10,6 Гц, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,65 (с, 1H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,43-1,13 (м, 1H) і -0,00 (с, 1H) м.ч.
1065	A	A	486	1,96	
1066	A	A	474	1,82	
1067	A	A	474	1,89	в MeOH-d4
1068	A	A	474	1,86	в MeOH-d4
1069	A	A	484	1,99	
1070	A	A	400,39	2,15	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,91 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,18-1,41 (м, 10H)
1071	A	A	400,56	2,15	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 4,90 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,75-2,64 (м, 1H), 2,15-1,42 (м, 10H)
1072	A	A	537	2,09	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,55 (с, 1H), 8,40 (т, J=3,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,33 (т, J=3,7 Гц, 2H), 6,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,66 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=13,1, 5,9 Гц, 4H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,67 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,21-1,80 (м, 6H), 1,56-1,22 (м, 4H)
1073	A	A	490	1,99	
1074	A	A	490	2,01	
1075	A	A	458	2,04	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,44 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 8,3 (м, 1H), 8,2 (д, 1H), 4,3-4,4 (м, 2H), 3,8 (м, 1H), 3,2 (кв, 2H), 2,2-2,34 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,6 (м, 4H), 1,1 (м, 8H)
1076	A	A	473	1,33	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,4 (дд, 1H), 8,3 (м, 1H), 8,26 (д, 1H), 4,4-4,45 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5-3,7 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 2,95 (м, 9H), 2,35 (м, 1H), 2,2 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,25-1,55 (м, 5H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1077	A	A	474,43	1,68	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,47-8,25 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,49-4,40 (м, 1H), 4,21-4,10 (м, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,54 (т, J=1,7 Гц, 1H), 3,44-3,30 (м, 1H), 3,07 (т, J=1,6 Гц, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,87 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,51 (кв, J=12,1 Гц, 1H), 2,36-2,31 (м, 1H), 2,24-2,04 (м, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,81 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,71-1,66 (м, 1H), 1,61-1,45 (м, 1H), 1,40-1,37 (м, 1H), 1,18-1,08 (м, 1H), 0,19 (с, 1H), -0,00 (TMC) і -0,20 (с, 1H) м.ч.
1078	A	A	481	1,91	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,5 (с, 1H), 8,17-8,33 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,6 (м, 2H), 2,7-2,9 (м, 3H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,2-1,7 (м, 4H), 0,9 (м, 2H), 0,75 (м, 2H)
1079	A	A	472,37	2,11	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,30-8,19 (м, 2H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,77 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,20-4,04 (м, 1H), 3,71-3,50 (м, J=7,7 Гц, 1H), 3,30 (кв, J=5,3 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 2H), 3,04 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,11 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,00 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,88-1,59 (м, 4H), 1,52-1,32 (м, 2H), 1,35-1,18 (м, 5H)
1080	A	A	500	2,01	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,5 (с, 1H), 8,26-8,33 (м, 3H), 4,36 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,2 (м, 2H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 5H), 1,2-1,6 (м, 5H), 1,1 (т, 3H)
1081	A	A	512	1,84	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,4 (с, 1H), 8,25-8,35 (м, 3H), 4,7 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,35 (кв, 2H), 2,2-2,3 (м, 5H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,8 (м, 4H), 1,1 (т, 3H)
1082	B	A	498,35	2,69	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,71 (с, 1H), 8,53 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,87 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,34 (м, 4H), 2,56 (с, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,81-1,42 (м, 2H), 1,41-0,87 (м, 7H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1083	A	A	456,2	2,74	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,33-8,21 (м, 2H), 8,11 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,51 (4H), 3,72 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,02-1,88 (м, 6H), 1,57-1,30 (м, 4H)
1084	A	A	486,46	1,76	
1085	A	A	458,5	2,05	
1086	A	A	444,61	1,87	
1087	A	A	458,56	2,04	
1088	C	C	482,46	2,87	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,40 (д, J=10,0 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=17,7, 2,5 Гц, 2H), 4,14 (с, 1H), 3,84-3,53 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,28 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,11 (с, 1H), 2,05-1,76 (м, 6H), 1,61-1,00 (м, 9H)
1089	A	A	424,69	1,77	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,32-9,10 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65-8,59 (м, 1H), 8,39 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,1, 5,6 Гц, 1H), 4,53-4,34 (м, 1H), 3,97-3,79 (м, 1H), 2,42 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,11 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,05-1,83 (м, 5H), 1,70-1,33 (м, 4H)
1090	A	A	382,61	1,96	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,00 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=5,0, 1,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,1, 5,0 Гц, 1H), 5,21-5,10 (м, J=6,8 Гц, 1H), 3,01-2,87 (м, J=6,8 Гц, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,98-1,47 (м, 7H)
1091	A	A	472,25	1,77	
1092	A	A	472,25	1,77	
1093	A	A	488,19	1,9	
1094	A	A	488,19	1,9	
1095	A	A	514,41	2,33	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, J=1,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,21-3,92 (м, 3H), 3,60 (с, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,11 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 1,81 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,62 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,52-1,17 (м, 6H), 1,02 (д, J=9,4 Гц, 8H)
1096	A	A	456,45	2,01	
1097	A	A	488	1,56	

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1098	A	A	460,39	2,38	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,29-8,01 (м, 3H), 7,50 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,84 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,29-3,99 (м, 1H), 3,72 (дд, J=12,8, 6,6 Гц, 1H), 3,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,25-3,05 (м, 4H), 2,19-1,68 (м, 3H), 1,52-1,11 (м, 3H), 1,00 (д, J=6,7 Гц, 3H)
1099	A	A	470,35	2,2	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=30,4, 15,2, 2,7 Гц, 2H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,50 (д, J=10,5 Гц, 2H), 4,25-3,95 (м, 1H), 3,62 (дд, J=12,4, 6,7 Гц, 2H), 3,25-3,03 (м, 2H), 2,19-0,90 (м, 10H)
1100			474	1,55	
1101	A	A	502,5	1,76	
1102	A	A	571,14	1,65	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, J=2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,20-4,08 (м, J=5,2 Гц, 1H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,97-3,86 (м, J=11,5, 8,4 Гц, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,07 (д, J=5,4 Гц, 1H), 2,18-2,07 (м, J=11,8 Гц, 1H), 2,06-1,93 (м, J=10,5 Гц, 1H), 1,92-1,74 (м, 6H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,42 (дд, J=23,4, 11,6 Гц, 2H), 1,35-1,15 (м, 3H), 0,81 (дд, J=13,3, 6,8 Гц, 6H)
1103	A	A	486	1,72	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,13 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,24-2,98 (м, 4H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,01 (д, J=11,5 Гц, 3H), 1,81 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,63-0,93 (м, 11H)
1104	A	A	490,43	1,59	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,26 (д, J=17,1 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,77 (с, 5H), 1,48-1,14 (м, 6H)
1105	A	A	474,4	1,5	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,25-8,33 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 4,1 (д, 2H), 3,8 (м, 1H), 3,5 (дд, 2H), 2,3-2,4 (м, 2H), 2,0 (д, 2H), 1,3-1,6 (м, 4H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1106	A	A	502,43	2,35	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,30-8,05 (м, 3H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,26-3,93 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,33-3,16 (м, 8H), 1,93 (дд, J=67,2, 22,0 Гц, 4H), 1,60-0,89 (м, 5H)
1107	A	A	502,02	2,38	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,35-8,01 (м, 3H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,69-3,44 (м, 1H), 3,28 (д, J=9,4 Гц, 7H), 2,04 (д, J=32,3 Гц, 2H), 1,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,33 (дт, J=25,0, 12,2 Гц, 5H)
1108	A	A	516,71	2,2	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,65-7,90 (м, 4H), 7,53 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,72-2,94 (м, 11H), 2,04 (д, J=30,8 Гц, 2H), 1,72 (д, J=44,2 Гц, 3H), 1,32 (д, J=56,3 Гц, 5H)
1109	A	A	516,41	2,39	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,27 (дд, J=48,0, 38,1 Гц, 4H), 7,55 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,81-2,81 (м, 11H), 2,21-1,68 (м, 5H), 1,32 (д, J=53,8 Гц, 6H)
1110	A	A	458,5	2,02	
1111	A	A	472,51	1,72	
1112	A	A	472,45	1,73	
1113	A	A	472,45	1,73	
1114	A	A	487,48	1,64	
1115	A	A	521,5	1,5	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,5 (с, 1H), 8,3-8,35 (м, 3H), 6,37-6,7 (тт, 1H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5-3,75 (м, 5H), 2,18-2,4 (м, 2H), 2,0 (д, 2H), 1,3-1,7 (м, 4H)
1116	B	C	445,45	1,64	
1117	A	A	501,56	2,16	
1118	A	A	486,5	1,68	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,27-8,32 (м, 4H), 4,4 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,4-2,64 (м, 2H), 1,8-2,2 (м, 4H), 1,4-1,75 (м, 4H)
1119	A	A	474,24	1,89	
1120	A	A	490,23	2,01	
1121	A	A	490,23	2,01	
1122	A	A	456,26	1,93	
1123	A	A	456,26	1,93	
1124	A	A	472,25	2,06	
1125	A	A	472,19	2,06	
1126	A	A	474,24	1,89	

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу НА(-) 30 год. А/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1127	A	A	492,08	2,82	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,25 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,30-8,05 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,23 (тд, J=6,1, 2,9 Гц, 5H), 6,17 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,80 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,11 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,50 (с, 1H), 2,21-1,66 (м, 4H), 1,28 (дд, J=14,7, 9,7 Гц, 7H)
1128	A	A	458,41	2,87	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=29,2, 15,1, 2,7 Гц, 3H), 7,53 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=9,6, 6,3 Гц, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,05 (дд, J=27,0, 11,4 Гц, 2H), 1,81 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,55-1,06 (м, 7H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H)
1129	A	A	444,41	2,59	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=30,0, 15,0, 2,7 Гц, 3H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,98 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,35-3,94 (м, 1H), 3,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,22-3,02 (м, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,05 (дд, J=26,7, 11,8 Гц, 2H), 1,81 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,37 (ддд, J=41,6, 24,7, 8,1 Гц, 6H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1130	A	A	444,1	2,6	
1131	A	A	430,07	2,47	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=29,8, 15,3, 2,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,62 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,25-3,06 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,05 (дд, J=28,7, 11,2 Гц, 2H), 1,81 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,55-1,09 (м, 4H), 0,96 (т, J=7,0 Гц, 2H)
1132	A	A	486,1	2,46	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=32,6, 8,6 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,28-3,92 (м, 2H), 3,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,45-3,08 (м, 9H), 2,21-1,68 (м, 5H), 1,53-0,89 (м, 6H).
1133	A	A	488,19	1,88	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,36 (дд, J=9,4, 2,6 Гц, 1H), 8,28 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,39-3,32 (м, 4H), 2,33 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,69-1,20 (м, 4H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1134	A	A	442	2,3	¹ H-ЯМР (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,3 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,6 (м, 4H), 2,6 (м, 1H), 1,5-2,3 (м, 12H)
1135	A	A	484,42	2,32	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,33-8,06 (м, 3H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,55 (д, J=12,5 Гц, 3H), 2,83 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,72 (ддд, J=33,2, 19,4, 9,2 Гц, 5H), 1,46-1,02 (м, 4H)
1136	A	A	417,48	1,99	
1137	A	A	459,52	2	
1138	A	A	345,16	0,55	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,40 (с, 1H), 8,56-8,13 (м, 2H), 7,89 (с, 2H), 4,37 (с, 6H), 3,21 (д, J=22,3 Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,63-1,14 (м, 2H)
1139	A	A	472,32	2,06	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,08 (м, 2H), 5,12 (м, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,06-1,77 (м, 8H), 1,69-1,21 (м, 4H)
1140	A	A	443,53	2,29	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,91 (с, 1H), 8,51 (дд, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,6, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,42 (д, J=6,2 Гц, 1H), 5,10-4,92 (м, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 4,48-4,30 (м, 1H), 3,42 (кв, J=11,8, 6,1 Гц, 4H), 2,44 (дт, J=12,9 Гц, 1H), 2,11-1,81 (м, 7H), 1,75-1,46 (м, 3H)
1141	A	A	467,52	1,78	
1142	A	A	403,15	1,7	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,31 (квін, J=1,6 Гц, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,30 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,70 (кв, J=11,9 Гц, 2H), 1,50-1,14 (м, 2H) і -0,00 (TMC) м.ч.
1143	A	A	387,06	1,45	
1144	A	A	456,07	1,78	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (с, 1H), 8,67-8,09 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (дд, J=101,0, 49,9 Гц, 5H), 1,34 (д, J=29,6 Гц, 3H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1145	A	A			¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,58-4,18 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 1H), 2,11 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,98-1,69 (м, 4H), 1,68-1,14 (м, 4H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1146	A	A			¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,21-8,10 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,59-4,22 (м, 1H), 3,33-3,20 (м, 4H), 2,31-1,96 (м, 2H), 1,94-1,16 (м, 7H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1147	A	A			¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,24 (с, 1H), 8,39 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 8,20 (дд, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,24 (т, J=22,3 Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,47 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,03-1,14 (м, 9H), 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H)
1148	A	A			¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,39 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,40 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,14 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,97-1,17 (м, 9H), 1,10-0,80 (м, 3H)
1149	A	A	445,51	2,37	
1150	A	A	457,47	2,47	
1151	A	A	461,51	2,15	
1152	A	A	493,5	2,39	
1153	A	A	443,21	1,99	
1154	A	A			¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,63-8,40 (м, 1H), 8,31-8,03 (м, 2H), 7,99 (дд, J=3,9, 1,1 Гц, 1H), 4,49 (т, J=11,5 Гц, 1H), 3,44-3,25 (м, 3H), 3,22-3,08 (м, 1H), 2,29 (дд, J=40,0, 12,5 Гц, 2H), 2,13-1,16 (м, 8H), 1,00 (кв, J=7,0 Гц, 3H)
1155	A	A	457,28	2,16	
1156	A	A	457,28	2,13	
1157	A	A	443,21	2,11	
1158	A	A	443,41	2,09	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,63-8,40 (м, 1H), 8,23-8,12 (м, 2H), 8,04 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 3,64-3,47 (м, 1H), 2,28 (дд, J=13,6, 4,0 Гц, 1H), 2,19-1,46 (м, 9H), 1,01-0,73 (м, 3H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1159	A	A	457,22	2,25	
1160	A	A	457,22	2,21	
1161	A	A	360,47	1,68	
1162	A	A	430,14	2,5	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=4,8, 3,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,64 (д, J=17,5 Гц, 3H), 2,95 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,03-1,30 (м, 11H)
1163	C	C	470,46	1,58	
1164	A	A	470,46	1,65	
1165	A	A	441,64	2,75	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,70-8,02 (м, 3H), 7,63 (дд, J=63,2, 7,4 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 2,23-0,92 (м, 18H)
1166	A	A	455,65	2,96	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,62-7,97 (м, 3H), 7,59 (дд, J=41,7, 7,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,21-0,92 (м, 20H)
1167	C	C	543,6	2,55	
1168	A	C	444,49	1,78	
1169	A	A	486,52	1,74	
1170	A	A	531,57	2,02	
1171	C	A	577,51	2,57	
1172	A	A	501,5	2,16	
1173	A	A	442,29	2,94	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (дд, J=19,9, 2,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,47-4,21 (м, 2H), 2,12 (с, 2H), 1,76-1,33 (м, J=25,6, 14,7 Гц, 11H), 1,19 (д, J=9,9 Гц, 3H), 1,08 (д, J=7,0 Гц, 1H)
1174	C	C	583,52	1,77	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,6 Гц, 0H), 8,39 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,1 Гц, 0H), 4,74-4,58 (м, 1H), 4,38 (дт, J=42,8, 21,3 Гц, 2H), 3,84 (дд, J=16,3, 6,7 Гц, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,31 (дт, J=3,2, 1,6 Гц, 6H), 3,02 (с, 1H), 2,61 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,21 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,11-1,86 (м, 5H), 1,86-1,27 (м, 7H), 0,92 (д, J=6,1 Гц, 6H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1175	A	A	456,35	2,98	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,23-3,97 (м, J=25,1, 15,2 Гц, 1H), 2,05 (ушир.д с, J=34,2 Гц, 2H), 1,91-1,31 (м, 14H), 0,83 (т, J=7,0 Гц, 3H)
1176	A	A	401,17	1,72	
1177	A	A	417,16	1,95	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,39 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,51-4,31 (м, 1H), 4,13-3,93 (м, 3H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,11-1,89 (м, 1H), 1,88-1,49 (м, 2H), 1,48-1,13 (м, 2H)
1178	A	A	430,22	2,5	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=4,9, 3,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,73 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=5,3 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 4H), 2,95 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,02-1,35 (м, 10H)
1179	A	A			¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24-8,11 (м, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=5,3 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,95 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,06-1,33 (м, 10H)
1180	A	A	467,46	1,8	
1181	A	A	459,09	2,26	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,74-3,64 (м, 3H), 3,49-3,30 (м, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,23 (с, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,58 (д, J=13,4 Гц, 2H), 1,22 (дд, J=21,2, 9,9 Гц, 3H)
1182	A	A	486,65	2,05	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,30-8,05 (м, 1H), 7,60 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=5,0, 2,1 Гц, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, Гц, 4H), 1,56-1,10 (м, 3H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1183	A	A	416,31	3,04	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,92 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,76 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,07 (д, J=23,8 Гц, 2H), 1,89-1,46 (м, 7H)
1184	A	A	416,13	2,26	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,92 (д, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,94 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,78 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,13-2,02 (м, 3H), 1,93-1,45 (м, 7H)
1185	A	A	360,15	1,71	
1186	A	A	570,68	1,56	
1187	A	A	444,01	2,61	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43-8,34 (м, 2H), 4,94-4,84 (м, 1H), 4,08 (ддд, J=7,1, 2,3 Гц, 2H), 3,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,65 (комплекс м, J=79,2 Гц, 8H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H)
1188	A	A	396,24	1,97	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (ддд, J=27,3, 9,7, 2,9 Гц, 1H), 8,25-8,08 (м, 2H), 8,01 (дд, J=9,2, 4,1 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=23,6, 2,3 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 1H), 6,28 (дт, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,73-4,27 (м, 2H), 2,60-1,58 (м, 9H)
1189	C	A	461	4,64	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,01 (ушир.с, обмін з D ₂ O; 1H), 8,73 (д, J=2 Гц; 1H), 8,23 (д, J=2 Гц; 1H), 8,10 (дд, J=13,6, 4,4 Гц; 2H), 7,29 (ушир.с, обмін з D ₂ O; 1H), 3,87-3,86 (м, 1H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,35-3,19 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,88-1,70
1190			474,2	2,03	
1191			476,15	2,34	
1192			432,11	2,27	
1193	A	A	500,22	2,04	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J=9,6, 2,7 Гц, 1H), 8,36-8,18 (м, 2H), 5,17 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,29 (м, 4H), 2,34-2,19 (м, 2H), 2,08-1,84 (м, 4H), 1,74-1,28 (м, 4H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1194	B	A	500,28	2,23	
1195			563,24	2,47	в ДМСО-d6 і D ₂ O-обмін
1196	A	A	388,43	1,84	

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1197	A	A	415,18	1,96	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,91 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,30 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,86 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,98-1,64 (м, 6H), 1,63-1,52 (м, 2H)
1198			486,27	1,99	
1199			486,43	2,14	
1200			485,1	2,34	
1201			458,98	2,18	
1202			406,43	1,79	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 8,73 (ддд, J=7,9, 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,41-7,98 (м, 3H), 7,47 (дд, J=41,7, 7,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=14,2, 7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,82-5,63 (м, 2H), 4,71 (д, J=73,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,36-1,55 (м, 13H)
1203			490,23	1,99	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,09 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,32-4,78 (м, 4H), 4,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,74-3,18 (м, 6H), 2,67 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,33-1,75 (м, 7H), 1,48-1,27 (м, 2H), 1,26-0,95 (м, 4H)
1204			457,06	2,04	
1205			417,16	1,77	
1206			429,58	1,94	
1207			431,5	1,94	
1208			429,5	1,85	
1209			456,42	1,88	
1210			472,47	1,75	
1211			486,42	1,88	
1212			396,44	1,94	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,28 (с, 1H), 8,59-8,07 (м, 4H), 7,90-7,36 (м, 3H), 6,25 (дт, J=16,0, 2,0 Гц, 1H), 4,79-4,15 (м, 2H), 2,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,19-1,55 (м, 6H), 1,50-1,10 (м, 1H)
1213			480,65	2,16	
1214			411,49	1,74	
1215			460,23	1,91	
1216			444,23	2,15	
1217			430,39	2,26	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,38 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,22-8,16 (м, J=4,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J=31,1 Гц, 2H), 5,23 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,11 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,09 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,94 (д, J=6,7 Гц, 3H)

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1218			406,18	1,8	
1219			406,44	1,79	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 8,86-8,63 (м, 1H), 8,39-7,90 (м, 3H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,27 (д, J=10,5 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,79-2,66 (м, 1H), 2,15 (д, J=48,2 Гц, 6H), 1,93-1,17 (м, 4H)
1220			424,44	2,1	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,45 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,30-8,08 (м, 3H), 7,45 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,35-1,94 (м, 7H), 1,81 (д, J=5,5 Гц, 5H)
1221			424,45	2,02	
1222			440,46	2,22	
1223			440,5	2,34	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40-8,01 (м, 3H), 7,48 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,35-1,56 (м, 13H)
1224			461,19	2,46	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,72 (т, J=8,2 Гц, 1H), 8,54 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,33 (т, J=3,4 Гц, 2H), 7,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (кв.д, J=17,5, 5,8 Гц, 2H), 1,78 (тд, J=28,9, 16,0 Гц, 6H), 1,18 (с, 5H)
1225			517,24	2,99	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,44 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,68 (д, J=21,4 Гц, 4H), 1,32-0,95 (м, 5H), 0,84 (с, 9H)
1226			388,5	1,8	
1227			510,23	2,12	
1228			411,67	1,79	(MeOD-d4): 8,5 (дд, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,95 (д, 1H), 4,6 (приблизно д, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,3 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,5 (приблизно д, 1H), 2,2 (м, 4H), 1,7 (м, 2H)
1229			416,42	2,29	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72-8,64 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,28-1,25 (м, 7H) і 1,19 (с, 3H) м.ч.

Продовження таблиці 3

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу НА(-) 30 год. А/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ мкМ (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1230	A	A	443,04	2,48	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,80 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,26 (д, J=6,4 Гц, 4H), 2,56 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,14 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,99 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,9
1231	A	A	422,5	1,68	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,5 (дд, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,0 (д, 1H), 4,2 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,3 (д, 1H), 2,2 (д, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,2-1,6 (м, 4H)
1232	A	A	450,5	1,8	¹ H-ЯМР (MeOH-d ₄): 8,2 (м, 4H), 4,5 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 2,2 (м, 4H), 1,3-1,6 (м, 4H)

Таблиця 4

IC₅₀, EC₅₀, ЯМР і РХ/МС дані для сполук фіг. 7

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу НА(-) 30 год. А/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	РХ/МС_ Плюс	РХ/МС_ RT	ЯМР
1300	D		334	1,8	
1301					(400 МГц, CDCl ₃): 9,97 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,16 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 3,45-3,35 (ушир.бугор, 1H), 2,95-2,85 (ушир.бугор, 1H), 2,6-2,4 (ушир.бугор, 3H), 1,98-1,7 (м, 4H), 1,59 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,16 (д, J=5,6 Гц, 3H)
1302	B				(400 МГц, CDCl ₃): 9,95 (ушир.бугор, обмін з D ₂ O, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,72 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 3,6-3,4 (м, 4H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,1-2,05 (м, 2H), 1,52 (с, 6H)

Продовження таблиці 4

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу НА(-) 30 год. А/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1303	D		360	2,6	(500 МГц, CDCl ₃): 10,8 (ушир.екс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H), 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1304			360	2,6	(500 МГц, CDCl ₃): 10,8 (ушир.екс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H), 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1305			342	2,3	
1306			342	2,3	(500 МГц, MeOD-d ₄): 8,65 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,24 (дд, 2H), 7,13 (м, 4H), 6,5 (д, 1H), 5,65 (м, 1H), 2,8 (м, 3H), 2,2 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,9 (м, 3H)
1307	A	A	380,2	3,52	(ДМСО-d ₆): 12,2 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,0 (д, 1H), 5,4 (д, 1H), 4,8 (д, 1H), 4,4 (ушир.с, 1H), 4,1 (ушир.с, 1H), 1,9-1,6 (м, 6H)
1308			370	2,1	(500 МГц, MeOD-d ₄): 8,9 (д, 1H), 8,4 (с, 2H), 8,3 (д, 1H), 7,4 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,3 (м, 6H)
1309			326	2,1	
1310			327	0,4	(500 МГц, MeOD-d ₄): 8,75 (дд, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,2 (д, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,40 (т, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,3 (м, 5H), 2,00 (квін, 1H), 1,7 (м, 4H)
1311			328,3	2	
1312	A	A	328,3	2	
1313	D		330,1	2,25	(300 МГц, CDCl ₃): 10,68 (ушир.с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,89-1,31 (м, 7H)
1314	D		362	2,3	
1315	B		360,2	3,05	(300 МГц, CDCl ₃): 8,76 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,92 (д, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,21 (м, 2H), 1,89-1,23 (м, 8H)

Продовження таблиці 4

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1316	D				(400 МГц, CDCl ₃): 9,16 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 9,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, додавання D ₂ O змінювало на с, 1H), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,28 (с, заміна на D ₂ O, 1H), 2,98-2,95 (м, 1H), 1,05-1,00 (кв, 2H), 0,75-0,71 (м, 2H)
1317	B				(400 МГц, CDCl ₃): 8,98 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,42 (д, J=6,4 Гц, додавання D ₂ O змінювало на с, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 2,25 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,88 (ушир.д, J=12,4 Гц, 2H), 1,78-1,75 (м, J=13,2 Гц, 1H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,33-1,27 (м, 3H)
1318	A	A	312,1	1,96	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃): 10,72 (с, 1H), 8,85 (дд, J=1,3, 7,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 4,97 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,23-4,13 (м, 1H), 2,22-2,18 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1319	B		327,1	1,5	¹ H-ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄): 8,24 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1320	D		360,2	2,3	
1321	D		360,2	2,3	
1322	D		374,2	2,4	
1323	D		362,2	1,5	
1324	D		328,2	2,07	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃): 10,84 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29-8,14 (м, 3H), 6,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 2,15-1,48 (м, 10H)
1325	D				(400 МГц, DMSO-d ₆): 12,35 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, додавання D ₂ O змінювало на с, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,84 (ушир.д, J=6,4 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,64 (секстет, J=8,0 Гц, додавання D ₂ O змінювало на квінтет, J=8,0 Гц, 1H), 2,49-2,19 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H)

Продовження таблиці 4

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу НА(-) 30 год. А/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1326	B				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,31 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,75 (ушир.д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, обмін з D ₂ O, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 2,06-2,0 (м, 2H), 1,80-1,50 (м, 6H)
1327	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,87 (д, J=2,4 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, додавання D ₂ O змінювало на с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,90 (ушир.с, обмін з D ₂ O, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,80-1,62 (м, 4H)
1328	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,49 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 10,1 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,29 (ушир.с, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 4,70-4,50 (м, 1H), 3,94 (ушир.с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,19-2,00 (м, 6H)
1329	D		361,2	1,4	
1330	D		361,2	1,4	
1331	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,30 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H)
1332	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 13,11 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 9,22 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, обмін з D ₂ O, 2H), 8,07 (с, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 7H), 1,70-1,59 (м, 4H)
1333	D		342	0,25	(300 МГц, метанол-d4): 8,88 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 3,89 (дд, 2H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,02 (дд, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,02 (ушир.дд, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (м, 1H)
1334	D		377,1	3,863	(400 МГц, ДМСО-d6+D ₂ O): 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,10-3,0 (м, 1H), 2,10 (ушир.д, J=10 Гц, 4H), 1,66-1,42 (м, 4H)

Продовження таблиці 4

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1335	D		406,1	3,217	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,39 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,60 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 2,25 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,95 (ушир.т, J=11,6 Гц, 2H), 1,59-1,40 (м, 6H)
1336	D		396,1	5,16	(400 МГц, ДМСО-d6): 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=6,8 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,81 (ушир.с, 2H), 1,68 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 1,54-1,42 (м, 4H).
1337	A	A	411,2	1,166	(400 МГц, ДМСО-d6+D ₂ O): 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,27-4,20 (ушир.с, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,10-1,50 (м, 8H)
1338	D		376,2	2,13	¹ H-ЯМР (ДМСО-d6): 12,6 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,4 (м, 3H), 8,0 (м, 1H), 4,8 (ушир.с, 1H), 3,7 (с, 2H), 1,1-1,6 (м, 10H)
1339	D		386,25	2,85	¹ H-ЯМР (ДМСО-d6): 12,7 (с, 1H), 8,7 (м, 1H), 8,4 (м, 4H), 7,6 (м, 2H), 5,5 (ушир.с, 1H), 4,1 (м, 1H), 1,0-2,3 (м, 14H)
1340	A	A	400,3	3,22	
1341	B		355,4	3,1	
1342	A	A	428,2	2,84	
1343	D		375,3	1,39	(300 МГц, метанол-d4): 8,83 (д, 1H), 8,44 і 8,29 (2с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 3,72 (дд, 1H), 3,51 (м, 2H), 2,84-2,64 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,44 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,36 (м, 1H)
1344	A	A	413,3	2,9	
1345	A	A	361,2	1,5	
1346	D		361,2	0,7	
1347	B		358,1	2,1	
1348	D		313,2	2,15	
1349	D		313,2	2	
1350	D		313,2	2,08	
1351	B		327,2	2,15	
1352	D		327,2	2,15	
1353	A	A	327,2	2,19	
1354	B	B	342,2	1,6	
1355	D		313,6	1,04	

Продовження таблиці 4

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу НА(-) 30 год. А/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1356	В		375,15	1,61	
1357	А		347	1,3	
1358	А	А	363,3	1,3	
1359	В		347,3	1,3	
1360	Д		367,3	1,4	
1361	А		369,5	1,53	
1362	С	С	361,3	2,1	
1363	А	А	481,37	3,56	¹ Н-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 5H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,45 (дд, J=13,1, 30,3 Гц, 2H), 3,78-3,54 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H) і 2,09 (м, 1H) м.ч.
1364	А	С	348,11	3,46	
1365	А	А	362,33	3,29	¹ Н-ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,13 (квін, J=1,5 Гц, 1H), 1,37-1,33 (м, 2H) і 1,17-1,11 (м, 2H) м.ч.
1366	А	А	362,15	3,6	(метанол-d4): 8,7 (д, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,1 (с, 1H), 8,0 (д, 1H), 7,65 (м, 1H), 4,2 (м, 2H), 2,0-1,6 (м, 6H)
1367	А	А			¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): 12,30 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 9,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 3,32 (с, 1H), 1,77-1,61 (м, 8H), 1,30-1,28 (м, 2H)
1368	А	А			¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): 12,33 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H, частковий обмін з D ₂ O), 4,60 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 2,25 (ушир.с, 2H), 2,12 (ушир.с, 5H), 1
1369	А	А			¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): 12,33 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,3 (с, 1H), 2,20-1,75 (м, 13H), 1,55 (д, J=12,8 Гц, 2H)

Продовження таблиці 4

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу НА(-) 30 год. А/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1370	A	A	360,42	3,78	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,45 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,50 (т, J=1,8 Гц, 1H), 2,36 (дд, J=12,2, 17,4 Гц, 1H), 2,26-2,20 (м, 3H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 2H) і -0,00 (с, 1H) м.ч.
1371	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8 Гц, обмін з D ₂ O, 1H), 4,85 (ушир.с, 1H), 2,31-2,25 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,68 (ушир.с, 2H), 1,47 (ушир.с, 1H), 1,29-1,16 (м, 5H), 0,89-0,81 (м, 1H)
1372	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,36-2,34 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 1H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,84 (м, 1H), 1,72-0,83 (м, 13H)
1373	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,51 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,32 (д, J=2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,96 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,47 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,75-1,74 (м, 2H), 1,51 (ушир.с, 5H), 1,35-1,33 (м, 1H)
1374	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 2,64-2,19 (м, 3H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,83 (м, 1H), 1,72 (дд, J1=11,6, 6,4 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,1 (д, J=7, 3H)
1375	B	C	360,4	3,82	¹ H-ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=2,7, 9,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,65 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,43-2,37 (м, 4H), 2,24 (т, J=9,1 Гц, 1H), 1,82 (т, J=11,6 Гц, 2H) і -0,00 (с, 1H) м.ч.

Продовження таблиці 4

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA (Всі: EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	PX/MC_ Плюс	PX/MC_ RT	ЯМР
1376	C	C			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,29-8,11 (м, 3H), 6,64 (с, обмін з D ₂ O, 1H), 2,25-2,14 (м, 9H), 1,80-1,70 (м, 6H)
1377	C	C			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, частковий обмін з D ₂ O, 1H), 5,01-4,99 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 3H), 1,66-1,27 (м, 6H), 0,88 (с, 9H)
1378	A	A			400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,74 (д, J=2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 5H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H)
1379	A	A	358,3	2,91	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (ушир.с, 1H), 8,76 (д, J=2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,6 (д, J=5,6 Гц, 1H) 4,37-4,36 (ушир.м, 1H), 3,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,69 (ушир.с, 1H), 2,24 (ушир.с, 1H), 1,99 (т, J=12, 1H), 1,6-1,2 (м, 8H)
1380	A	C	403,34	3,1	
1381	A	C	388,37	4,04	
1382	A	A	388,37	4,02	
1383		A	371,34	3,99	
1384		C	388,37	4,26	
1385	A	A	388,37	4,26	
1386	C	C	401,23	3,89	
1387			424,54	3,53	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32-8,09 (м, J=19,6, 9,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,77-6,59 (м, 2H), 4,57-4,33 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,21-2,77 (м, 4H), 2,29-2,11 (м, J=14,7 Гц, 1H), 1,87-1,66 (м, J=23,9, 12,0, 5,7 Гц, 1H)

Таблица 5

 IC_{50} , EC_{50} , ЯМР і РХ/МС дані для сполук фіг. 8

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Всі: IC_{50} мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA EC_{50} мкМ) (середнє (всі))	РХ/МС Плюс	РХ/МС RT	ЯМР
1400	B		361,44	3,7	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,53 (3H, м), 1,81 (2H, м), 1,98 (1H, м), 2,90 (1H, м), 3,31 (1H, м), 3,43 (1H, м), 3,58 (2H, м), 7,85 (1H, с), 8,30 (2H, д), 8,36 (1H, с), 8,68 (1H, д), 8,84 (1H, с), 12,52 (1H, с)
1401	B		361,44	3,59	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,34 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,92 (2H, м), 2,20 (1H, м), 2,78 (2H, м), 3,24 (3H, м), 3,54 (1H, м), 7,99 (1H, с), 8,23 (1H, м), 8,30 (2H, д), 8,60 (1H, д), 8,70 (1H, с), 12,45 (1H, с)
1402	D		361,44	3,57	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,41 (2H, м), 1,92 (2H, м), 2,08 (1H, м), 2,83 (2H, м), 3,29 (2H, м), 3,44 (2H, м), 7,97 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,30 (1H, с), 8,48 (1H, д), 8,71 (1H, с), 12,43 (1H, с)
1403	B		347,4	3,67	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,94 (1H, м), 1,96 (2H, м), 2,14 (1H, м), 3,20 (2H, м), 3,71 (2H, м), 3,83 (1H, м), 7,89 (1H, с), 8,30 (4H, м), 8,69 (1H, с), 8,91 (1H, с), 12,58 (1H, с)
1404			347,4	3,54	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,77 (1H, м), 2,12 (1H, м), 2,77 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,17 (1H, м), 3,34 (2H, м), 3,60 (2H, м), 7,98 (1H, с), 8,23 (1H, д), 8,31 (2H, м), 8,71 (3H, м), 12,53 (1H, с)
1405	D		394,45	5,28	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 2,04 (4H, м), 2,84 (2H, м), 3,33 (1H, с), 5,61 (1H, м), 7,18 (3H, м), 7,27 (1H, д), 8,00 (1H, д), 8,21 (1H, т), 8,23 (1H, с), 8,26 (1H, с), 8,68 (1H, с), 12,34 (1H, с)
1406			333	3,54	1H -ЯМР (CD ₃ OD): 2,40-2,50 (2H, м), 2,6-2,7 (2H, м), 3,50-3,60 (3H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 5,2-5,3 (1H, м), 8,40 (1H, с), 8,50 (1H, м), 8,55 (1H, с), 8,75 (1H, с)
1407			347	3,5	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,80-1,90 (2H, м), 2,1-2,2 (2H, м), 3,05-3,15 (2H, м), 3,4-3,5 (2H, м), 4,30-4,40 (1H, м), 7,65-7,70 (1H, м), 8,30-8,35 (2H, м), 8,40-8,50 (1H, с), 8,60-8,70 (1H, с), 8,75-8,80 (1H, м), 12,0 (1H, с)
1408	A		347,47	3,68	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,66 (1H, м), 1,85 (1H, м), 1,98 (1H, м), 2,11 (1H, м), 2,90 (2H, м), 3,32 (1H, м), 3,47 (1H, м), 4,46 (1H, м), 7,57 (1H, д), 8,31 (3H, м), 8,66 (3H, м), 12,47 (1H, с)
1409	D		348,44	4,42	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,67 (2H, м), 1,96 (2H, д), 3,49 (2H, т), 3,96 (2H, д), 4,30 (1H, м), 7,62 (1H, д), 8,18 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,72 (1H, с), 12,36 (1H, с)
1410	A		360,46	5,39	1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,17 (5H, м), 1,70 (6H, м), 2,67 (2H, д), 8,27 (1H, с), 8,42 (2H, с), 8,72 (1H, с), 12,57 (1H, с)

Продовження таблиці 5

Спол. №	Клітини грипу, MDCK захист, АТР (Bci: IC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	Клітини грипу HA(-) 30 год. A/PR/8 bDNA EC ₅₀ мкМ) (середнє (всі))	РХ/МС Плюс	РХ/МС RT	ЯМР
1411			374,5	5,47	¹ H-ЯМР (ДМСО-d6): 1,15 (8H, м), 1,28 (2H, м), 1,72 (2H, м), 1,84 (2H, м), 4,23 (1H, м), 7,43 (1H, д), 8,12 (1H, с), 8,18 (1H, с), 8,27 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,32 (1H, с)
1412	A		346,43	5,25	¹ H-ЯМР (ДМСО-d6): 0,85 (1H, м), 1,48 (4H, м), 1,68 (1H, д), 1,81 (2H, м), 2,04 (2H, м), 4,03 (1H, м), 7,49 (1H, д), 8,13 (1H, с), 8,19 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,21 (1H, с)
1413			362	4,5	(400 МГц, ДМСО-d6): 1,23-1,33 (2H, м), 1,72 (2H, д), 1,99-2,04 (1H, м), 3,27 (2H, т), 3,41 (2H, т), 3,85-3,89 (2H, м), 7,80 (1H, т), 8,14 (1H, д), 8,21 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,35 (1H, ушир.с)
1414			375	3,95	(400 МГц, ДМСО-d6): 1,14-1,24 (2H, м), 1,75-1,80 (5H, м), 2,11 (3H, с), 2,75 (2H, д), 3,40 (2H, т), 7,80 (1H, т), 8,13 (1H, д), 8,20 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,73 (1H, д), 12,35 (1H, с)
1415	D		348	3,27	(400 МГц, ДМСО-d6): 1,66-1,74 (1H, м), 1,99-2,08 (1H, м), 2,67-2,74 (1H, м), 3,49-3,51 (2H, м), 3,58-3,67 (2H, м), 3,73 (1H, т), 3,79-3,84 (1H, м), 7,88 (1H, т), 8,16 (1H, д), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,36 (1H, ушир.с)
1416	B		347,47	3,54	¹ H-ЯМР (CDCl ₃ /MeOD): 0,83 (2H, м), 1,94 (1H, м), 2,32 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,30 (1H, м), 3,36 (2H, м), 3,46 (1H, м), 3,60 (1H, м), 3,87 (1H, м), 8,15 (1H, с), 8,24 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,68 (1H, с)
1417	D		333,51	5	¹ H-ЯМР (ДМСО-d6): 2,15 (1H, м), 2,30 (2H, м), 3,35 (2H, м), 3,58 (1H, м), 4,77 (1H, м), 7,87 (1H, с), 8,29 (3H, м), 8,81 (1H, с), 8,94 (2H, ушир.с), 12,45 (1H, с)
1418	D		333,4	5	¹ H-ЯМР (ДМСО-d6): 2,17 (1H, м), 2,34 (1H, м), 3,34 (3H, м), 3,58 (1H, м), 4,79 (1H, м), 7,87 (1H, д), 8,27 (3H, м), 8,68 (1H, с), 8,81 (2H, ушир.с), 12,45 (1H, с)
1419	B		403,48	3,18	¹ H-ЯМР (ДМСО-d6): 0,82 (2H, м), 1,11 (1H, м), 1,22 (1H, м), 1,85 (2H, т), 1,98 (3H, с), 2,07 (1H, ушир.с), 3,00 (1H, т), 3,51 (1H, с), 3,83 (1H, м), 4,40 (1H, д), 8,40 (1H, с), 8,44 (1H, д), 8,65 (1H, с), 8,88 (1H, с), 9,20 (1H, ушир.с), 12,91 (1H, с)

Дослідження in vivo

- 5 Для досліджень ефективності мишей лінії Balb/c (вік 4-5 тижнів) обробляли 5×10^3 TCID₅₀ загальним об'ємом, що дорівнює 50 мкл, шляхом інтраназального закрапування (25 мкл/ніздря) під загальною анестезією (кетамін/ксилазин). Неінфіковану контрольну групу обробляли середовищем тканинної культури (DMEM, 50 мкл загальний об'єм). Для профілактичного дослідження (фіг. 1) вводили тільки початкову дозу сполуки 514 (100 мг/кг) або розріджувача (0,5 % метилцелюлоза/0,5 % твін 80) за 2 години до інфікування шляхом примусового

перорального введення (10 мл/кг) і продовжували вводити двічі на день протягом 5 днів. Для лікувального дослідження (фіг. 2) вводили тільки сполуку 588 (200 мг/кг) або розріджувач (0,5 % метилцелюлоза/0,5 % твін 80) шляхом примусового перорального введення через 24 години після інфікування і продовжували вводити двічі на день протягом 10 днів. Протягом 21 дня за тваринами вели спостереження на предмет виживаності і будували графік кривої виживаності Каплана-Мейєра. Як показано на фіг. 1 і 2, сполука 514 і сполука 588 забезпечили повну виживаність, яка статистично значущо відрізнялася від контрольної групи, обробленої розріджувачем ($P < 0,0001$).

Таблиця 6

Модель терапії грипу на мишах (дозування @ 48 годин після інфікування 30 мг/кг по два рази × 10 днів)

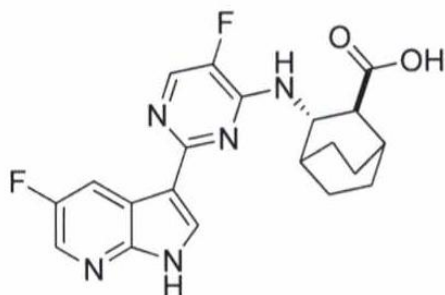
Сполуки	Процент виживання	Процент втрати ваги (8 день)
895	100	12,8
936	100	20,9
933	100	28,0
706	75	27,0
967	75	30,9
866	62,5	29,5
968	37,5	32,7

Всі посилання, наведені в даному описі, включені в даний документ в їх повному обсязі. Як використовується в даному описі, всі аббревіатури, символи і обумовлені умови узгоджуються з тими, які використовуються в сучасній науковій літературі. Див., наприклад, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors і EditorS, 2nd Ed., Washington, American Chemical Society, 1997.

Зрозуміло, що хоч винахід представлений разом з докладним його описом, вищезгаданий опис призначений для ілюстрації і не обмежує обсяг винаходу, який визначений обсягом прикладеної формули винаходу. Інші аспекти, переваги і модифікації входять в обсяг наступної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули



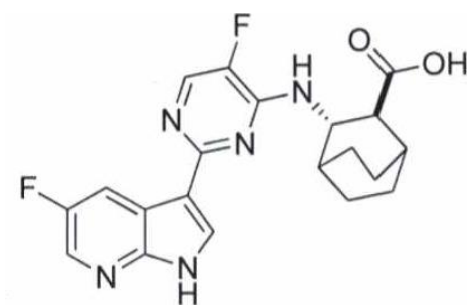
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або розріджувач.

3. Спосіб зменшення кількості вірусів грипу А в *in vitro* біологічному зразку, що включає введення у вказаний біологічний зразок або пацієнту ефективної кількості сполуки за п. 1 або фармацевтичної композиції за п. 2.

4. Застосування сполуки за п. 1 для приготування лікарського засобу для зменшення інфекції вірусом грипу А у пацієнта.

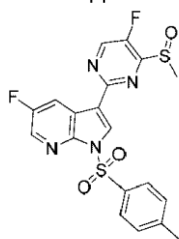
5. Спосіб отримання сполуки формули 1070



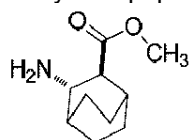
1070

або її фармацевтично прийнятної солі, що включає стадії:

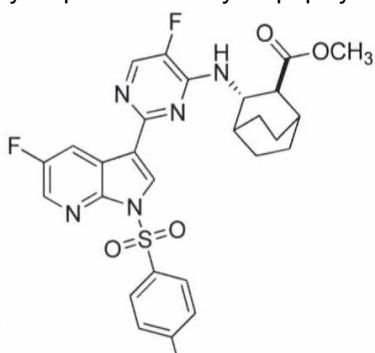
i) взаємодії сполуки формули



5 зі сполукою формули

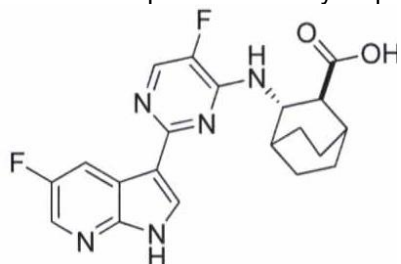


з утворенням сполуки формули



ii) зняття захисної тозильної групи з утворенням сполуки формули 1070.

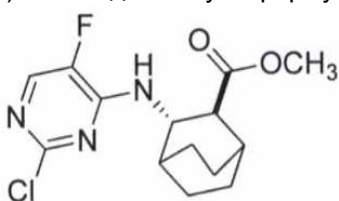
10 6. Спосіб отримання сполуки формули 1070



1070

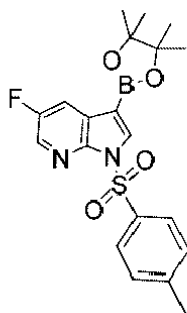
або її фармацевтично прийнятної солі, що включає стадії:

i) взаємодії сполуки формули

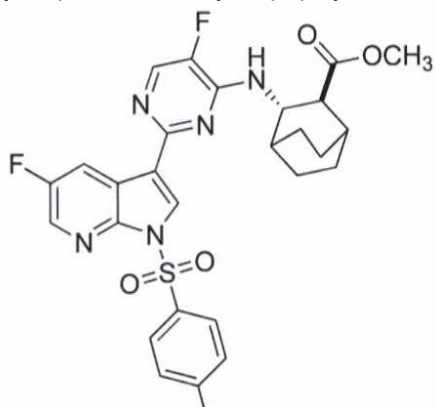


15

зі сполукою формули

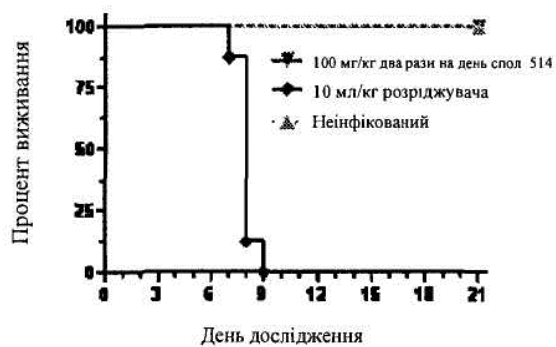


з утворенням сполуки формули



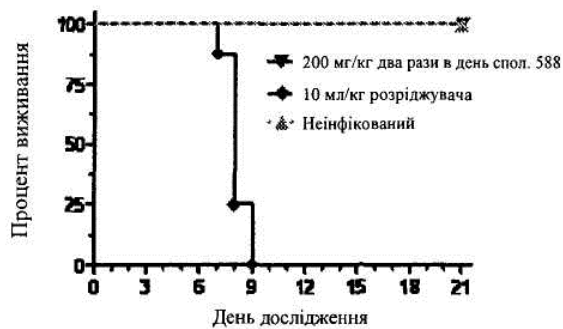
ii) зняття захисної тозильної групи з утворенням сполуки формули 1070.

Профілактична модель



Фіг. 1

Терапевтична модель



Фіг. 2

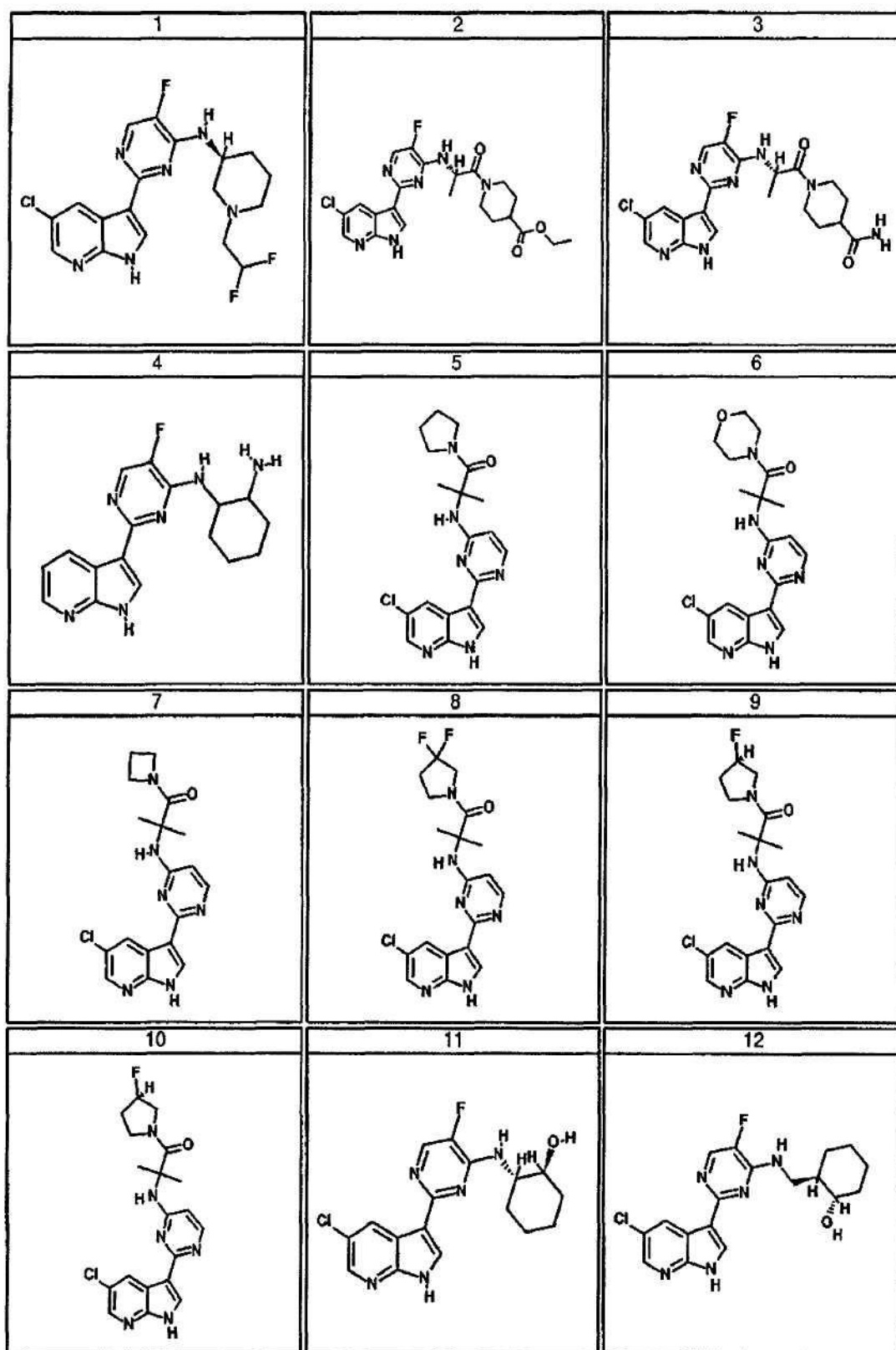


Fig. 3

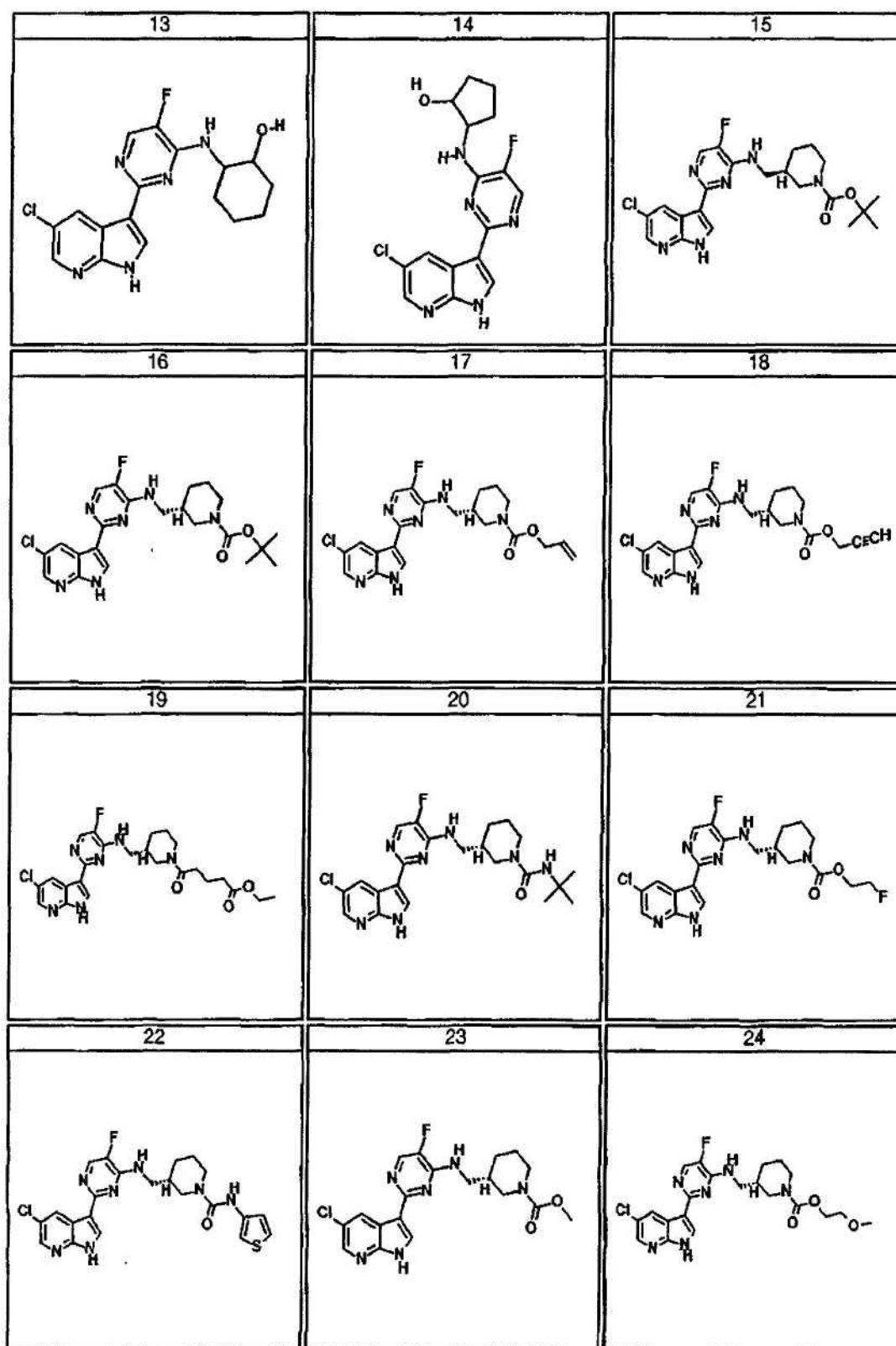
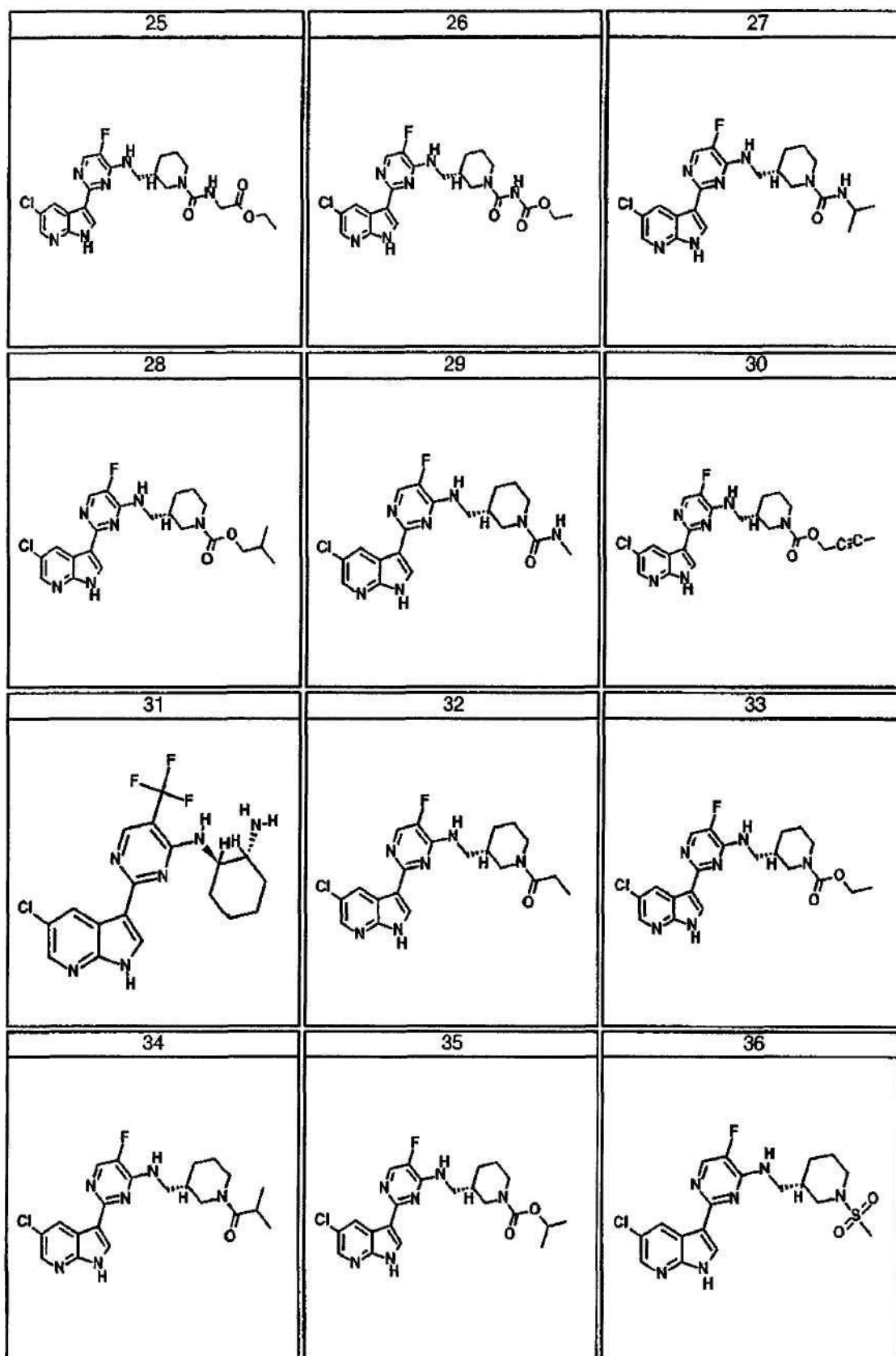


Fig. 3



Фиг. 3

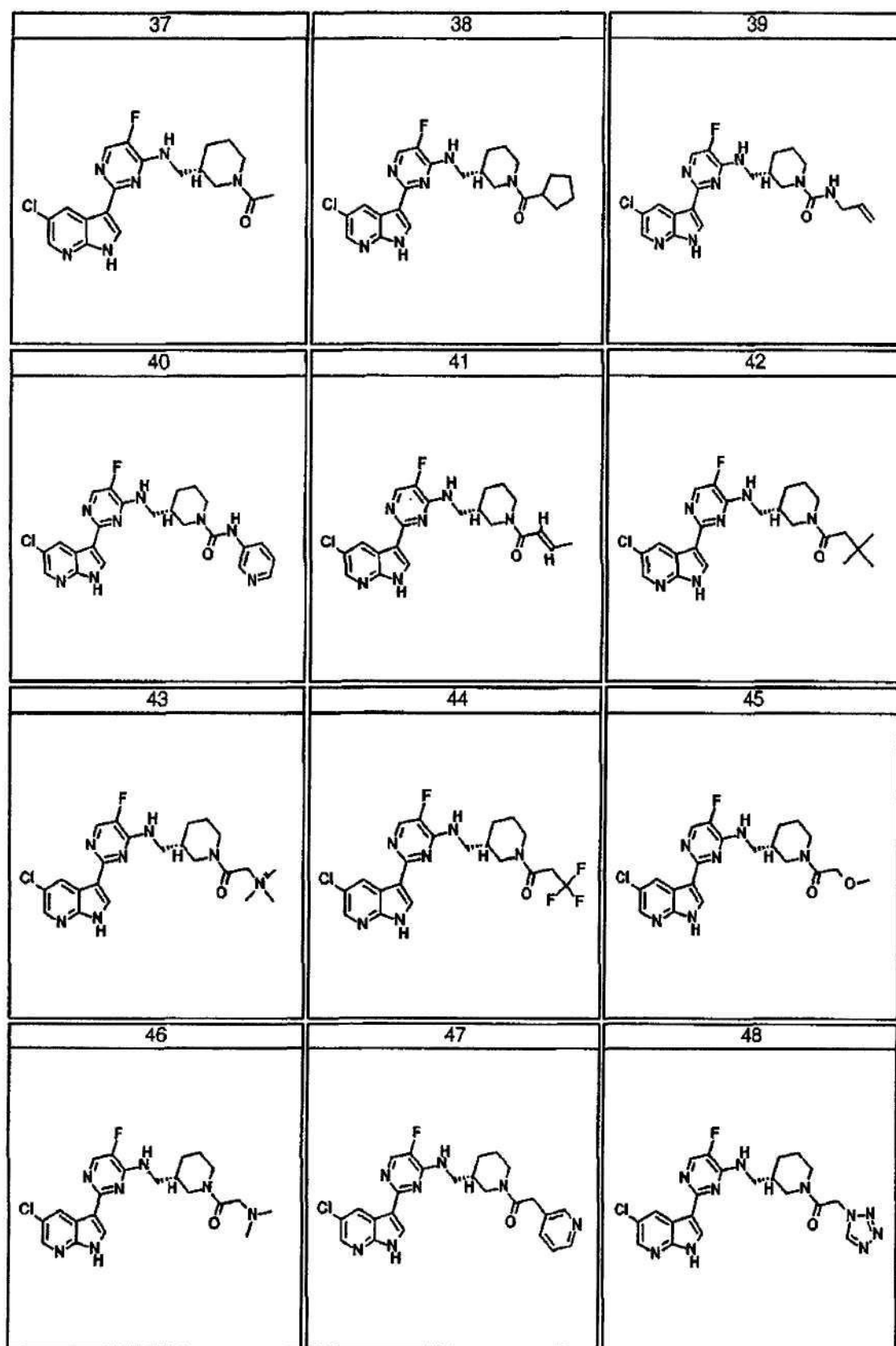


Fig. 3

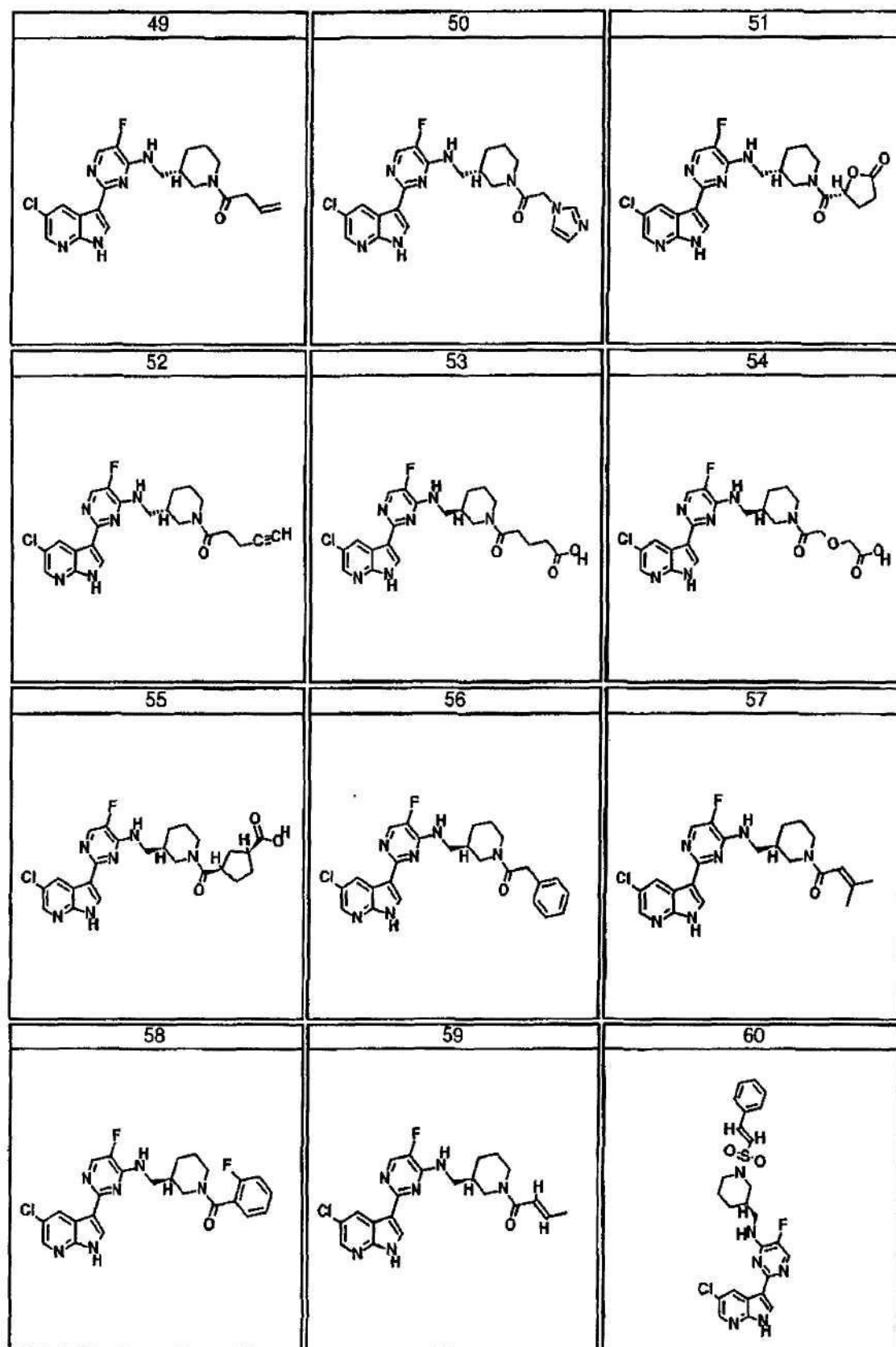


Fig. 3

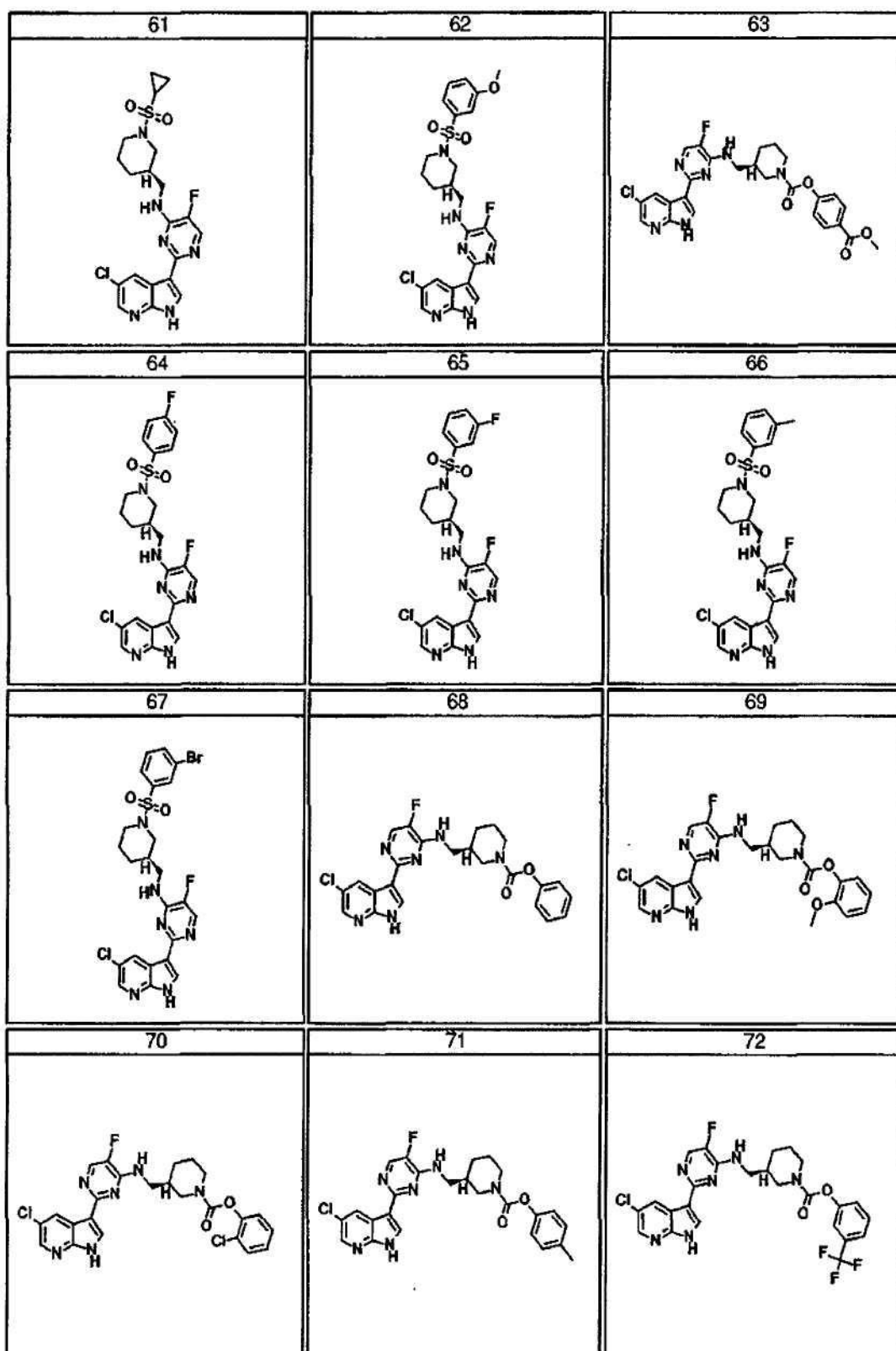


Fig. 3

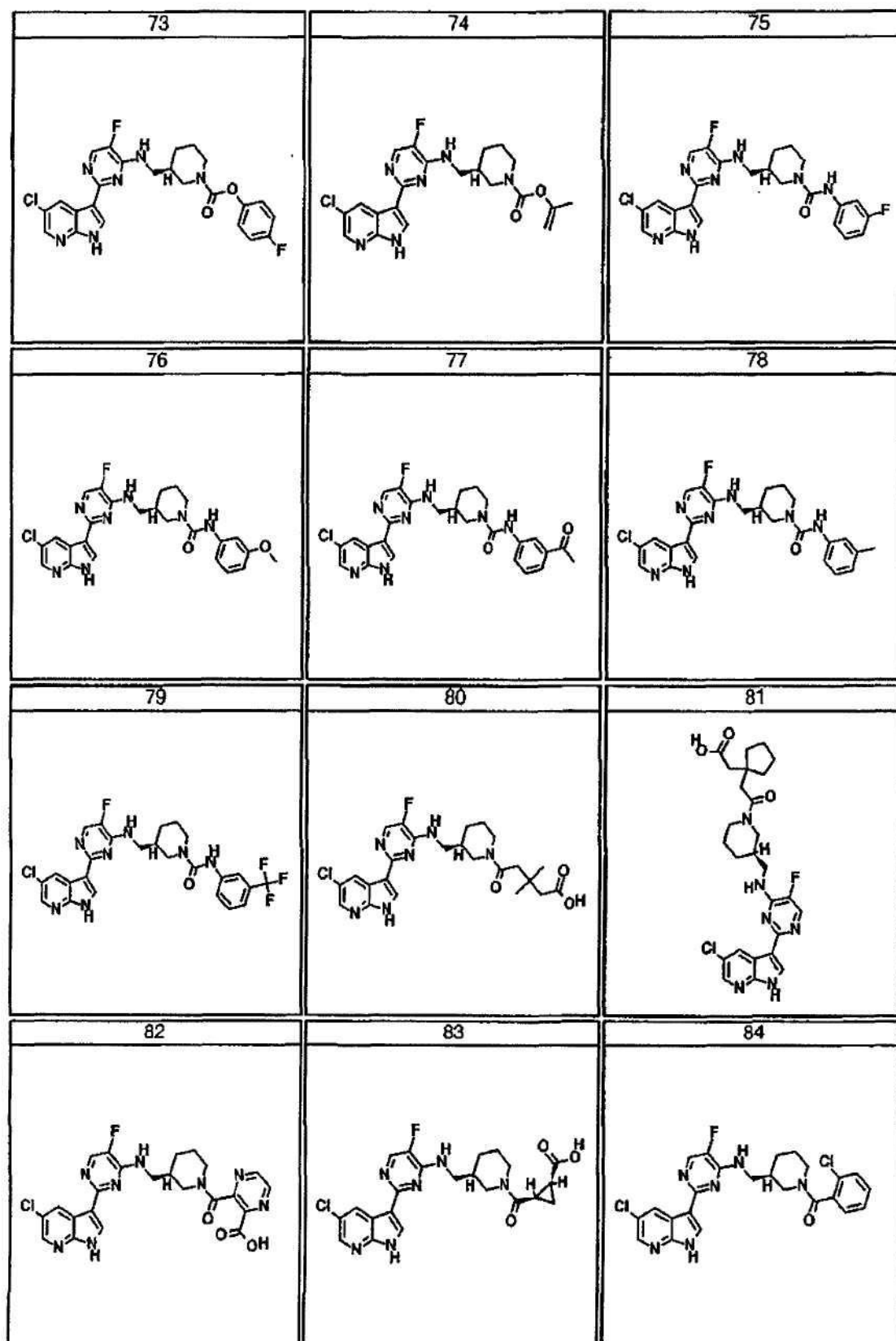
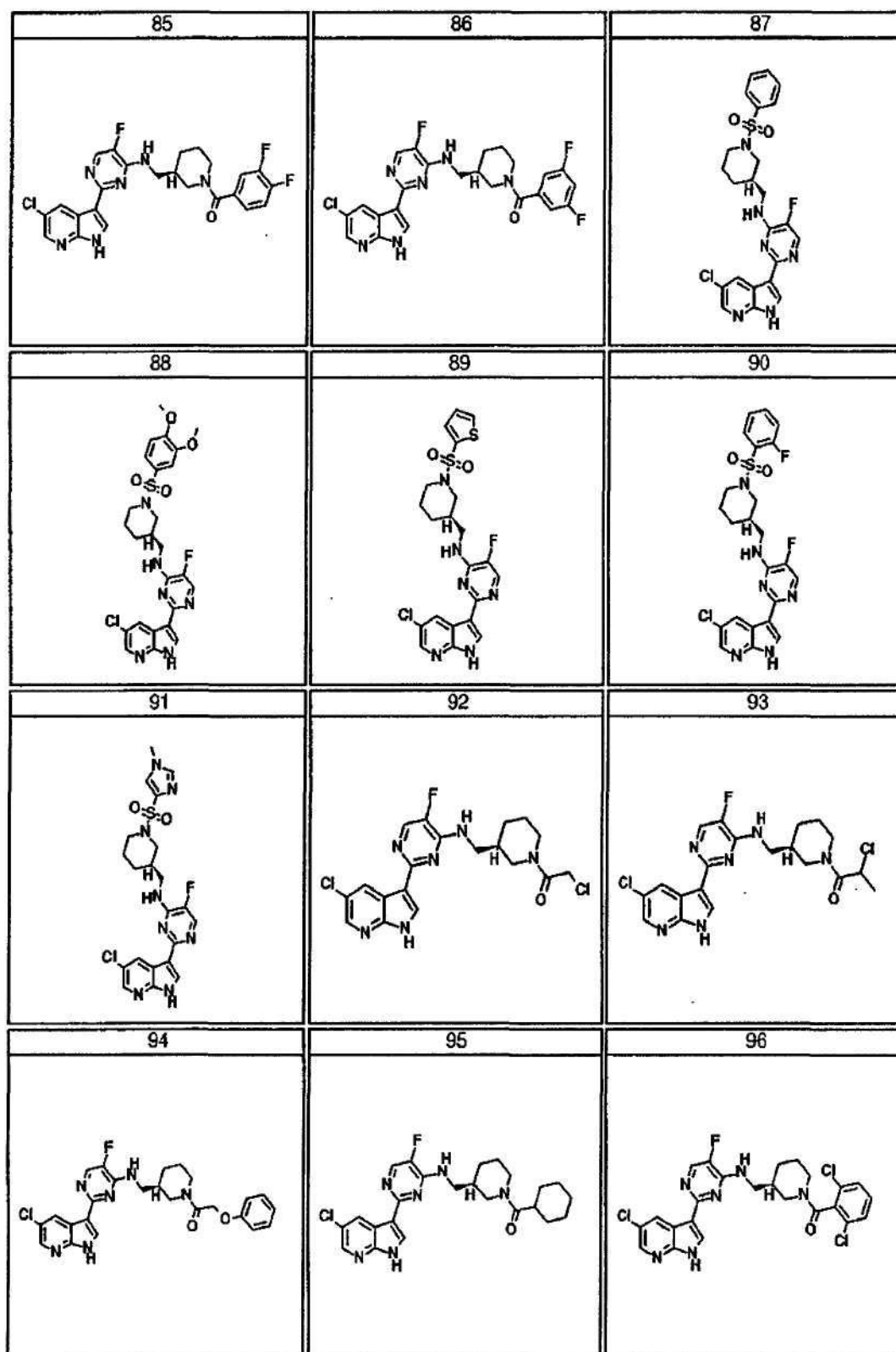


Fig. 3



Фиг. 3

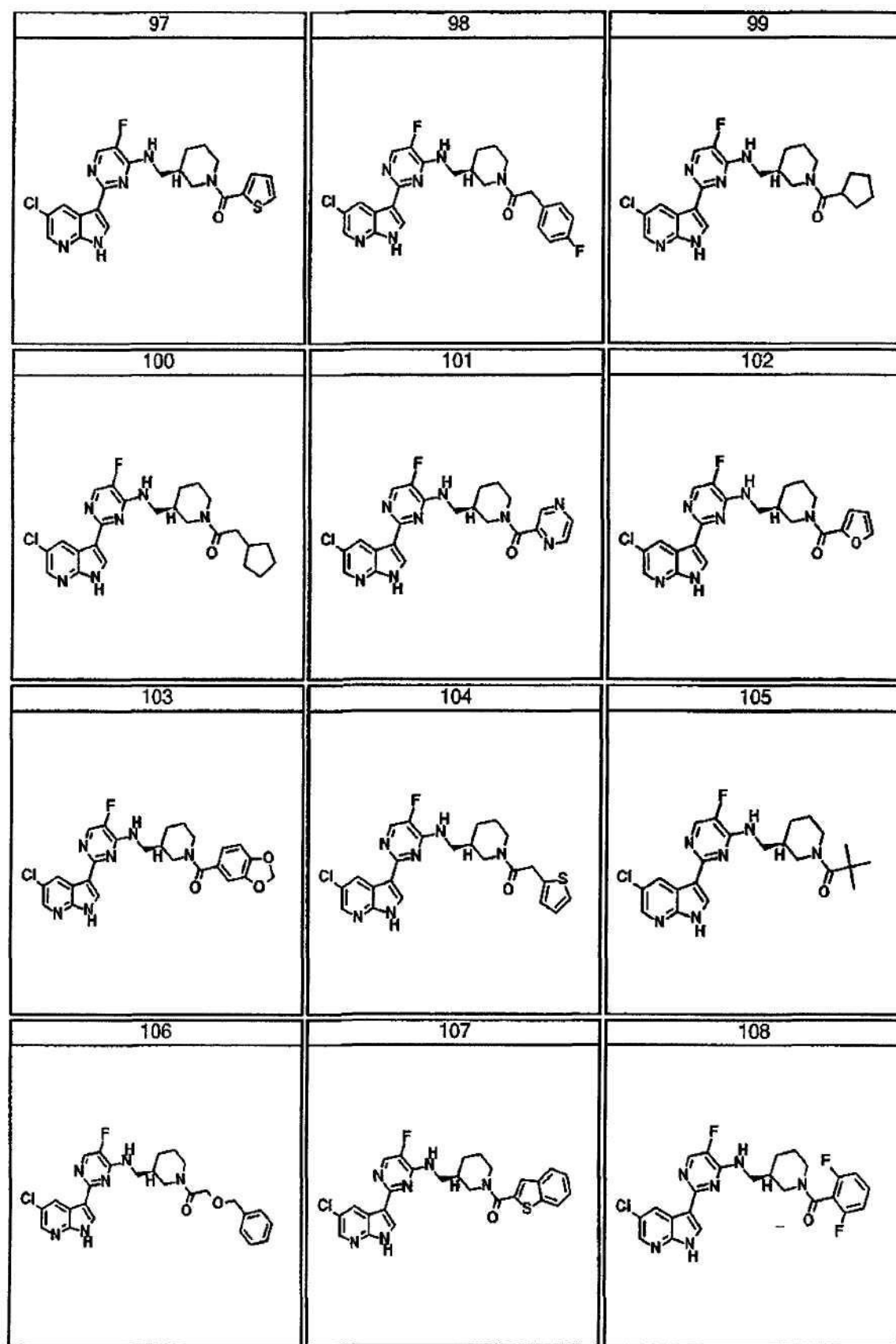


Fig. 3

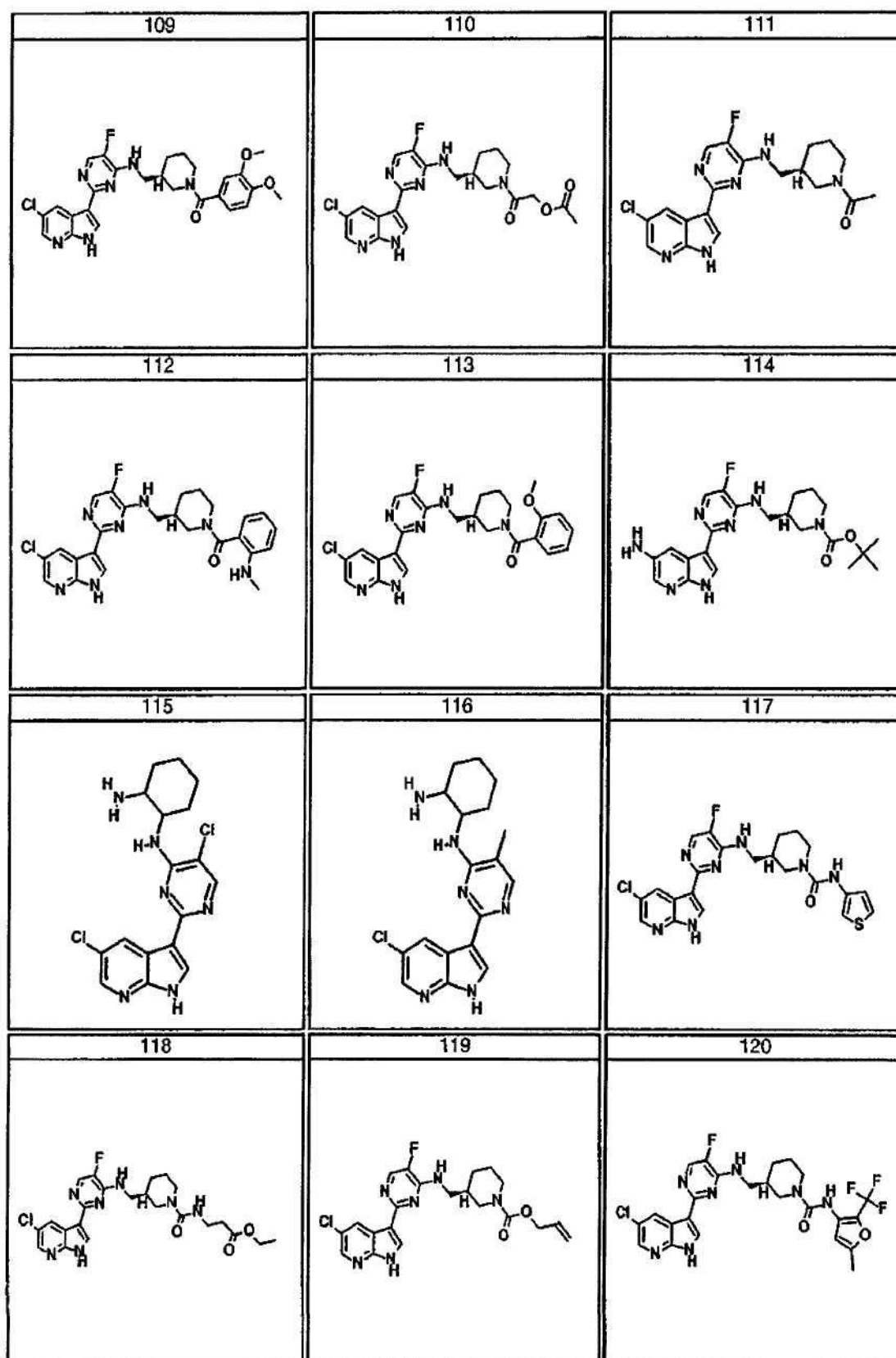


Fig. 3

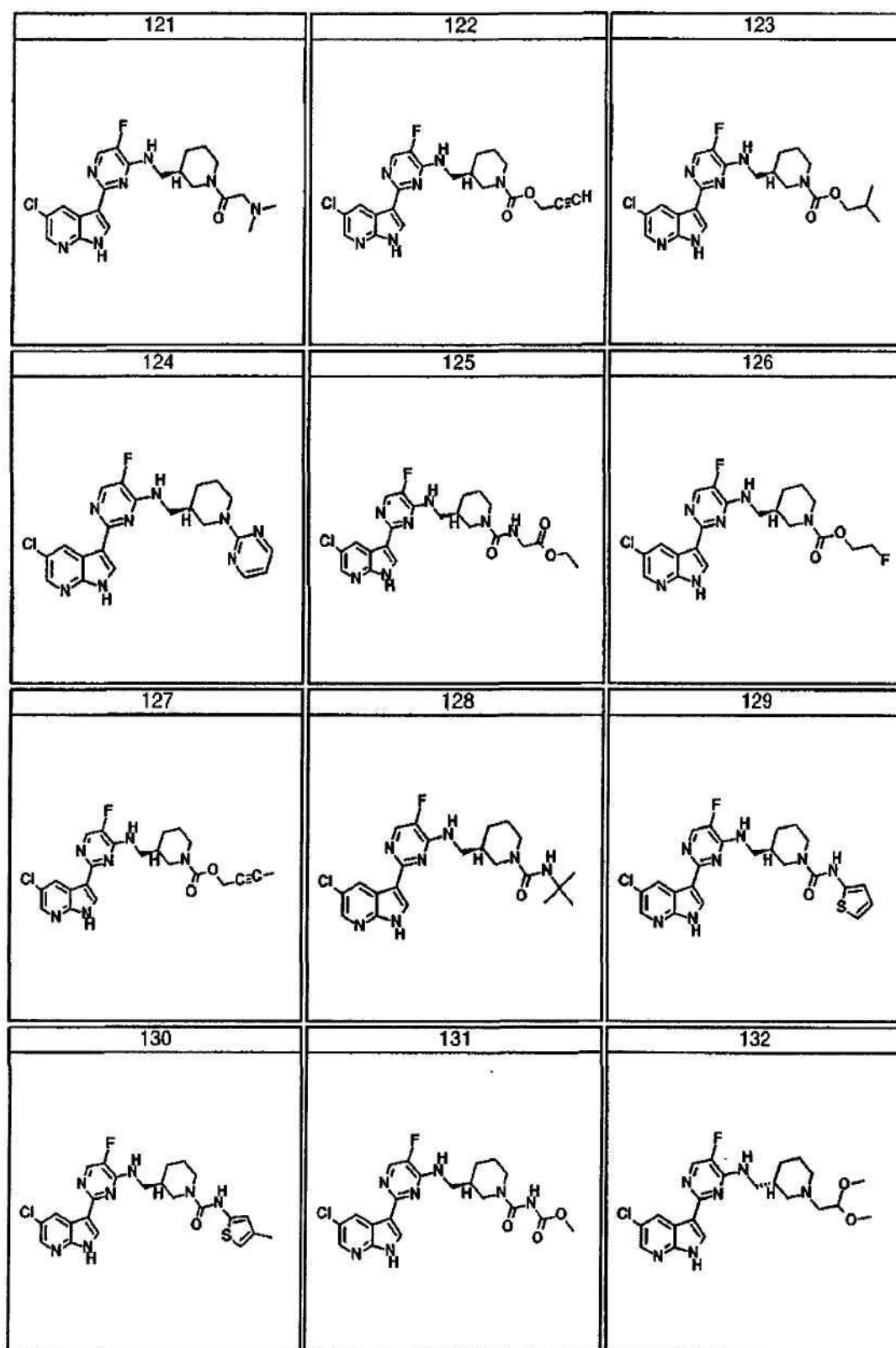


Fig. 3

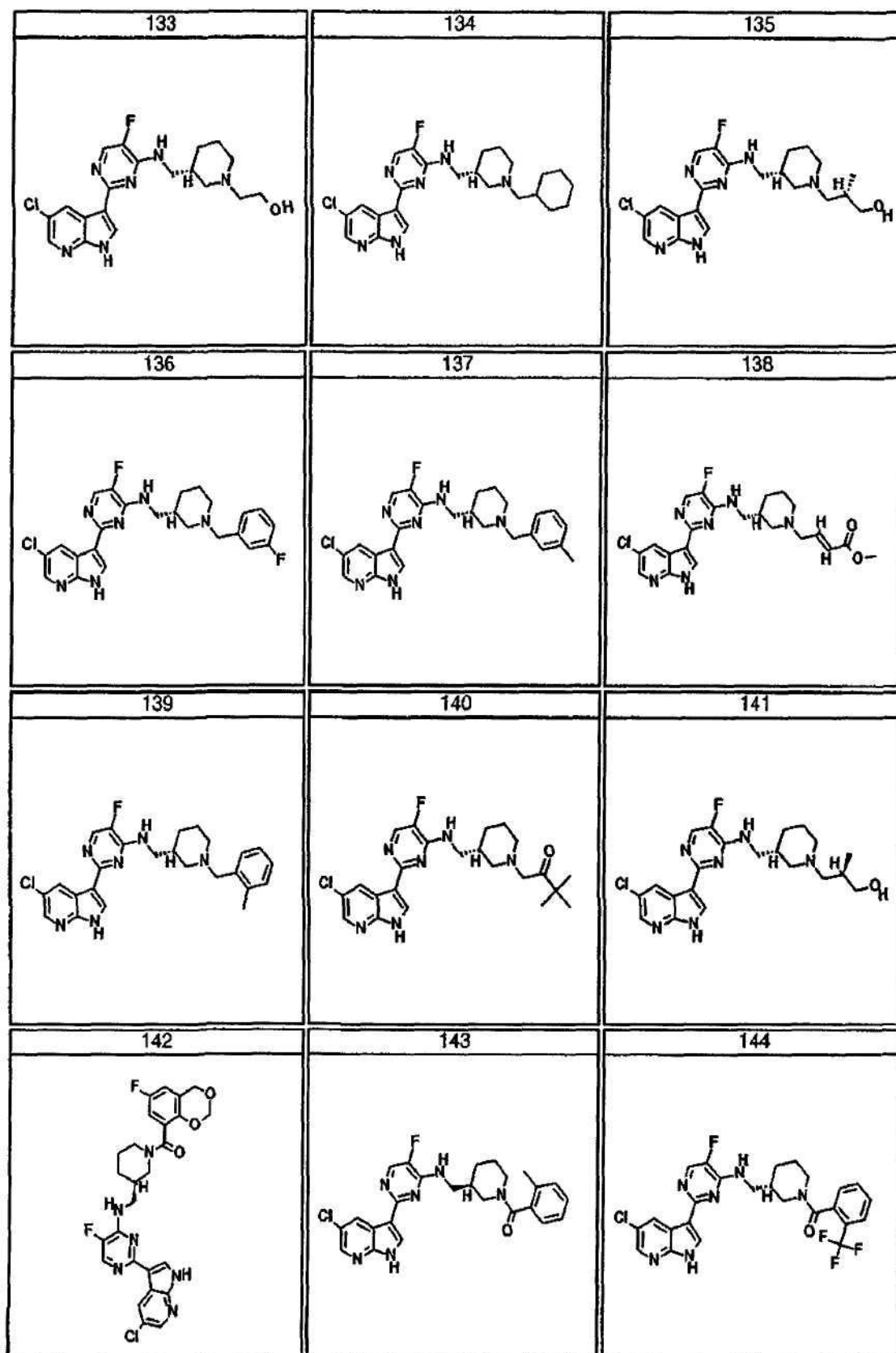


Fig. 3

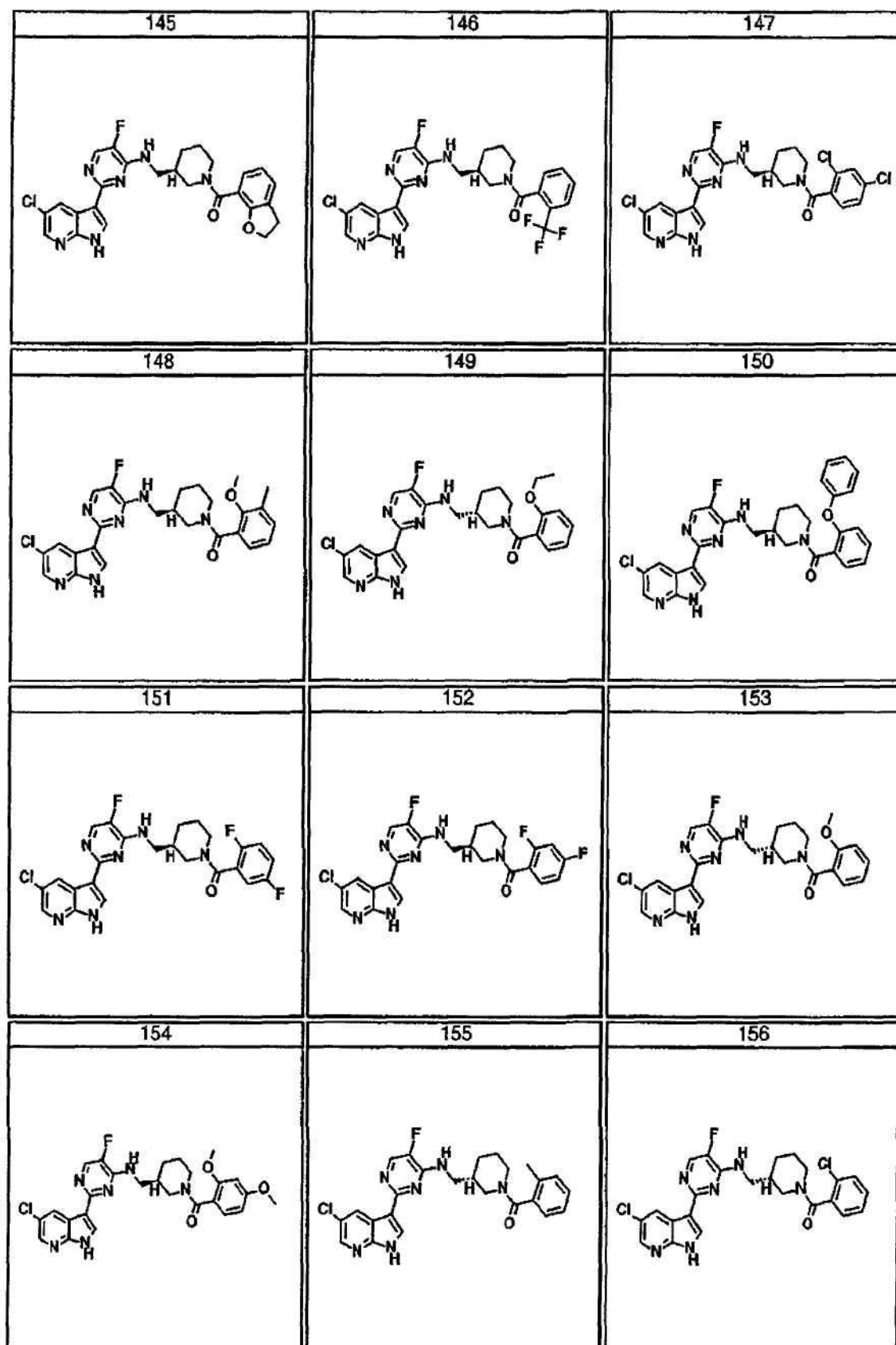


Fig. 3

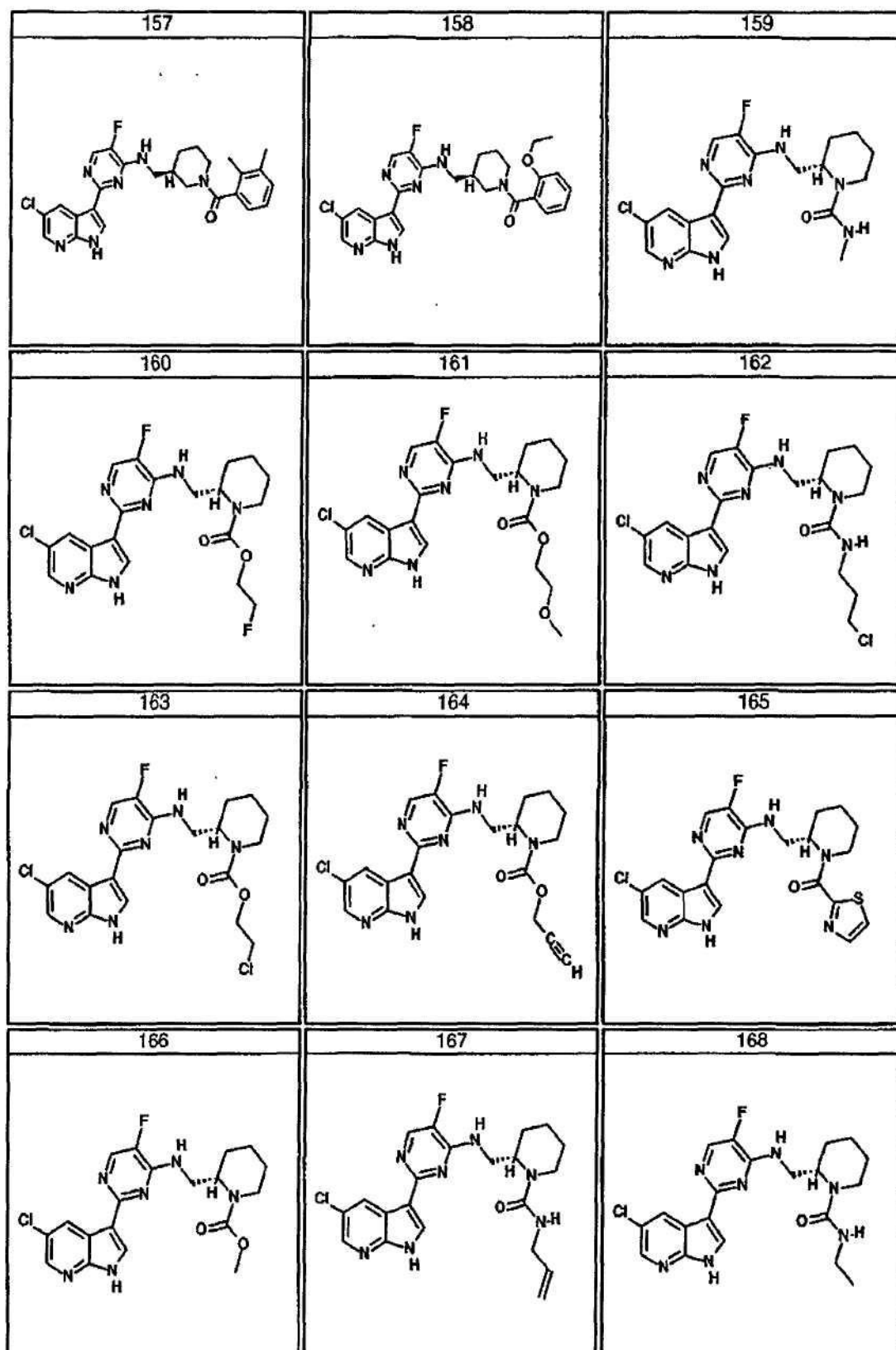


Fig. 3

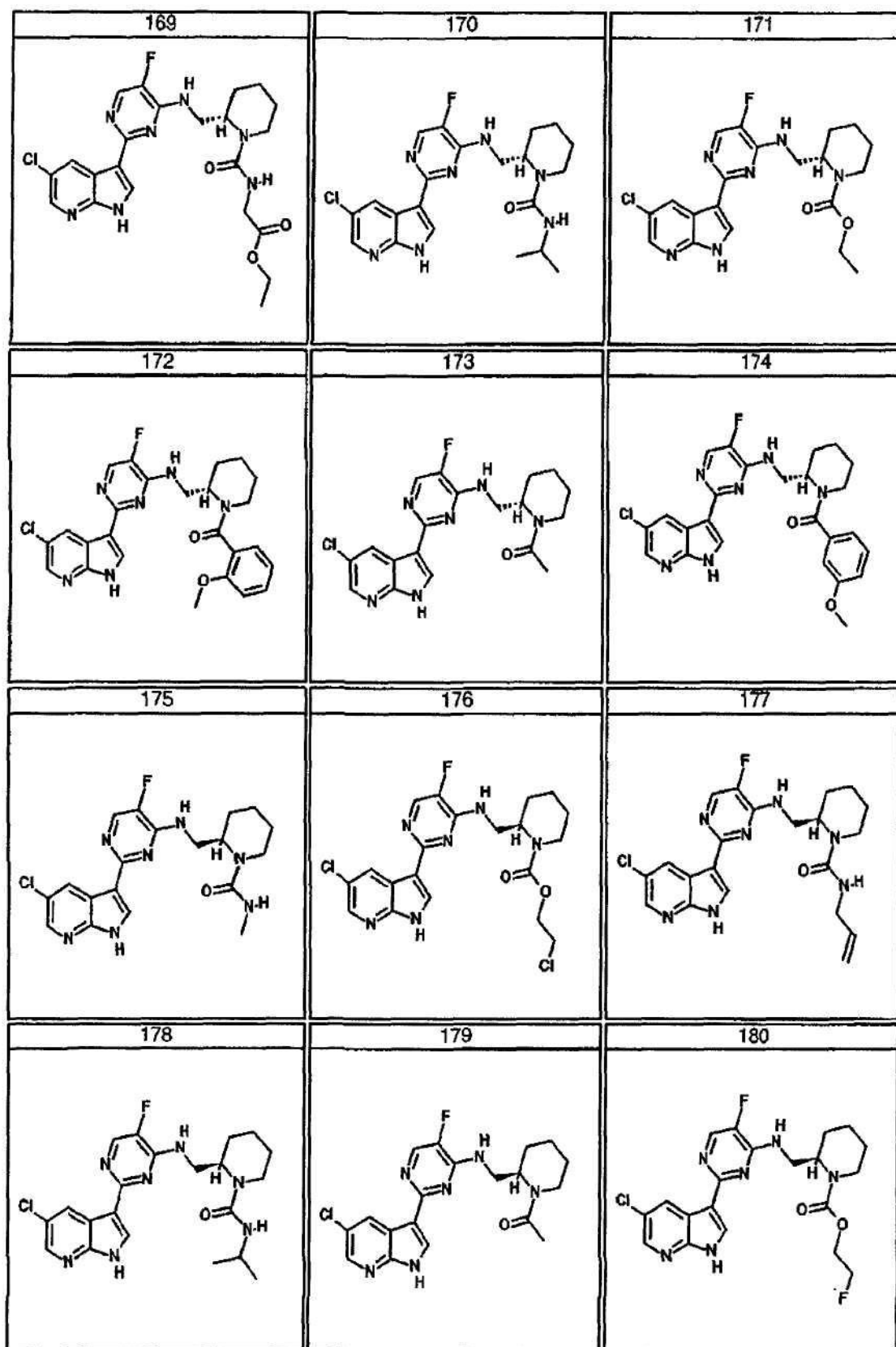


Fig. 3

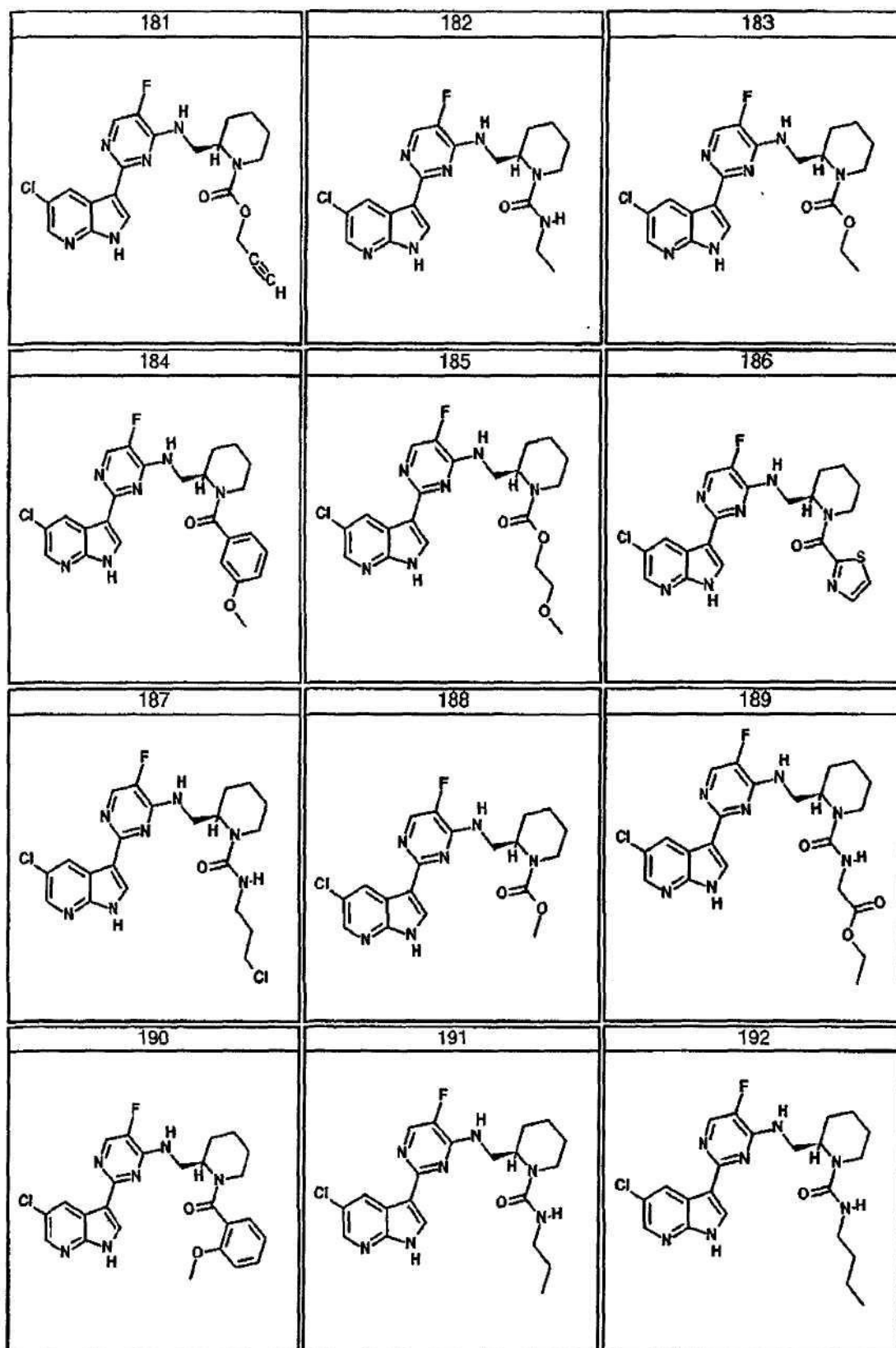


Fig. 3

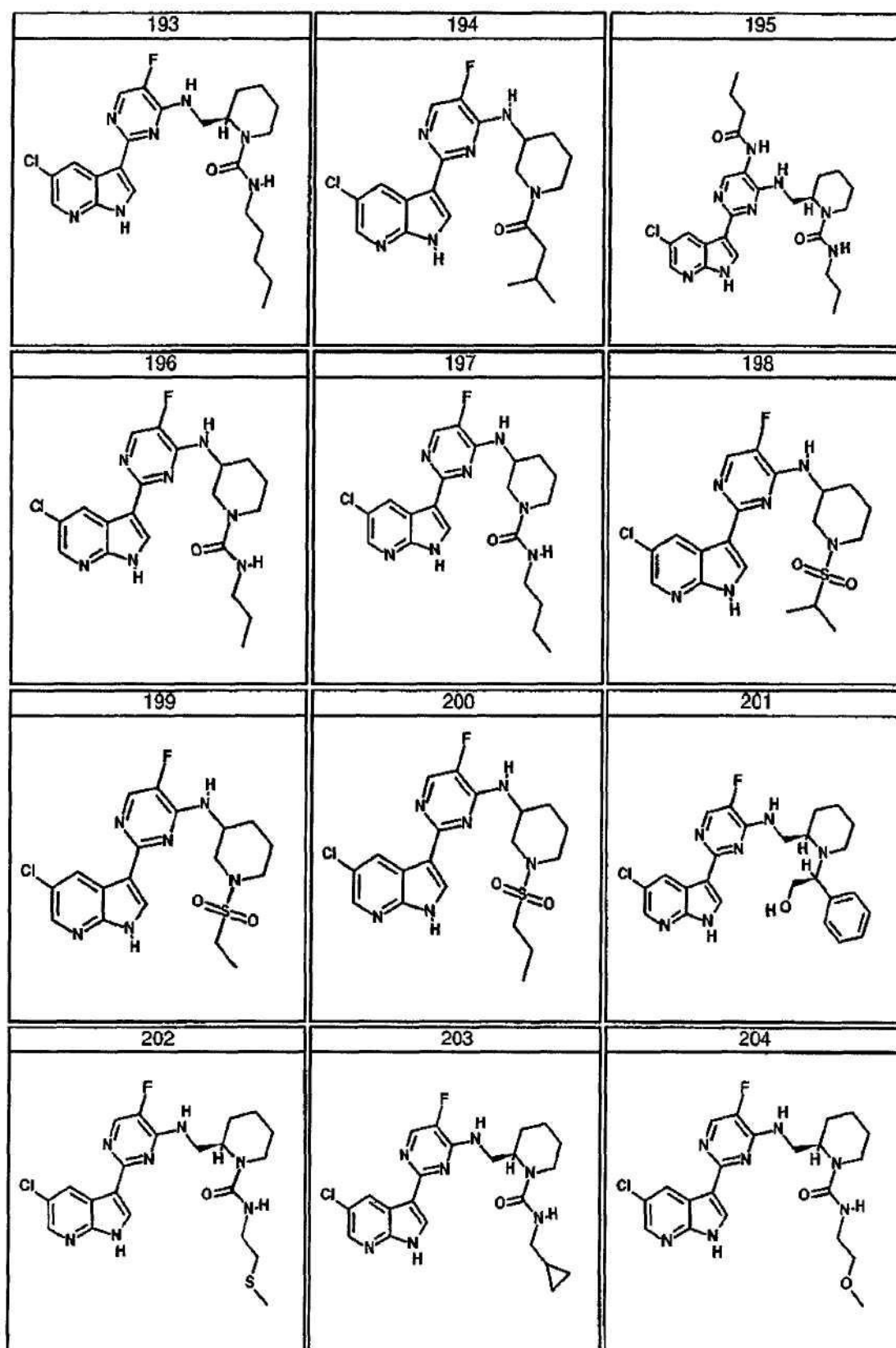


Fig. 3

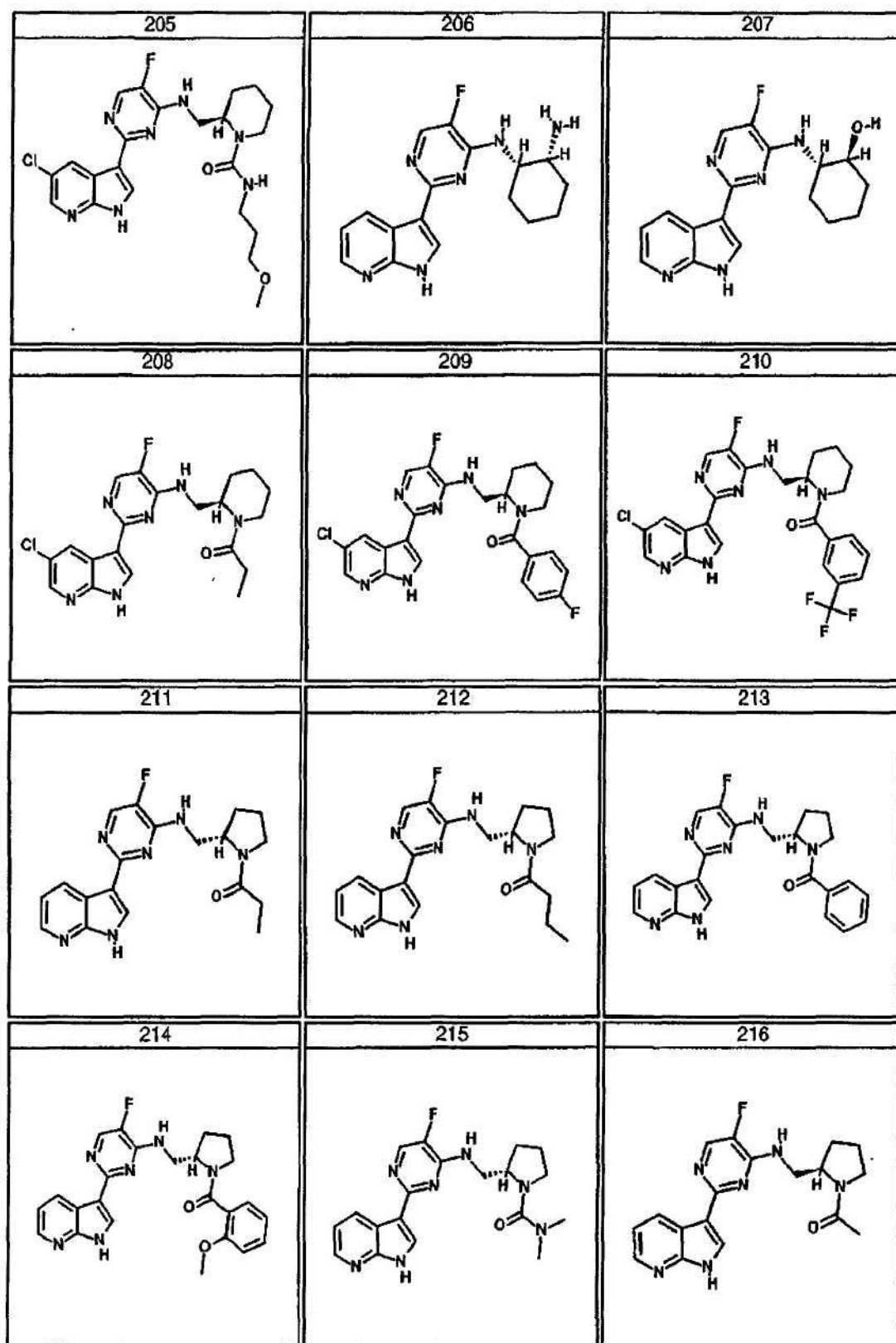


Fig. 3

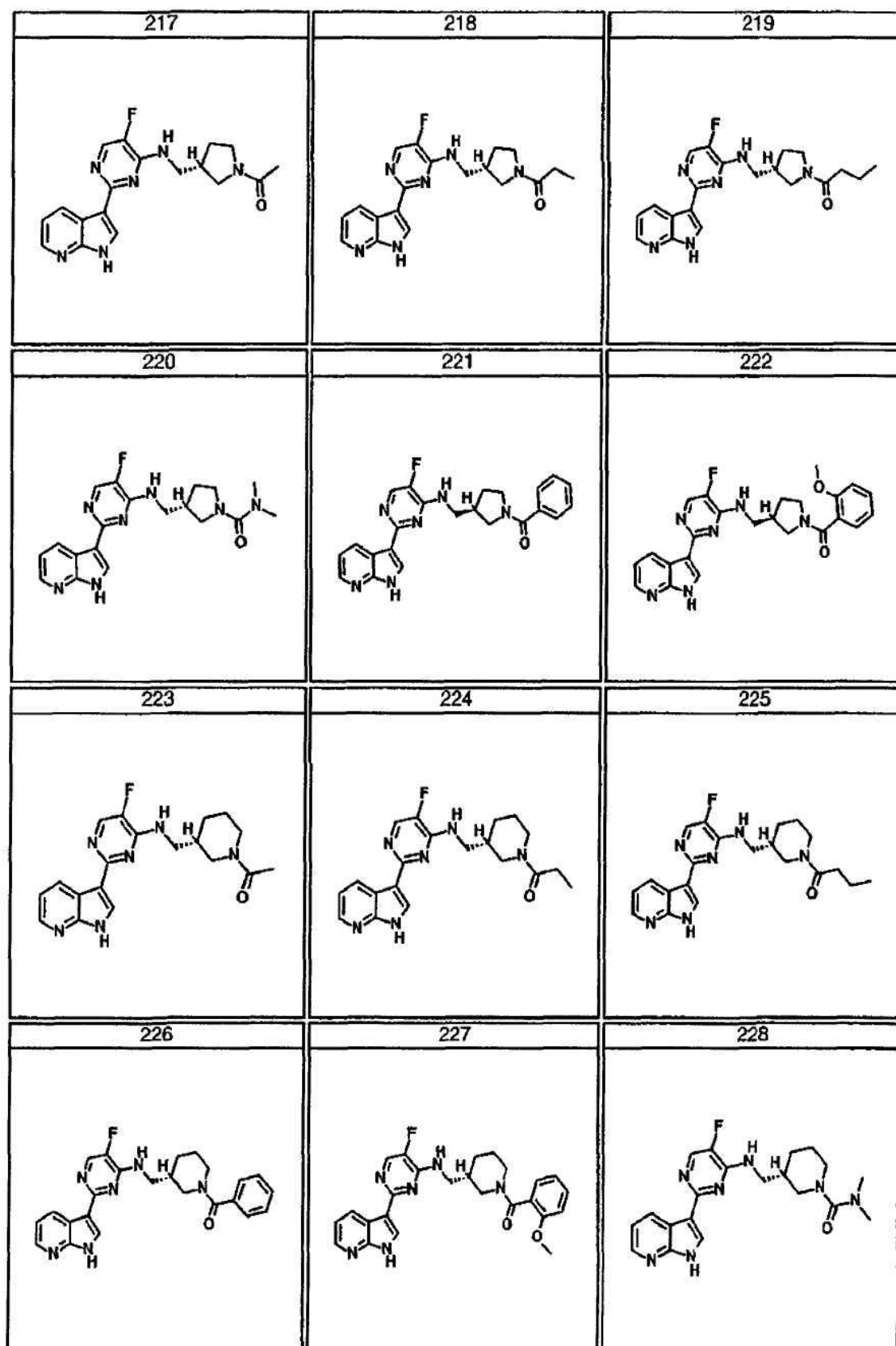


Fig. 3

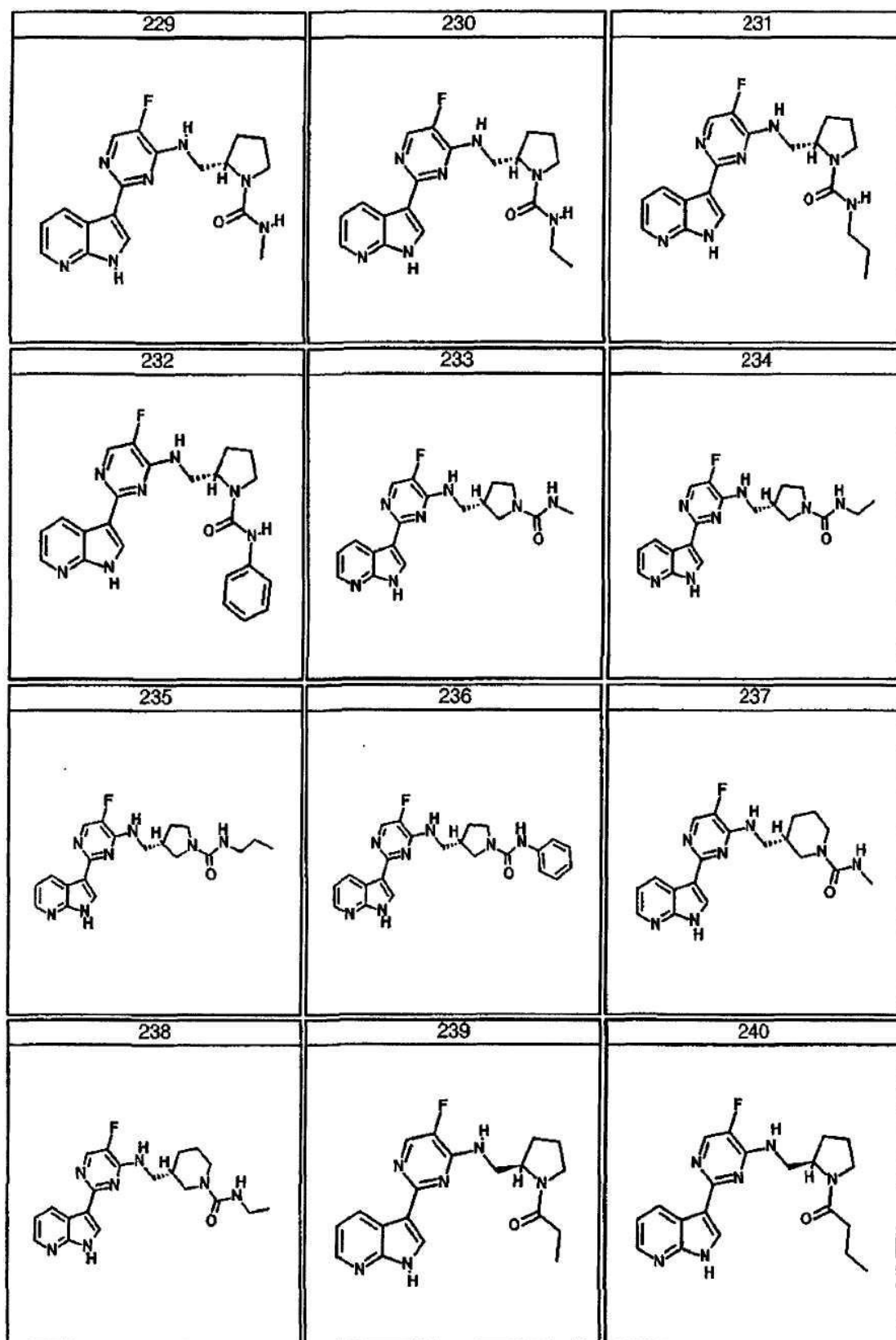


Fig. 3

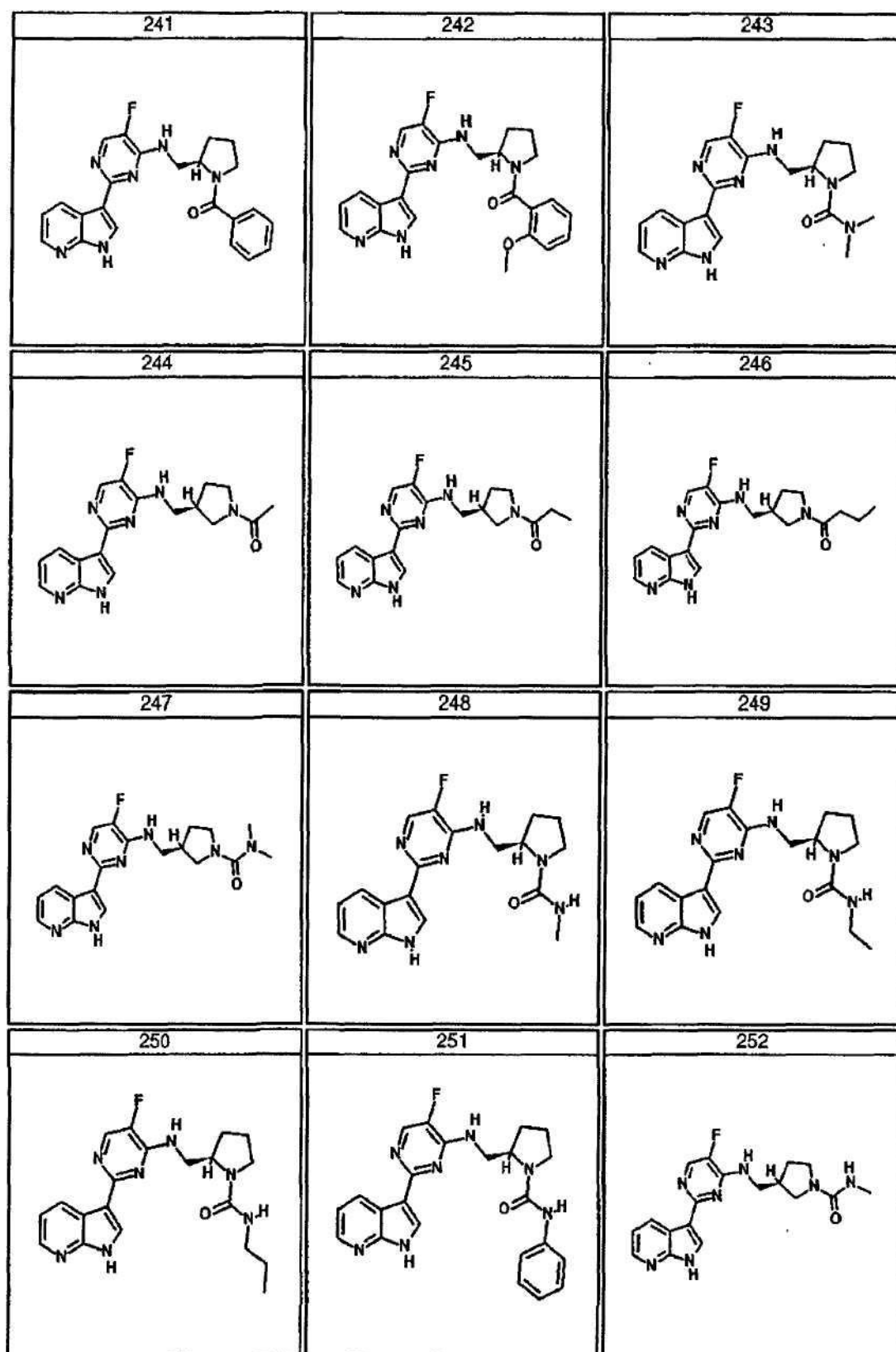


Fig. 3

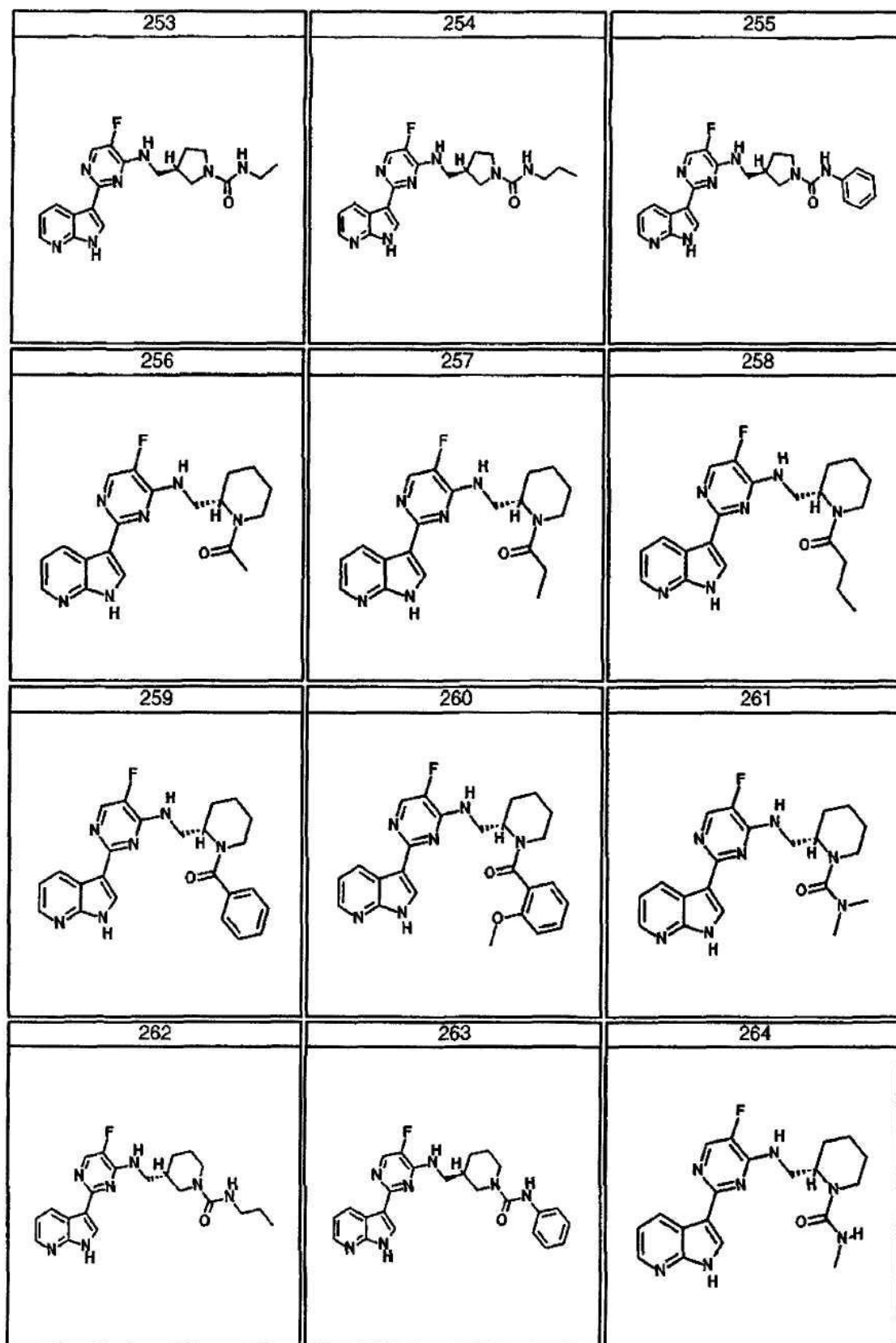


Fig. 3

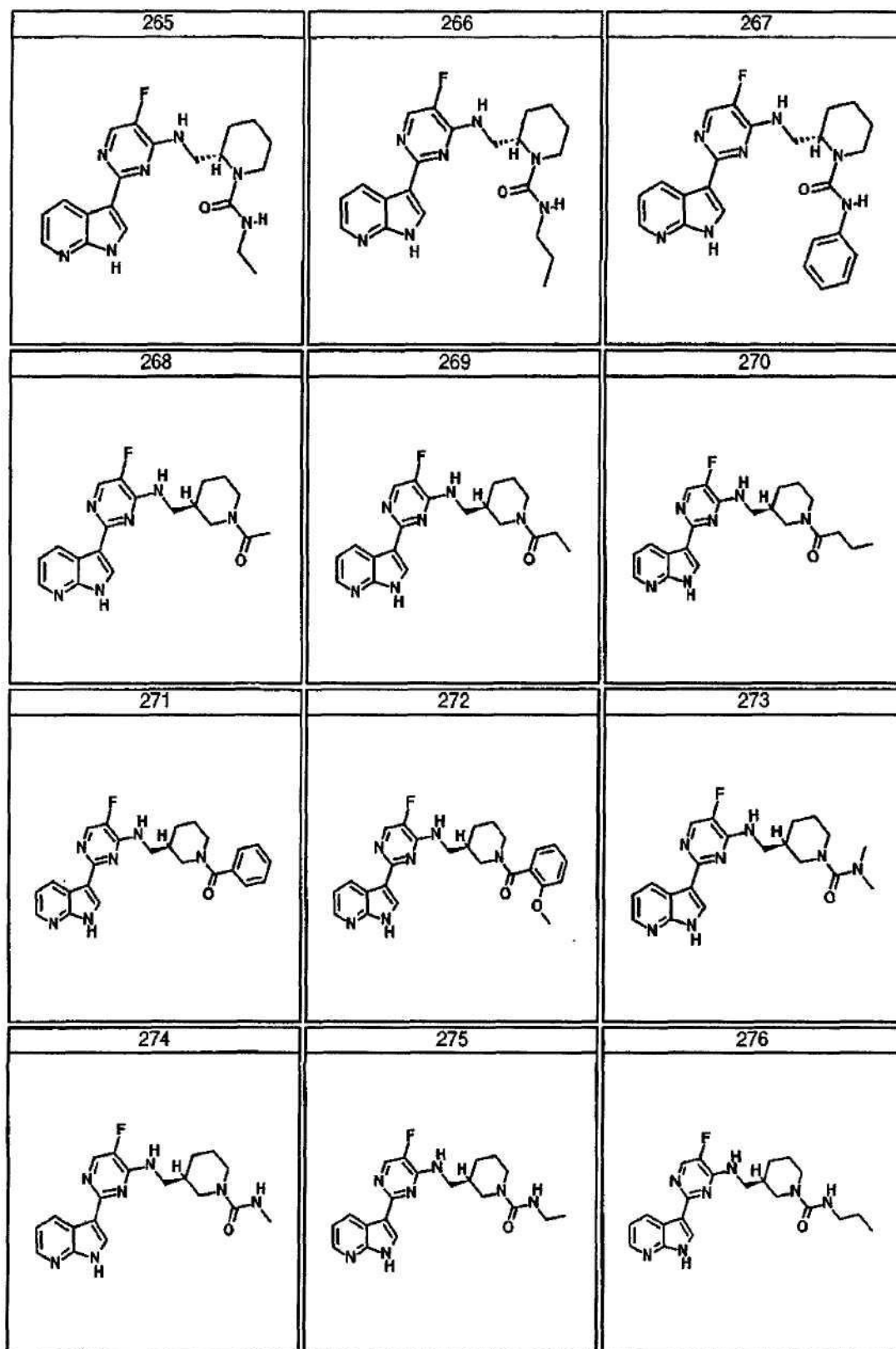


Fig. 3

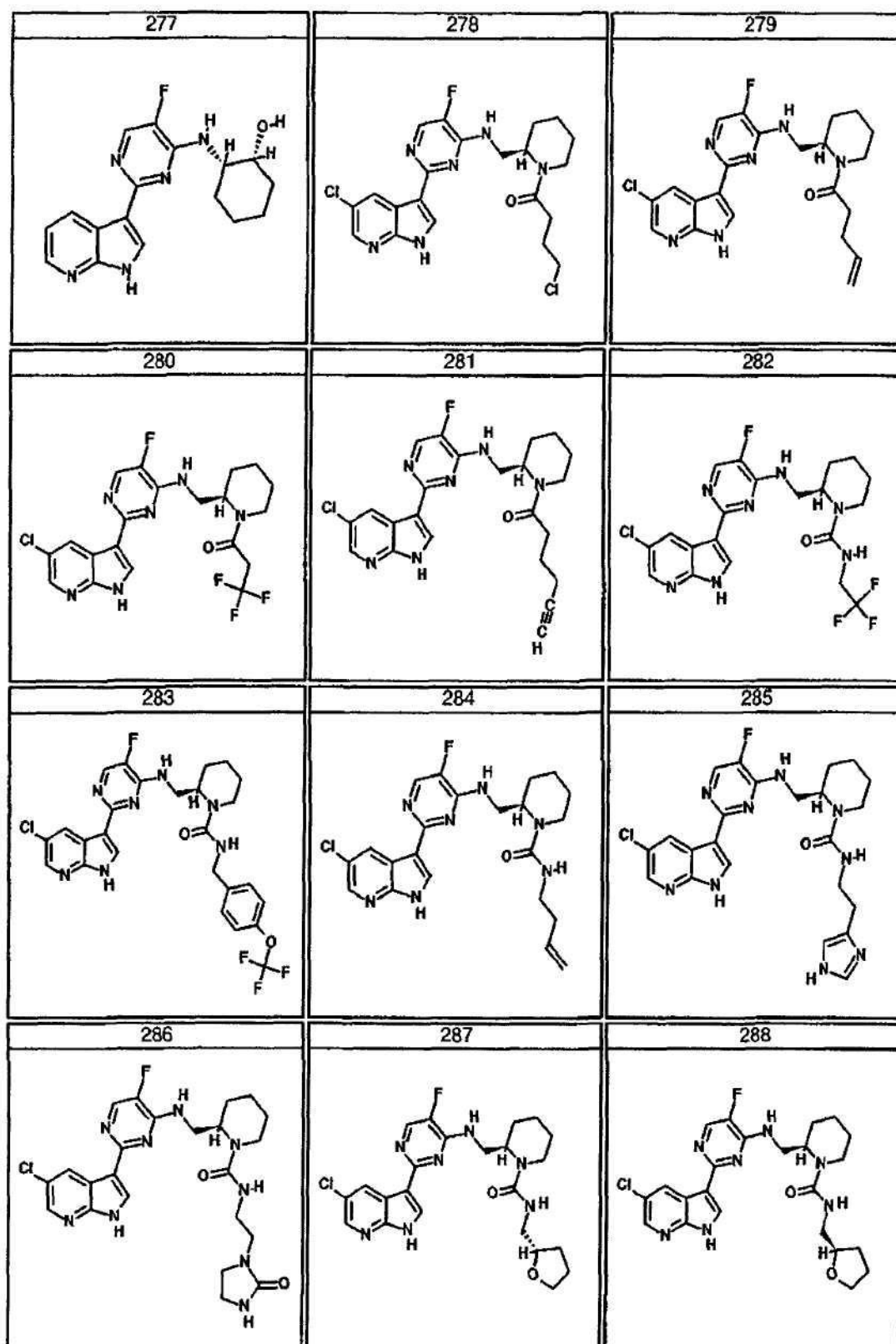


Fig. 3

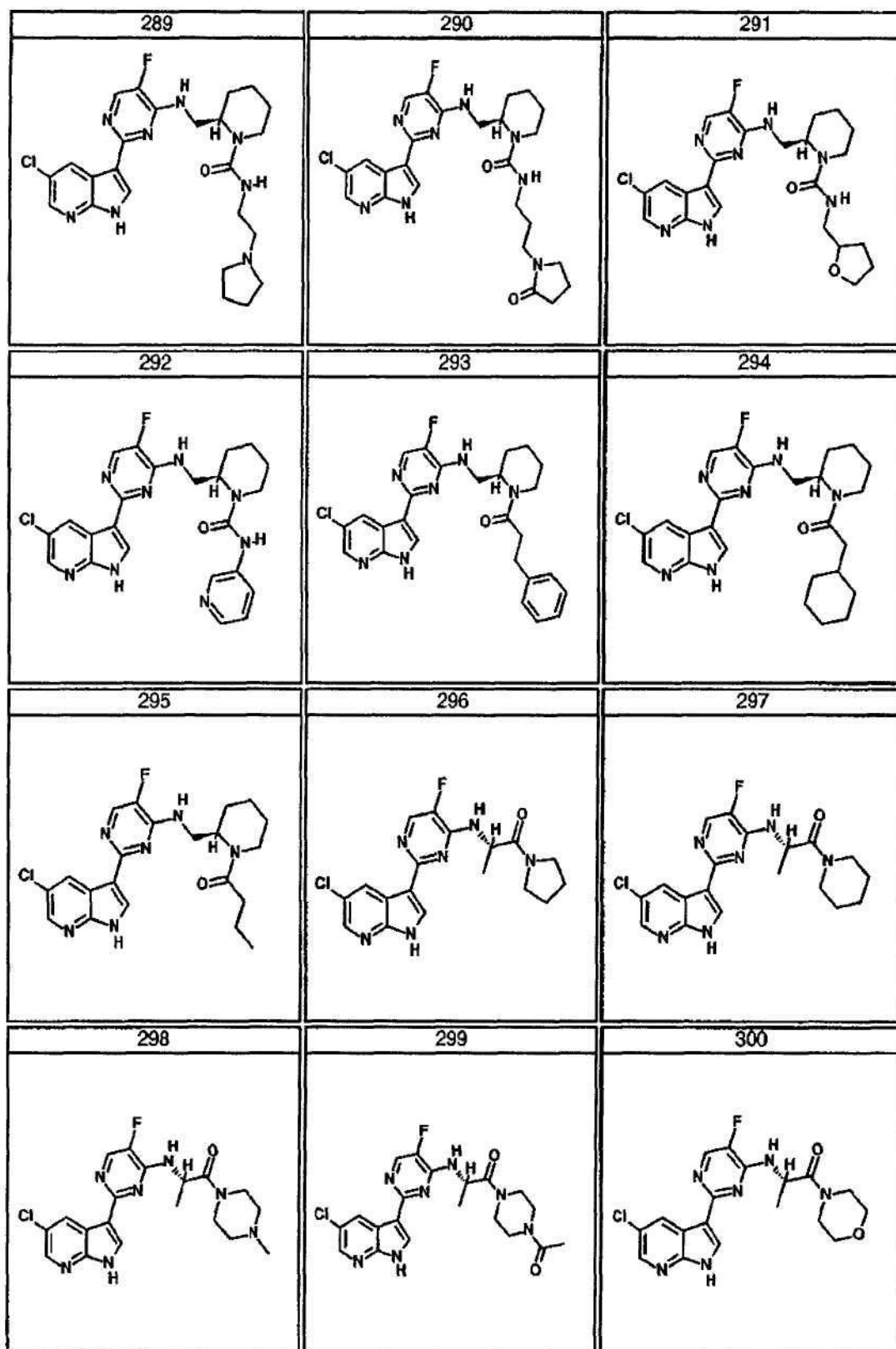


Fig. 3

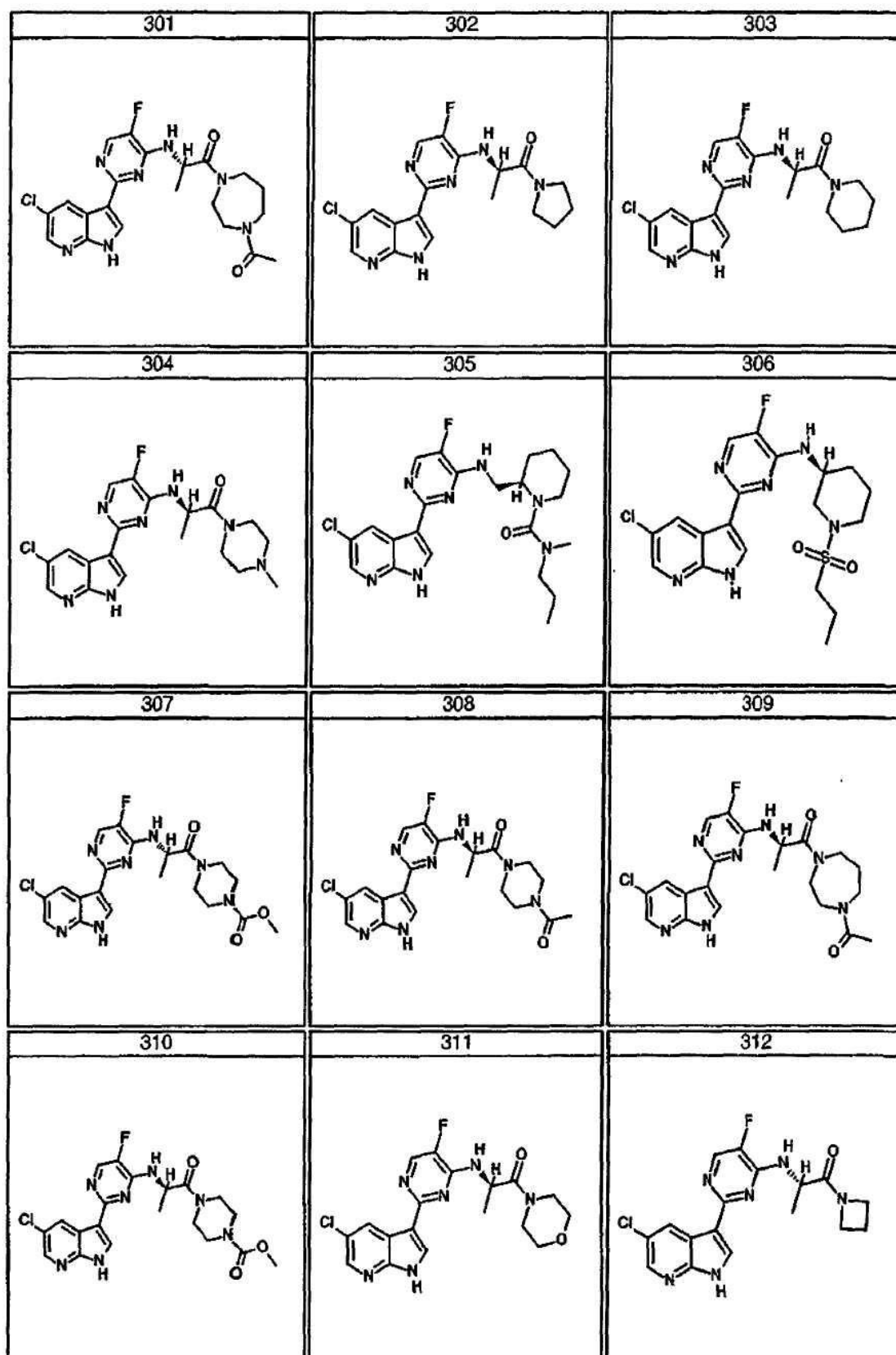
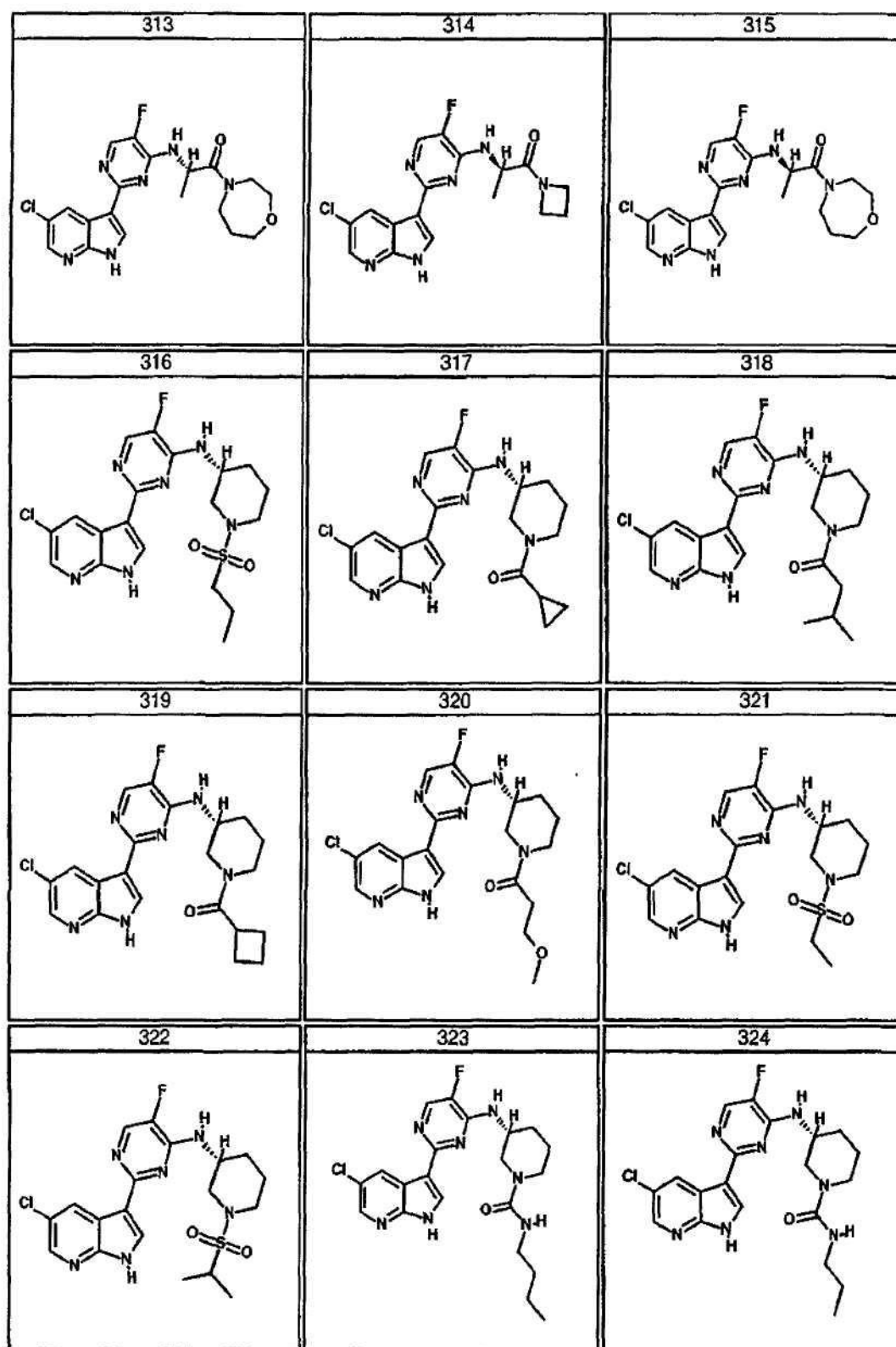


Fig. 3



Фиг. 3

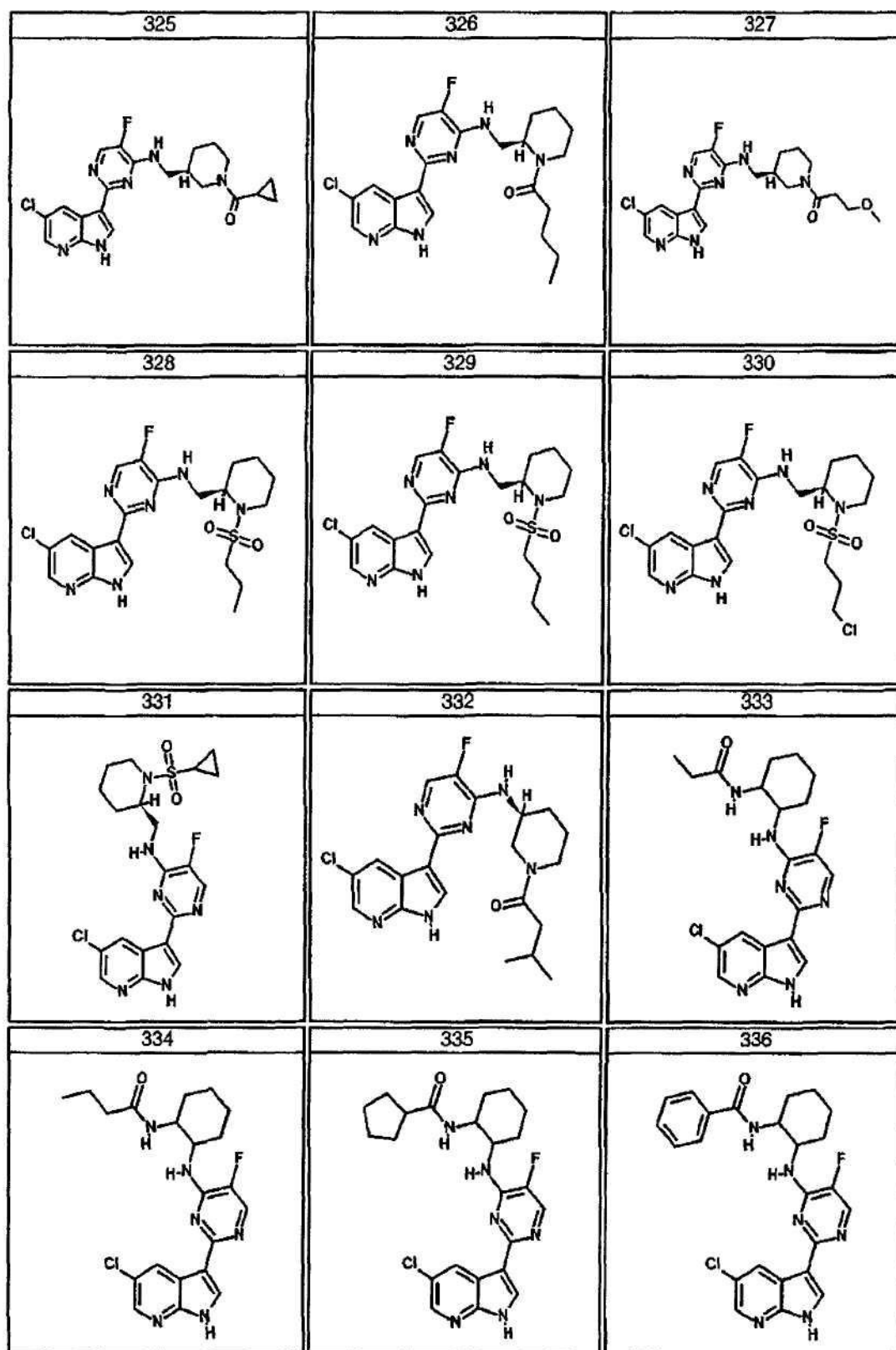


Fig. 3

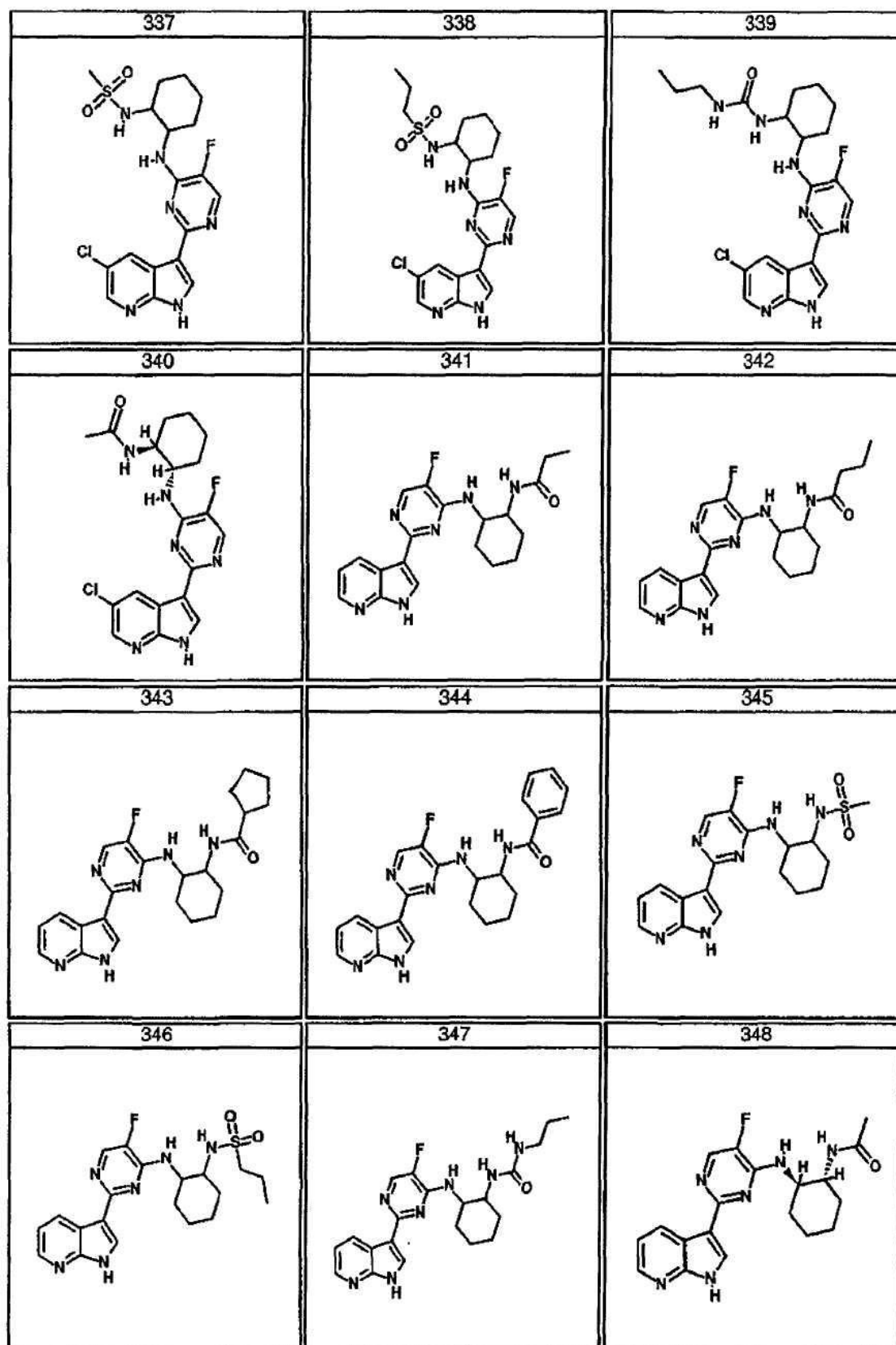


Fig. 3

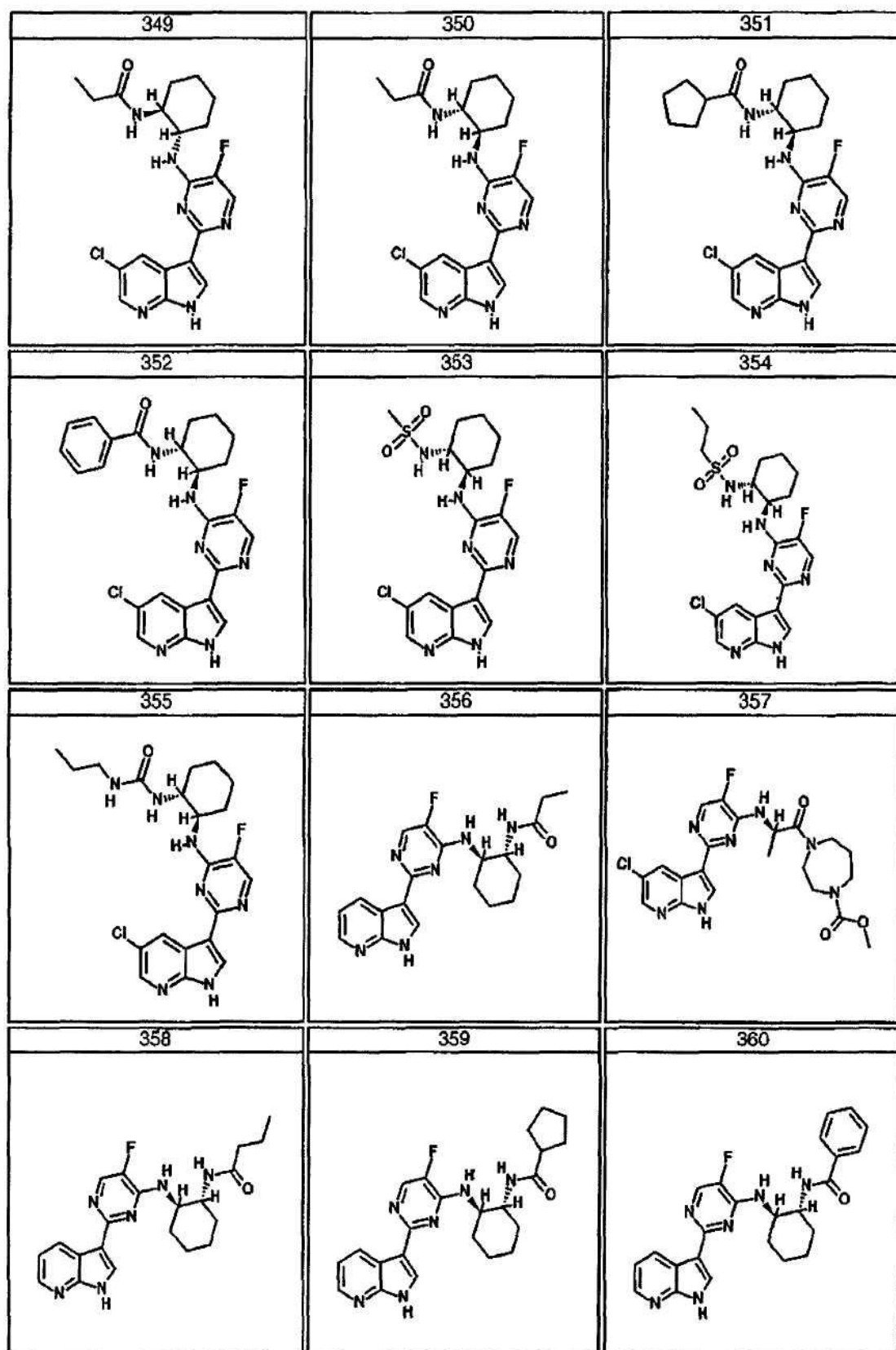


Fig. 3

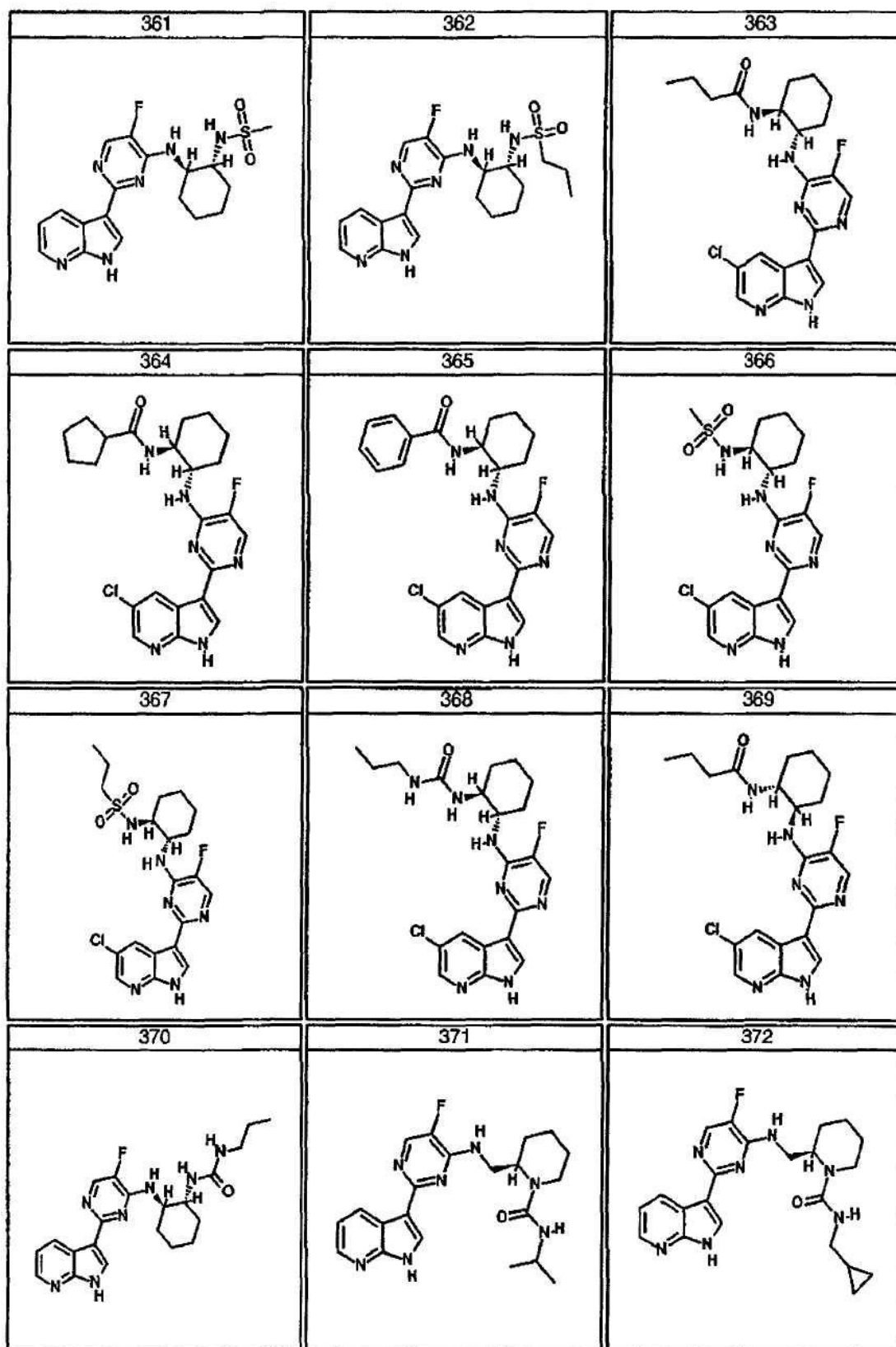


Fig. 3

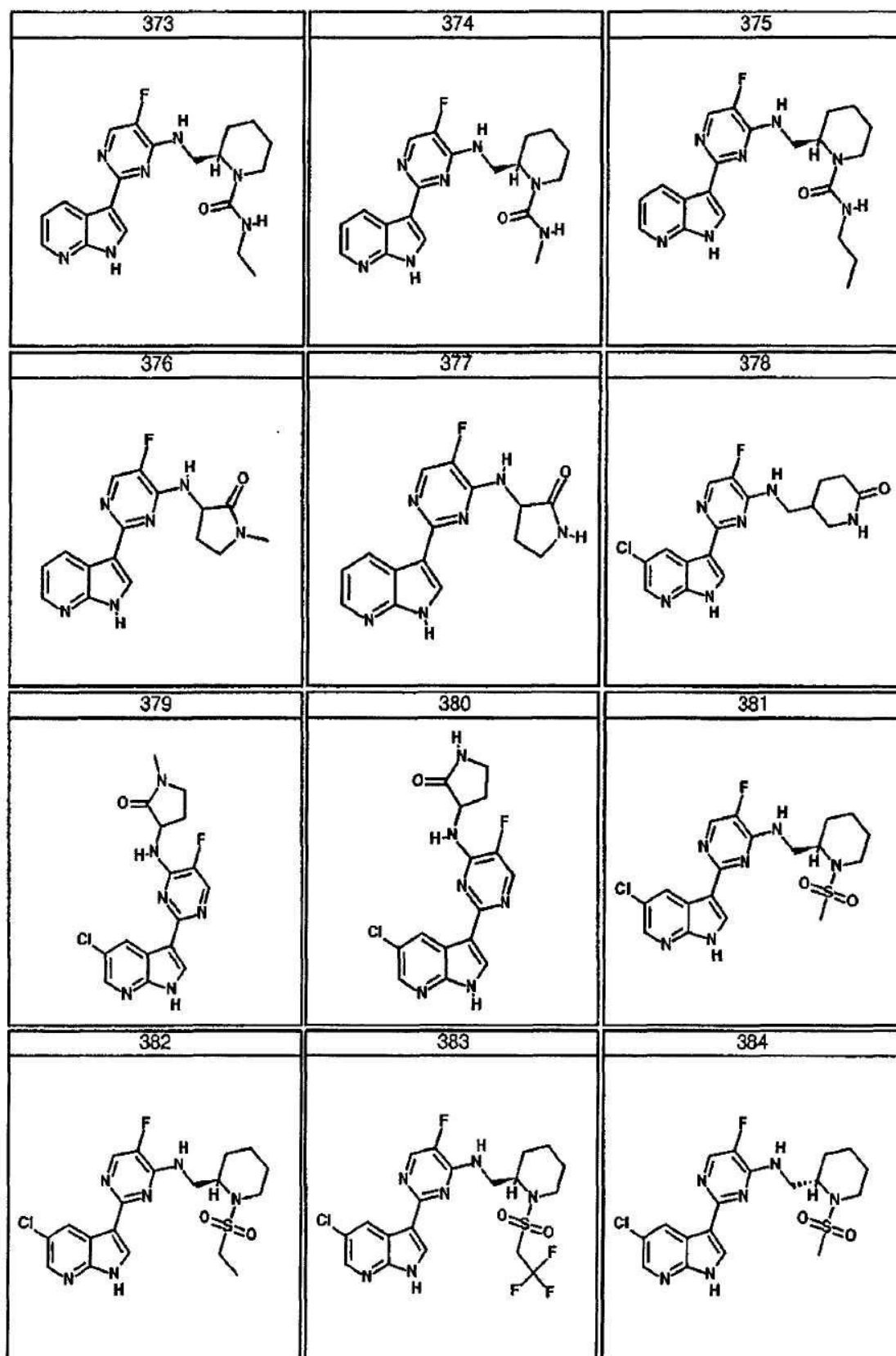


Fig. 3

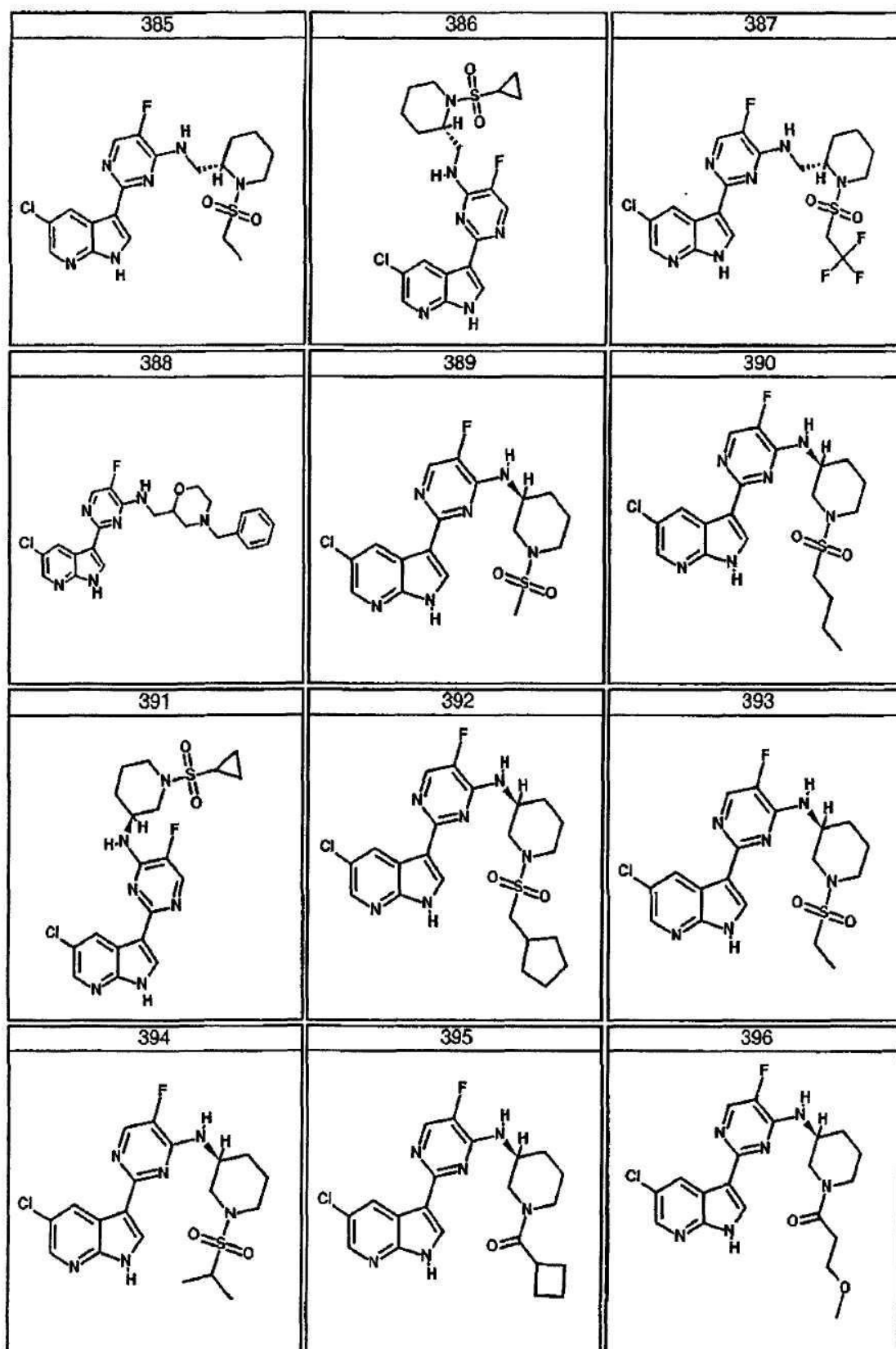


Fig. 3

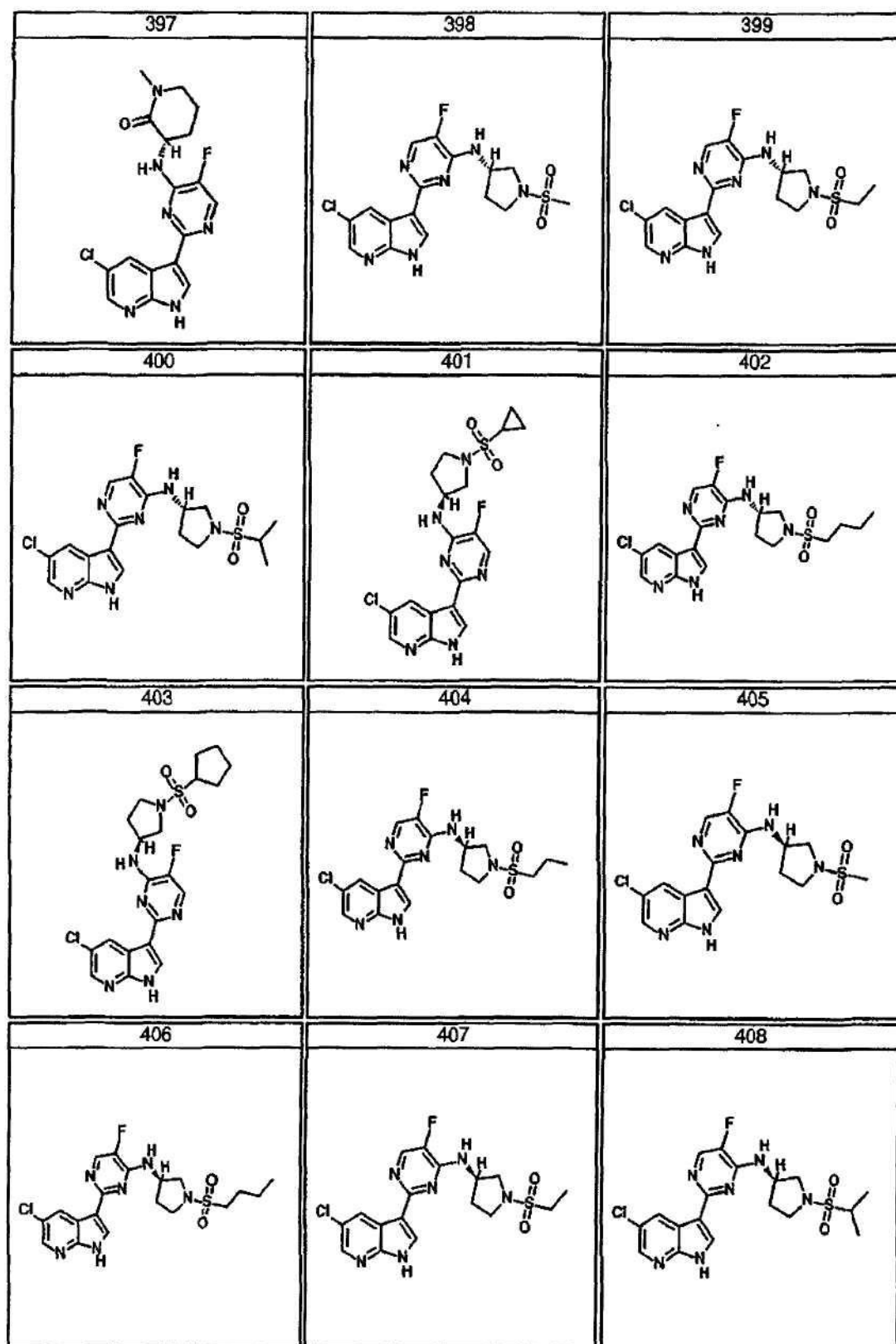
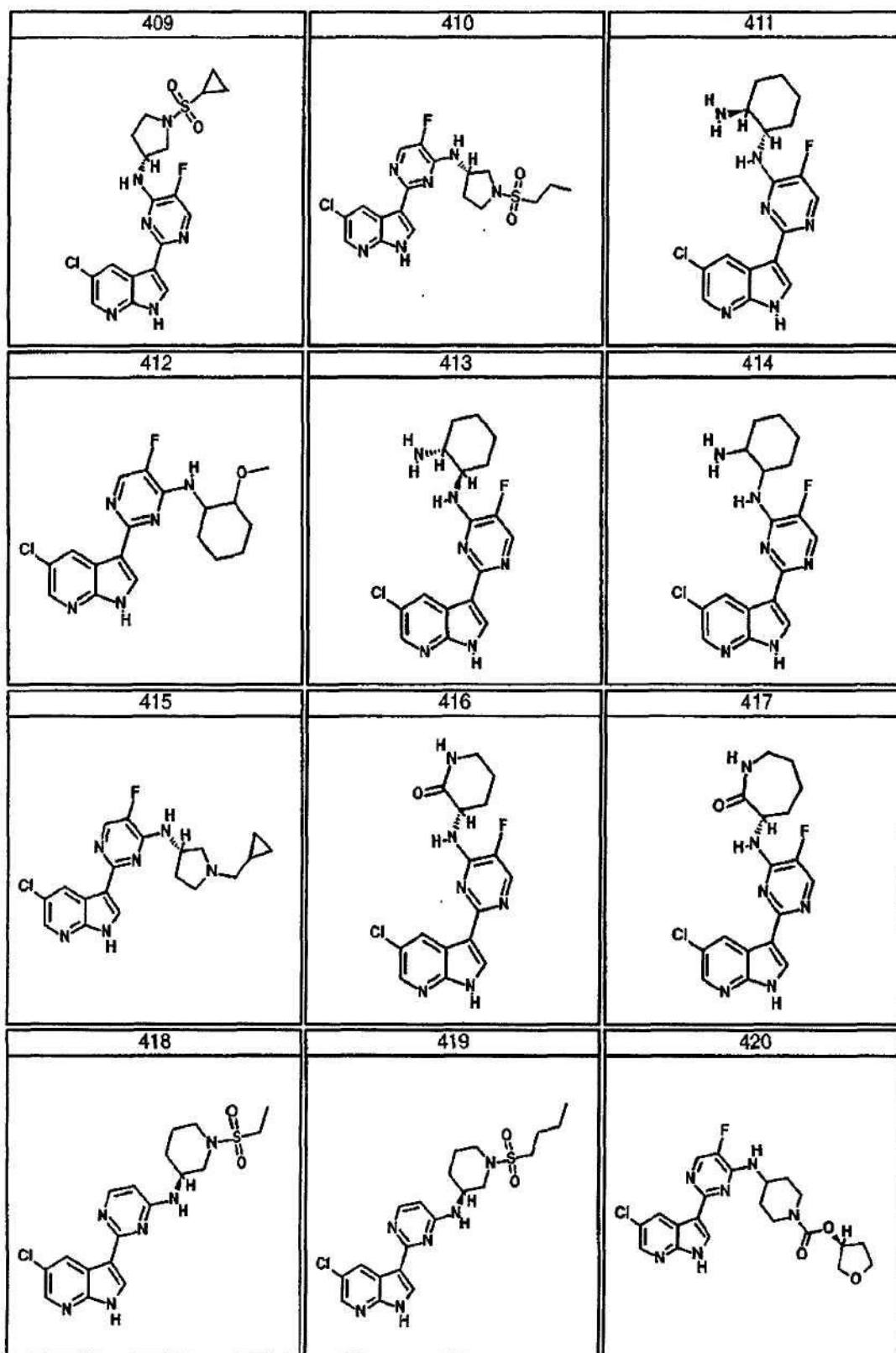


Fig. 3



Фиг. 3

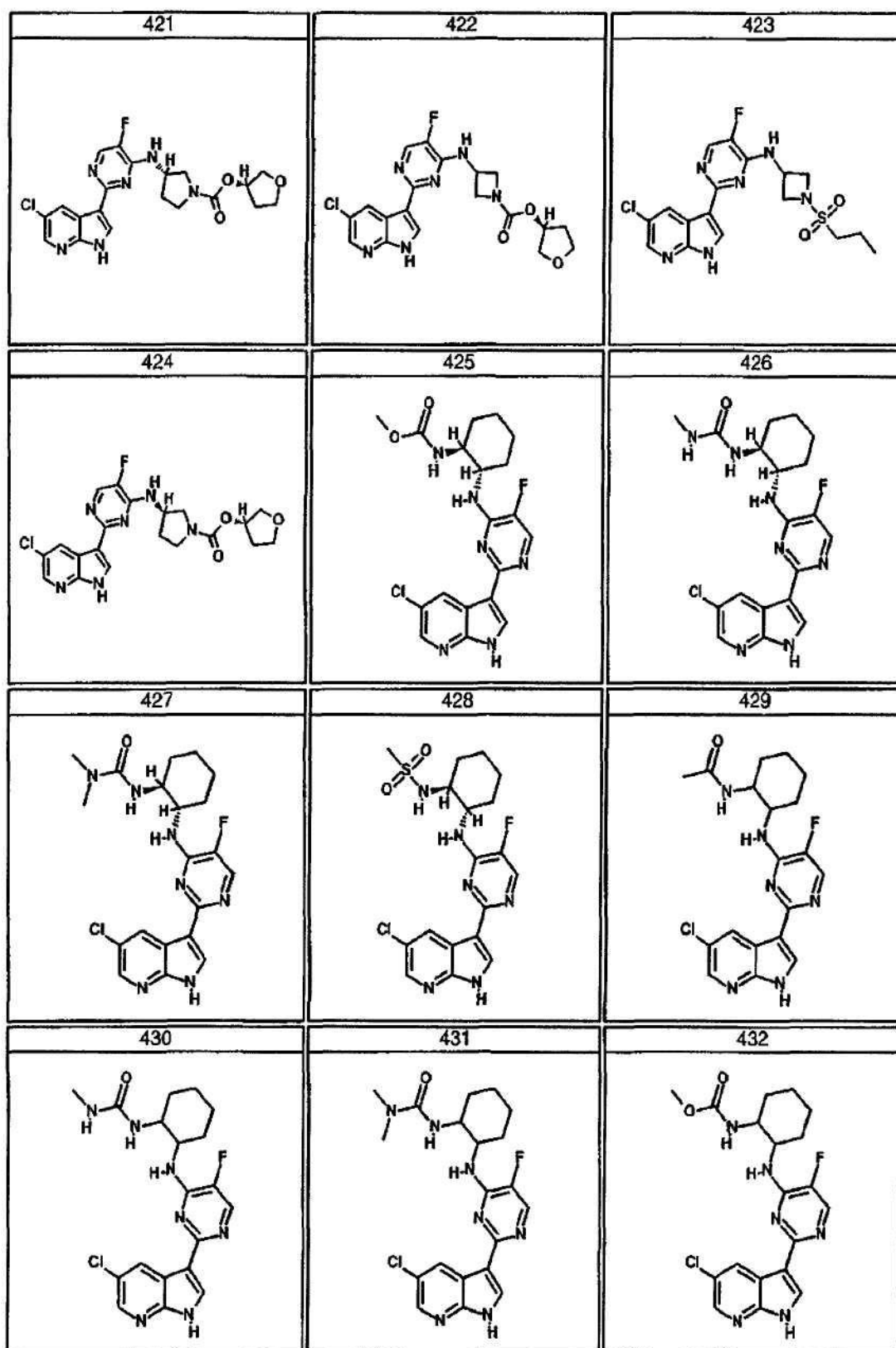


Fig. 3

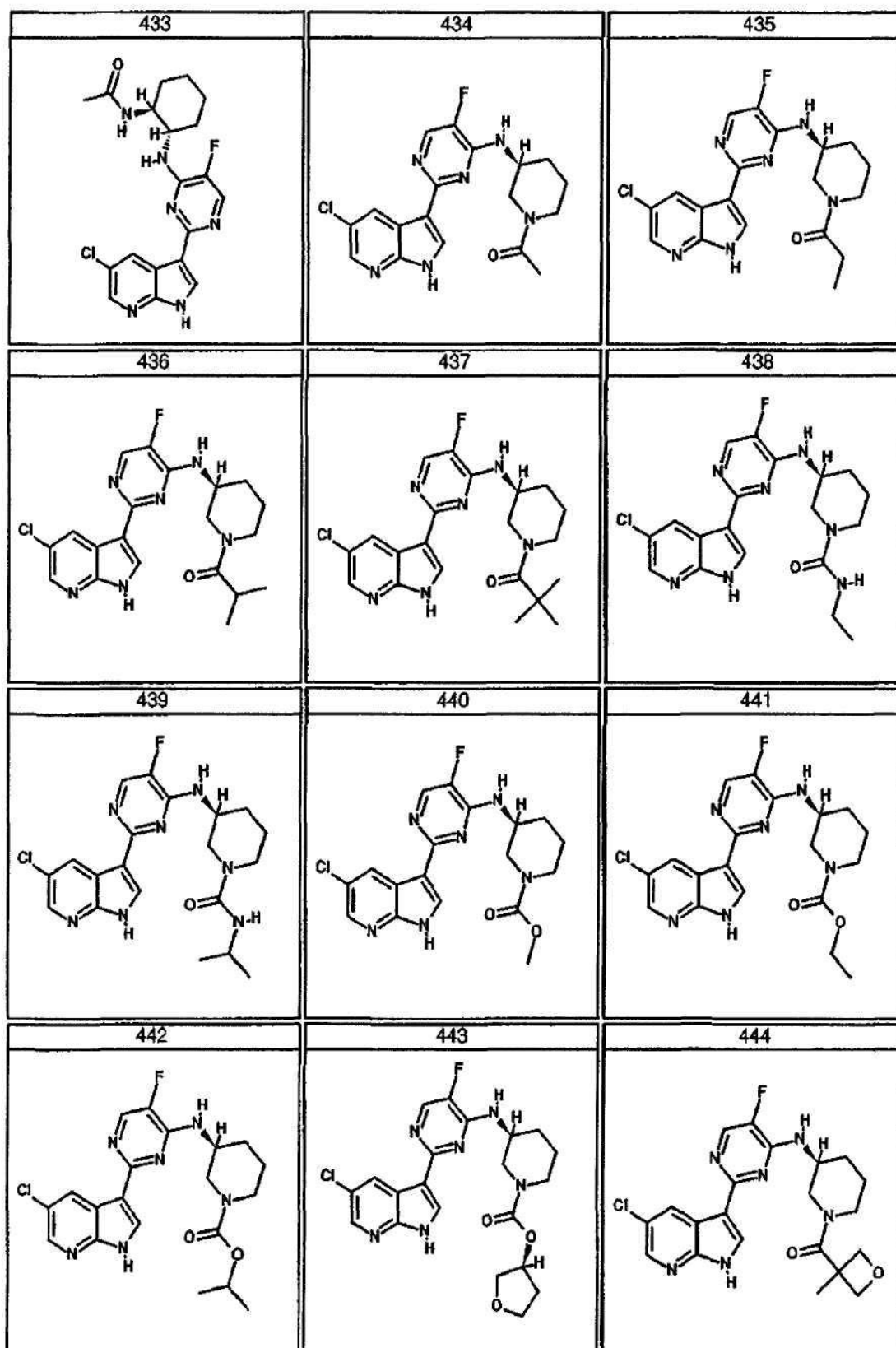
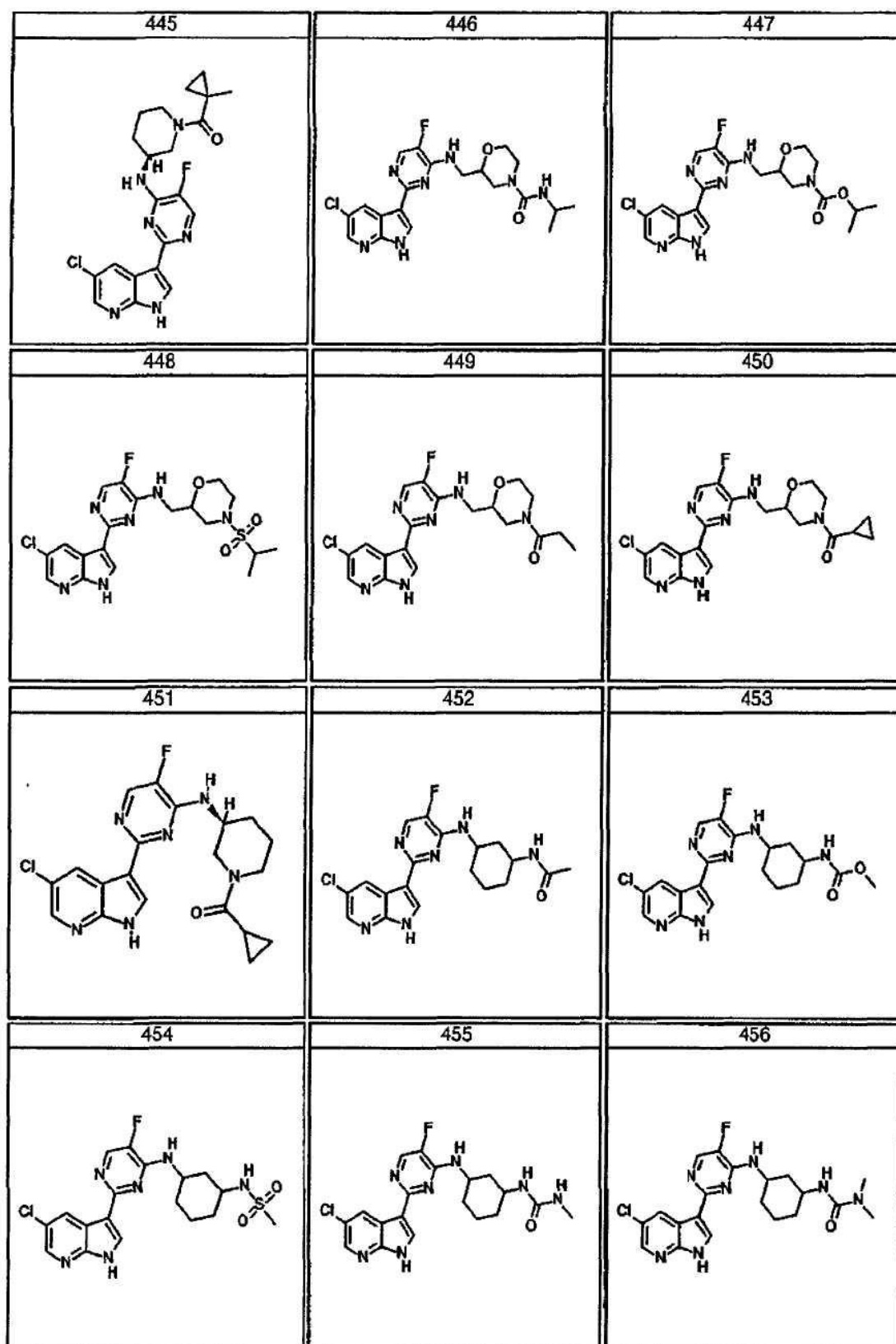


Fig. 3



Фиг. 3

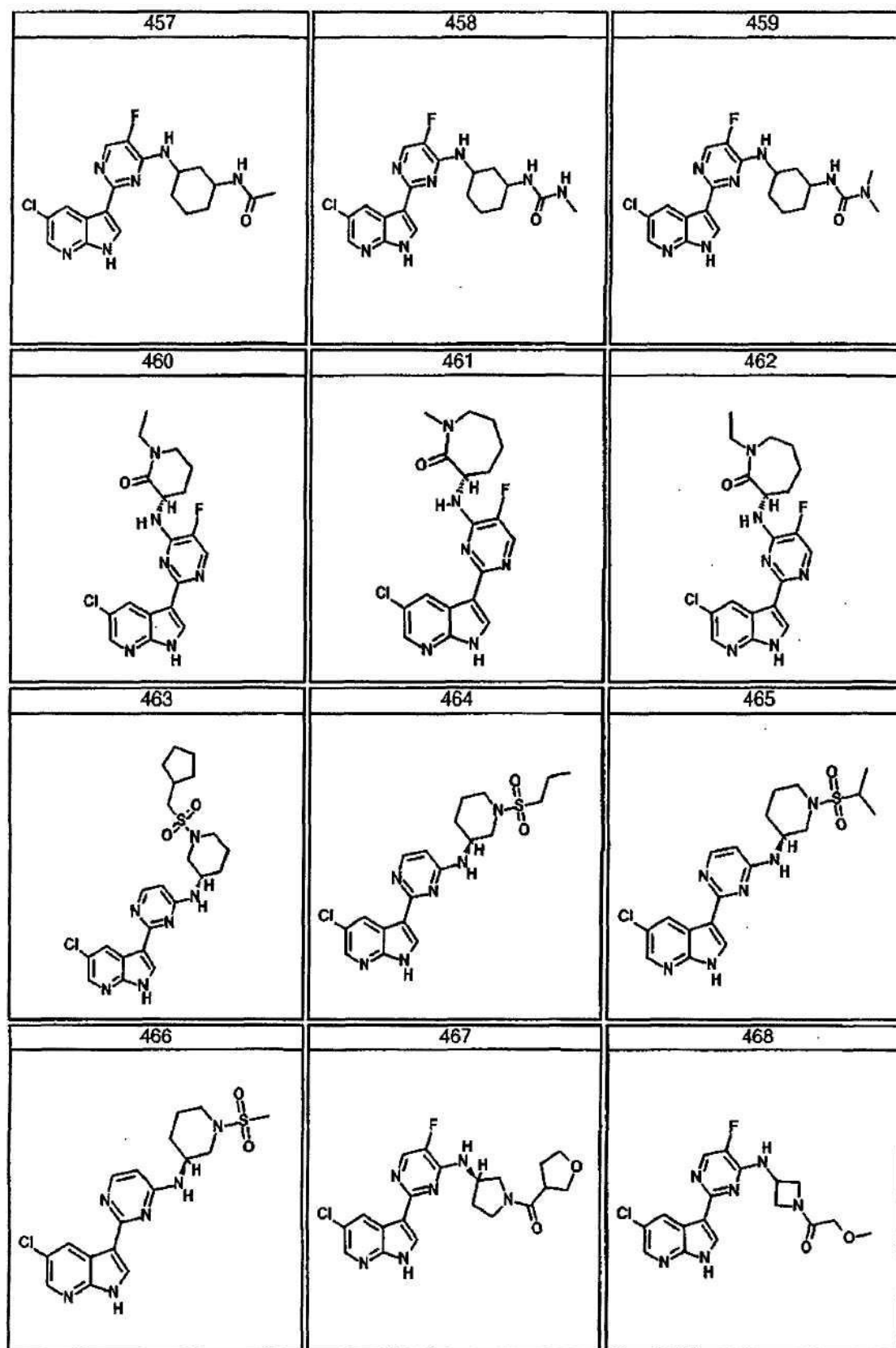


Fig. 3

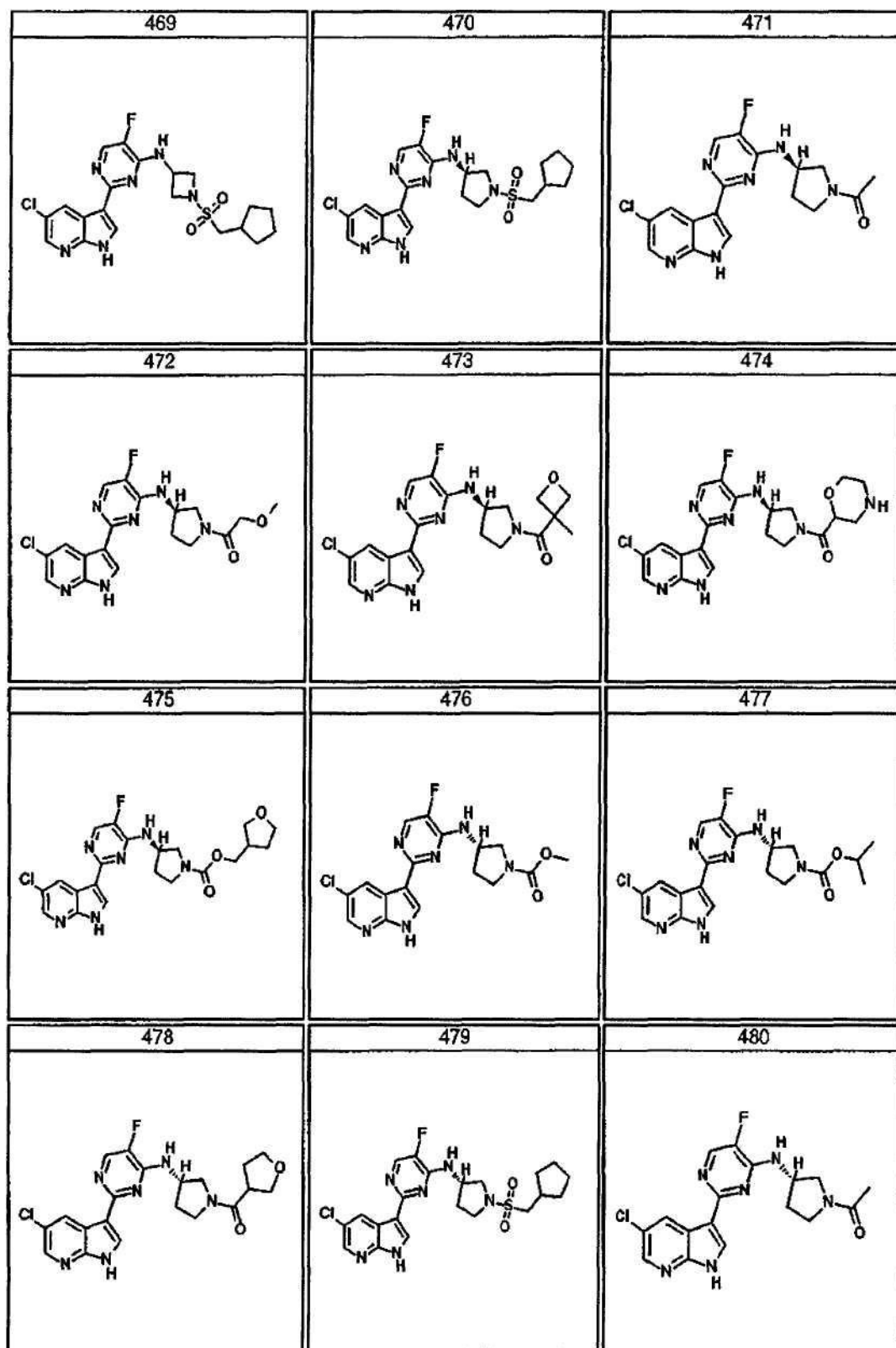
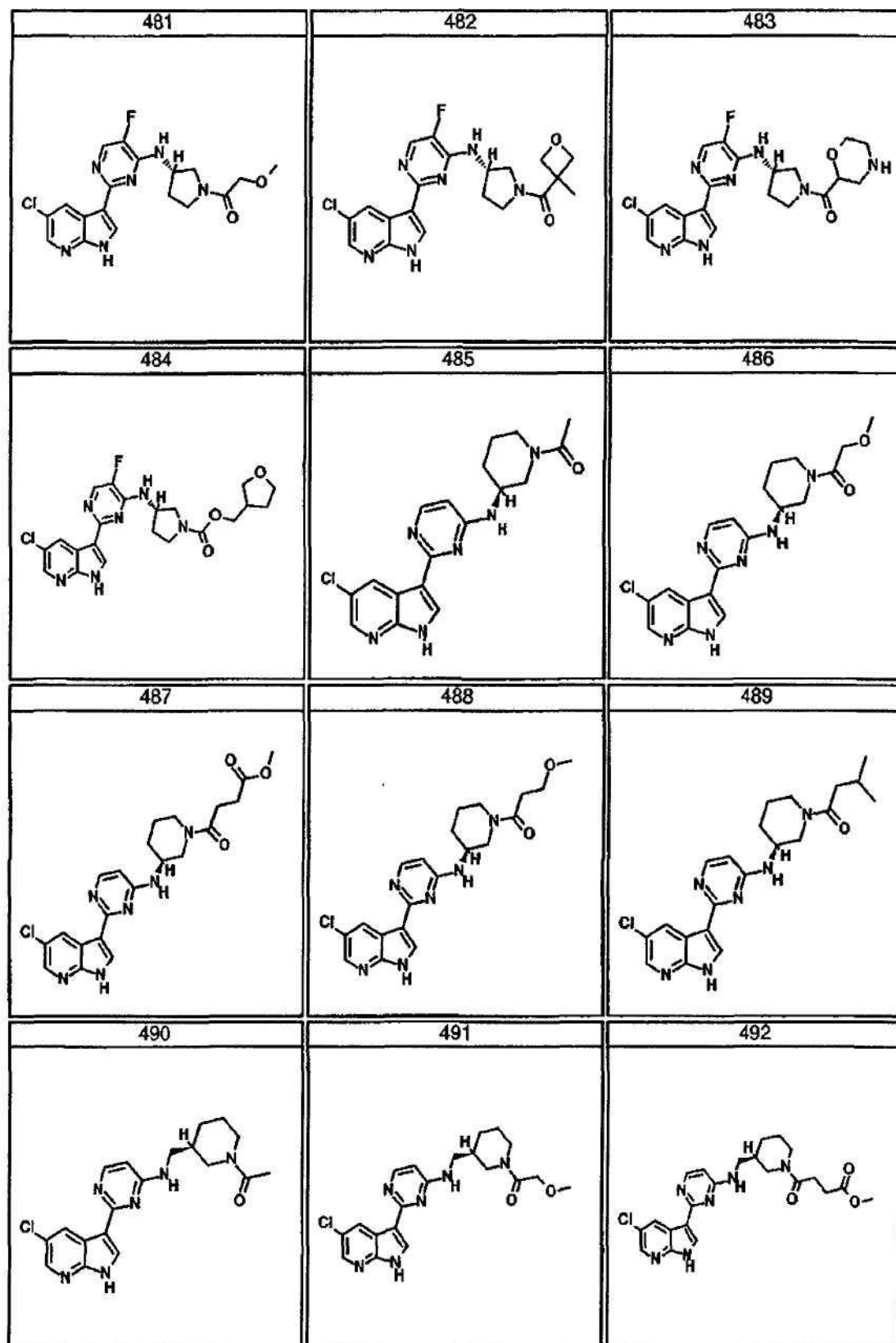


Fig. 3



Фиг. 3

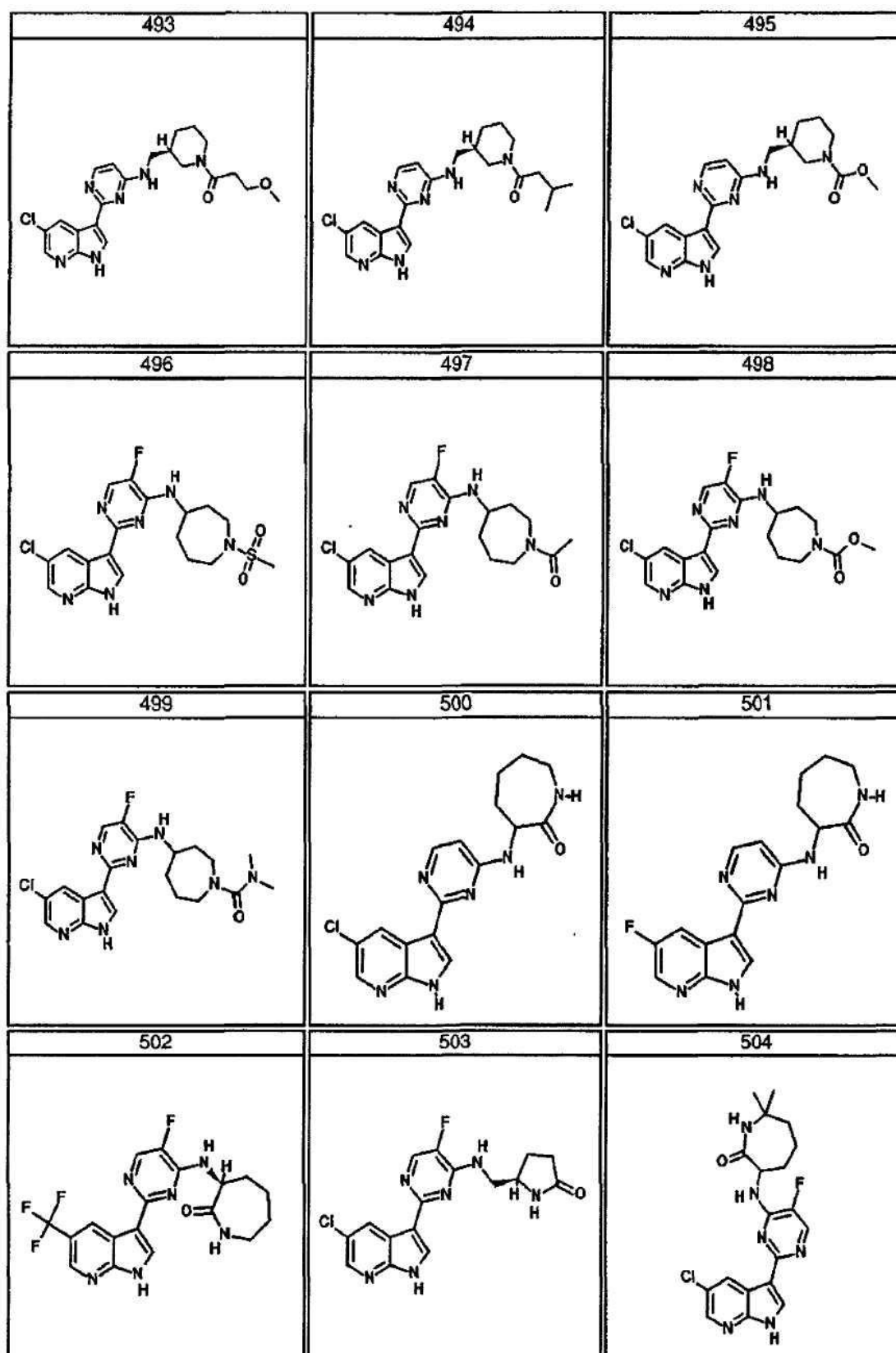


Fig. 3

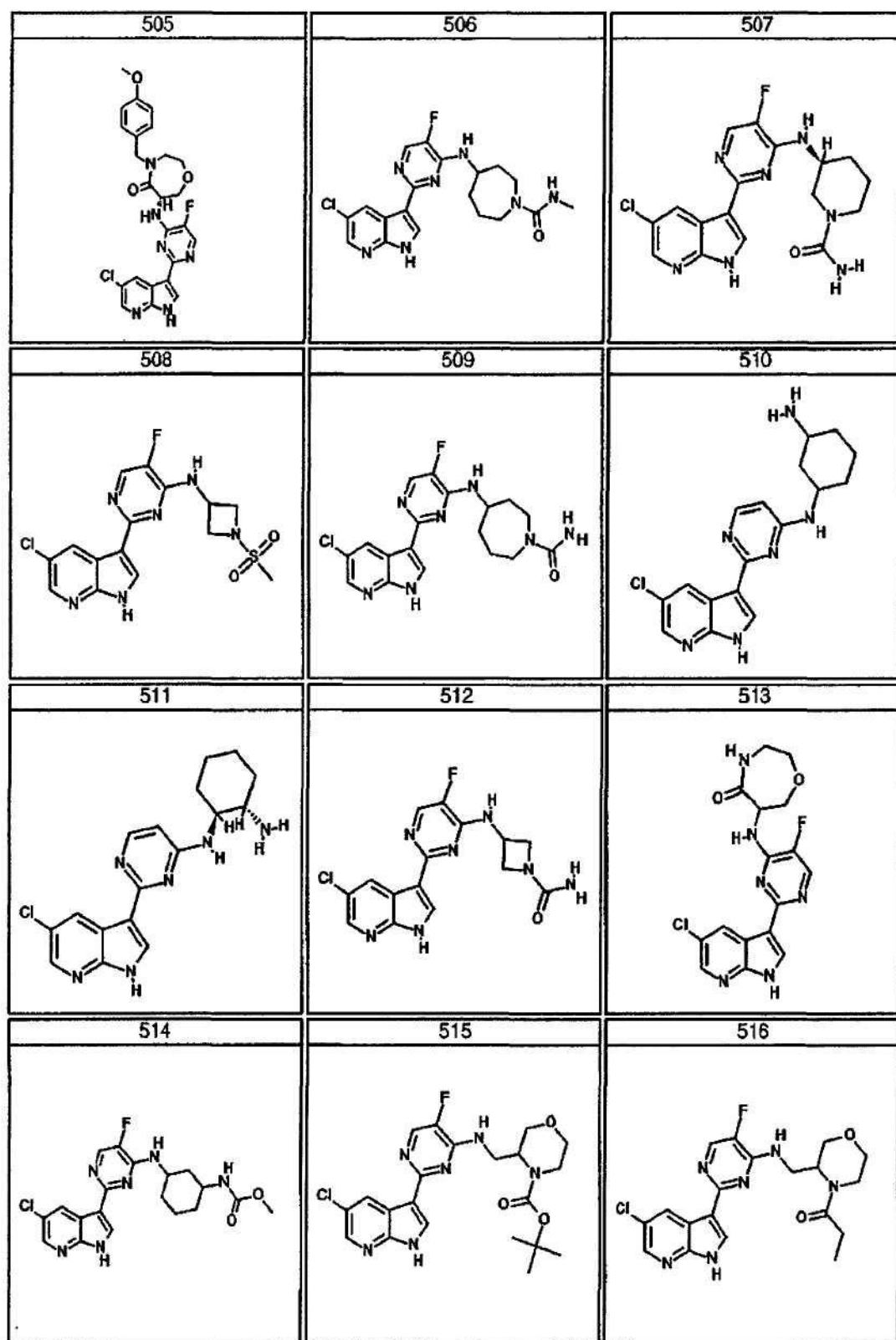
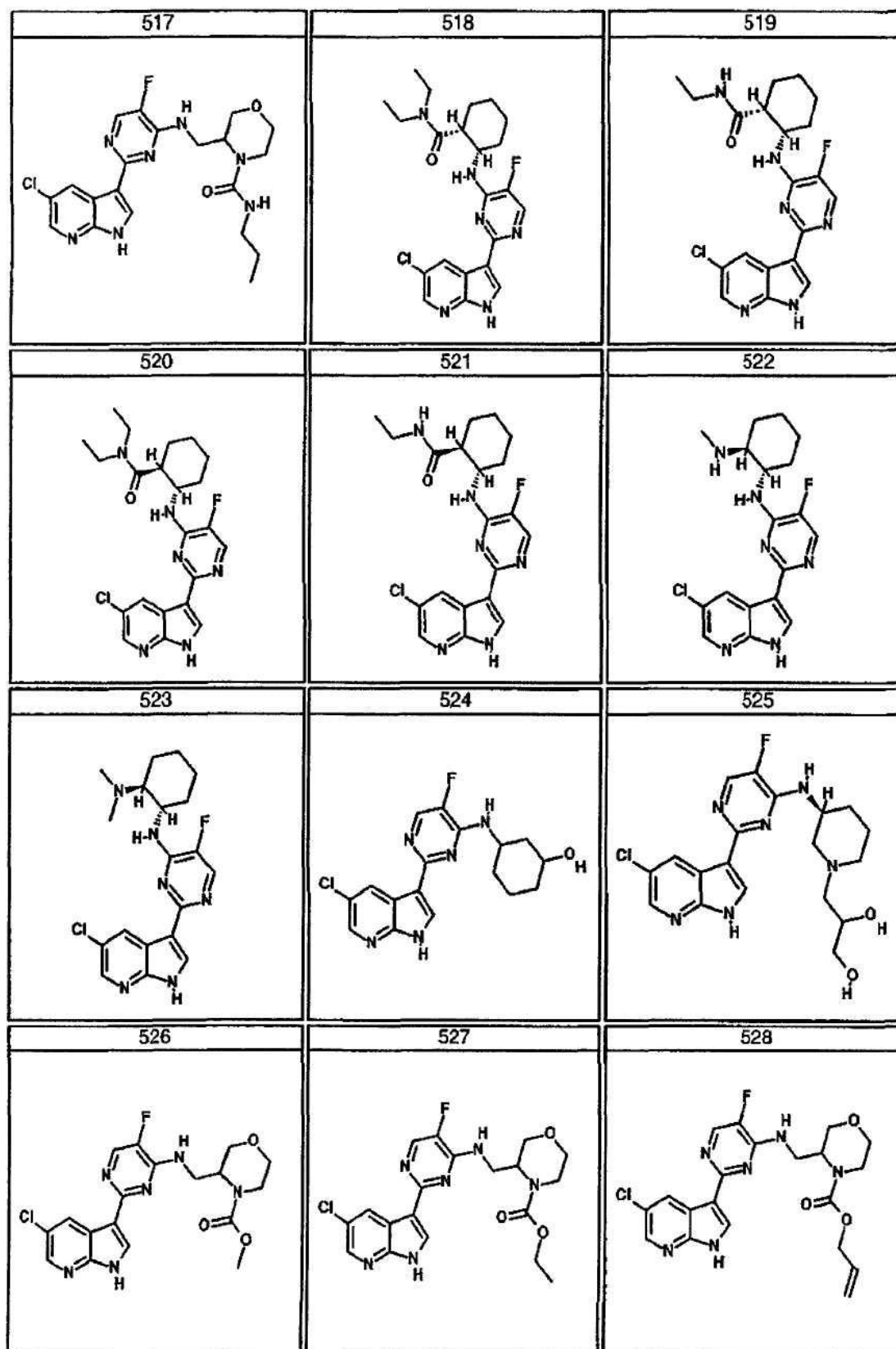


Fig. 3



Фиг. 3

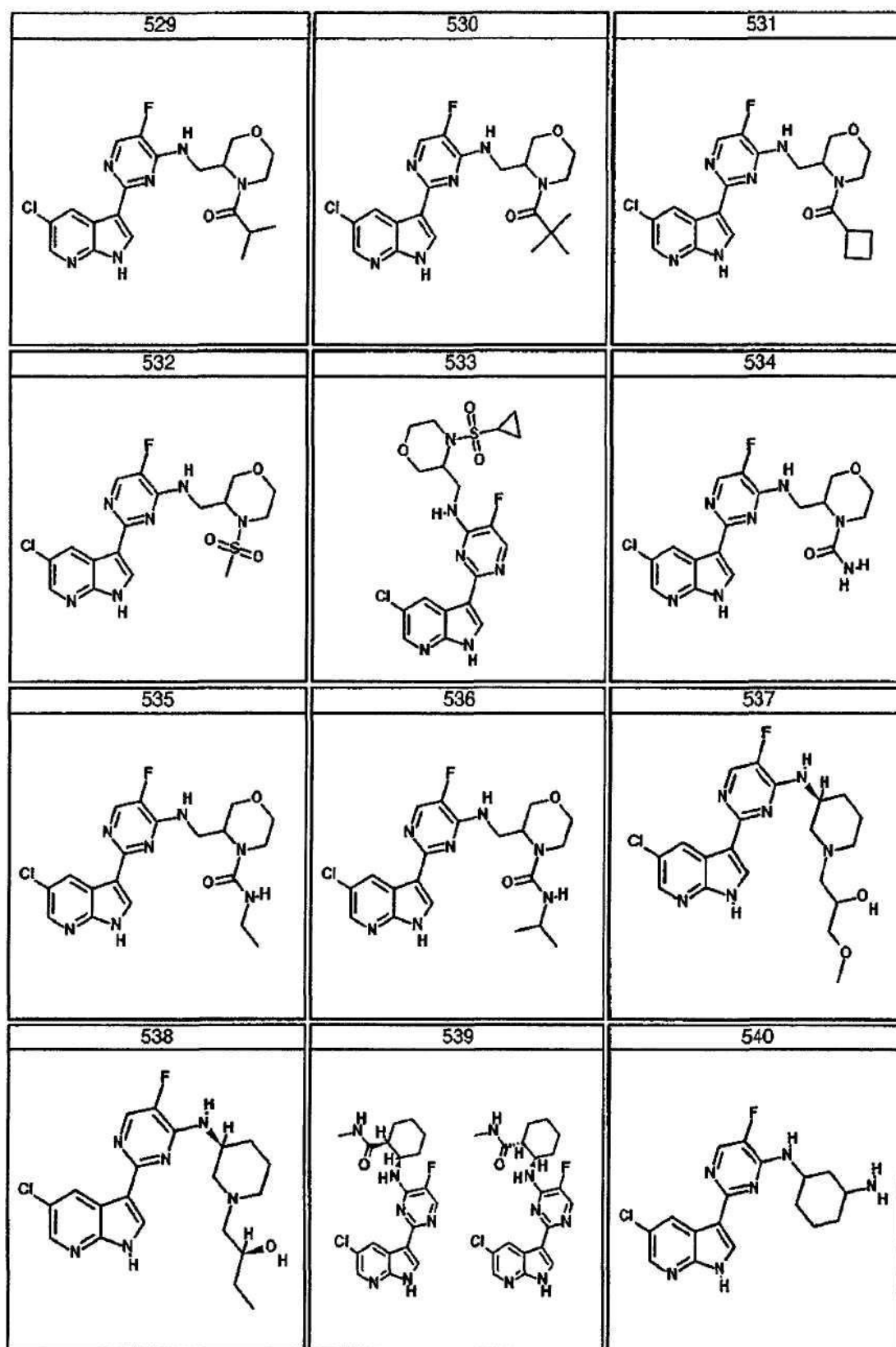


Fig. 3

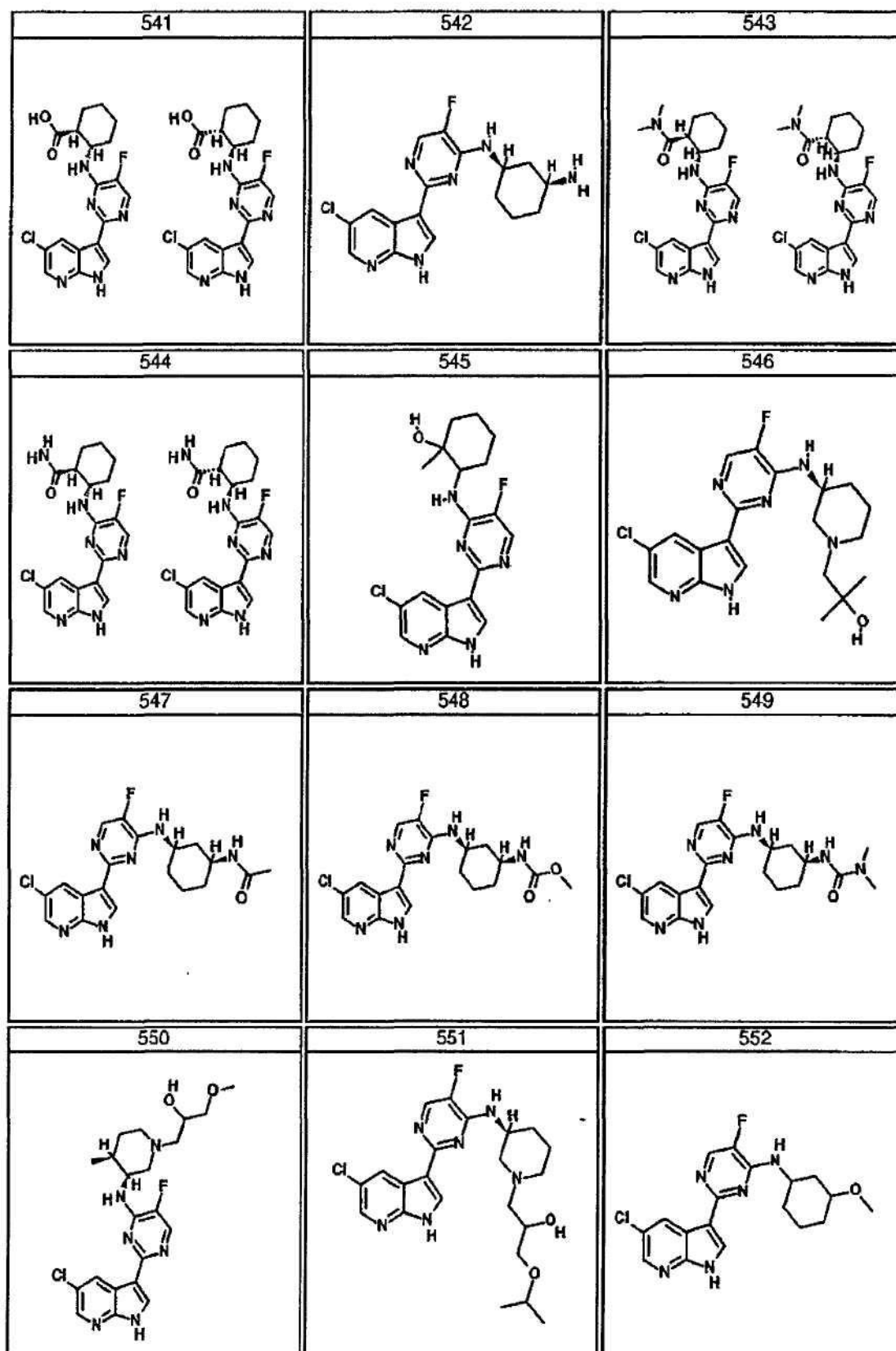


Fig. 3

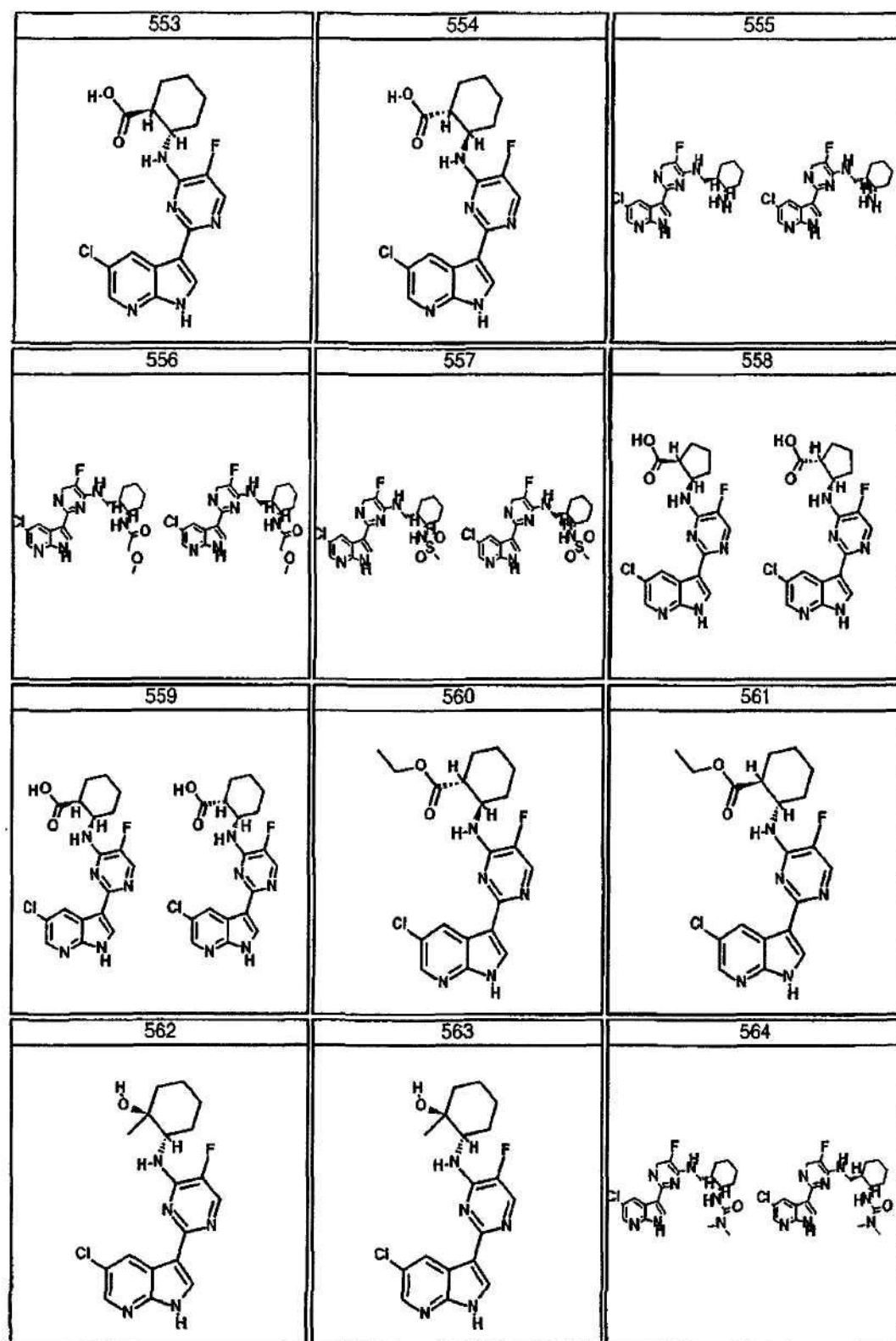


Fig. 3

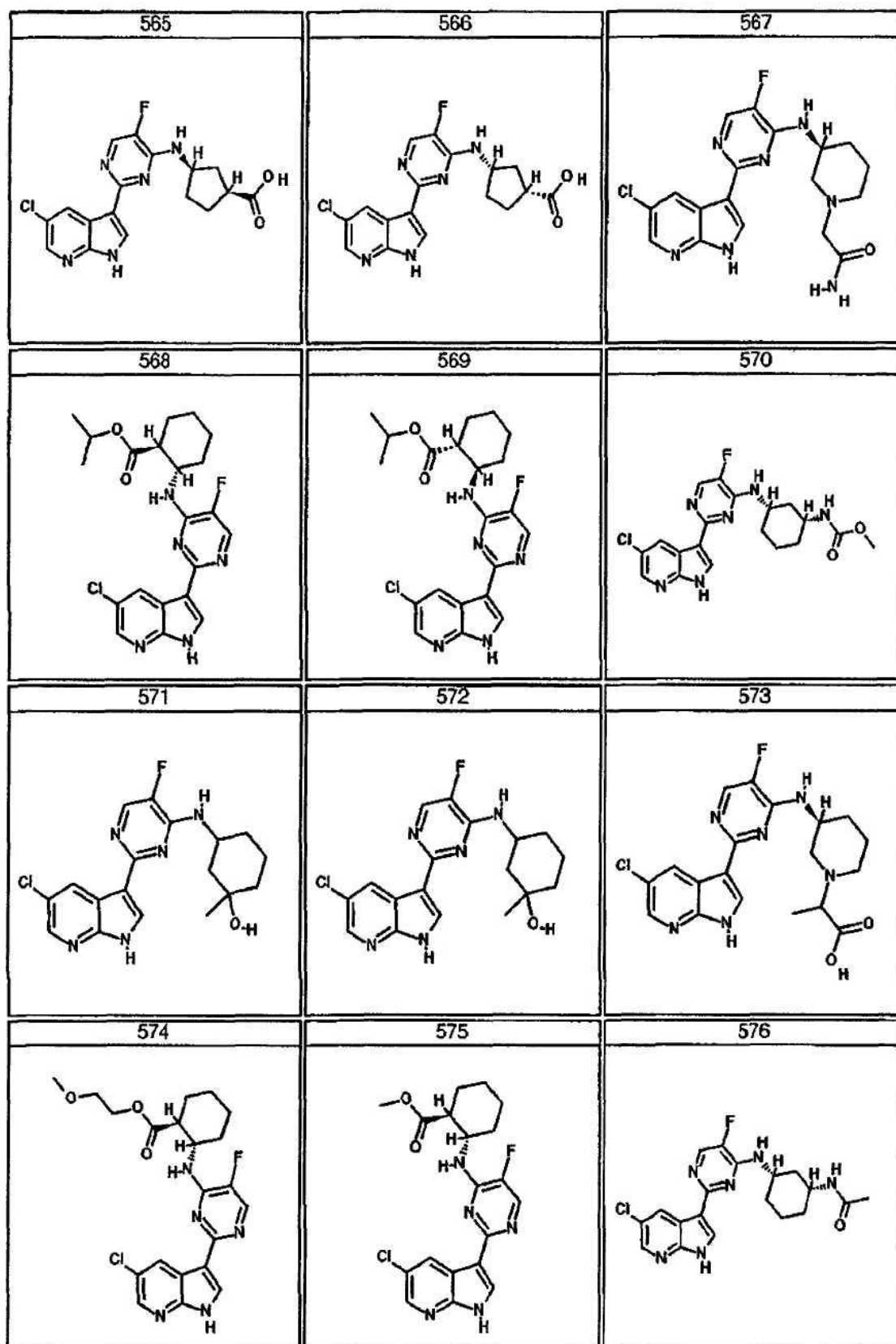


Fig. 3

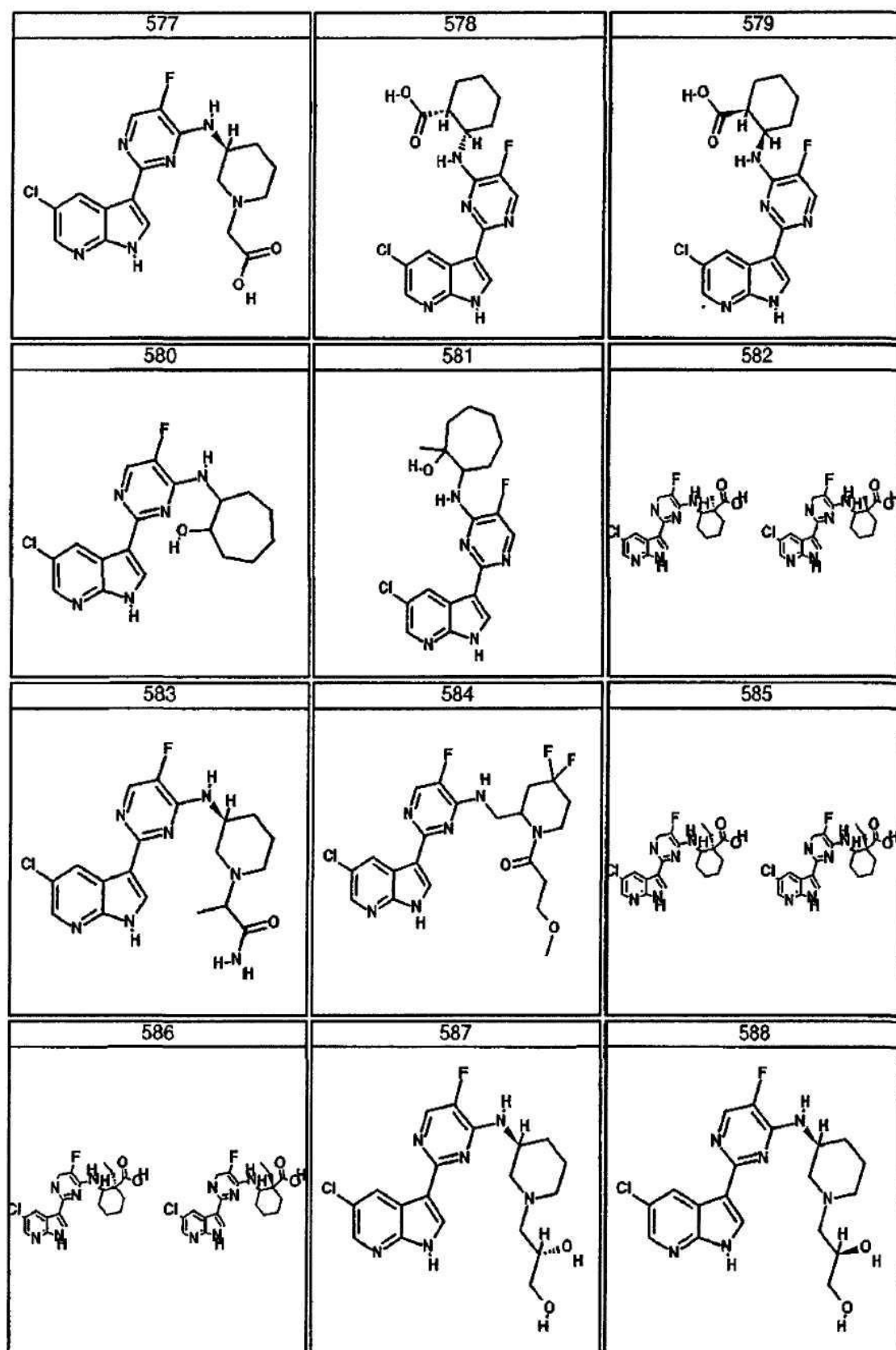
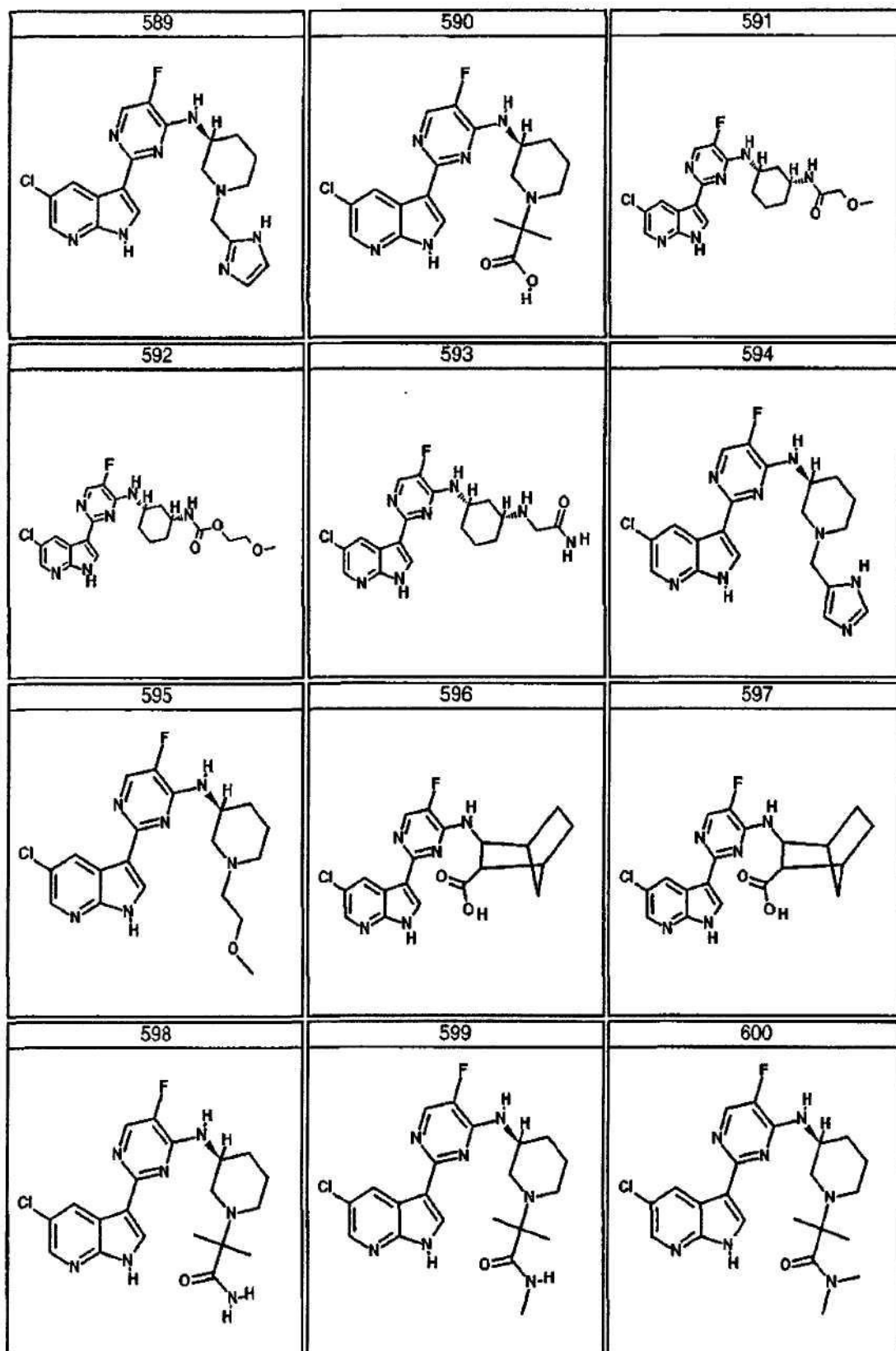


Fig. 3



Фиг. 3

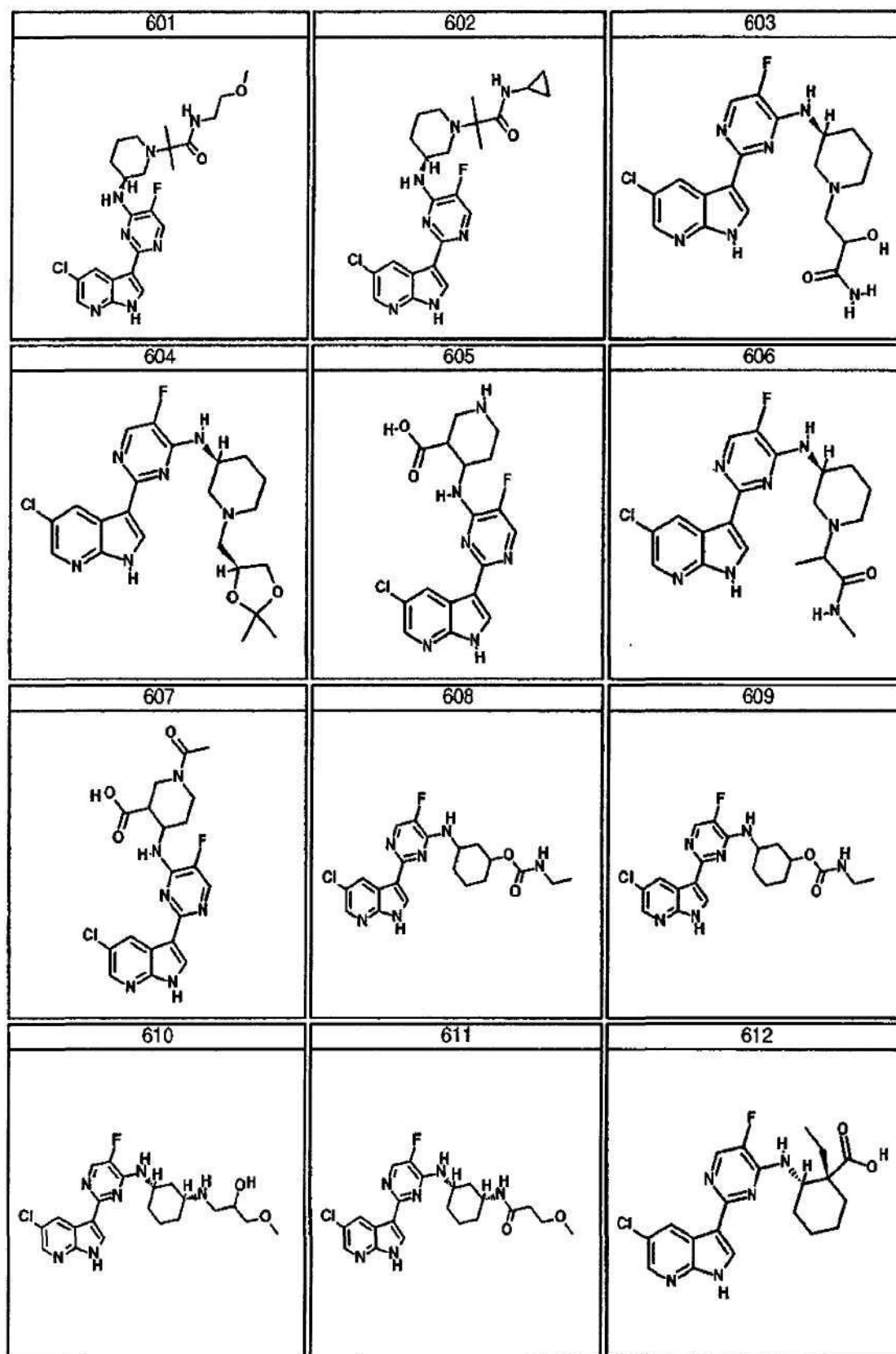


Fig. 3

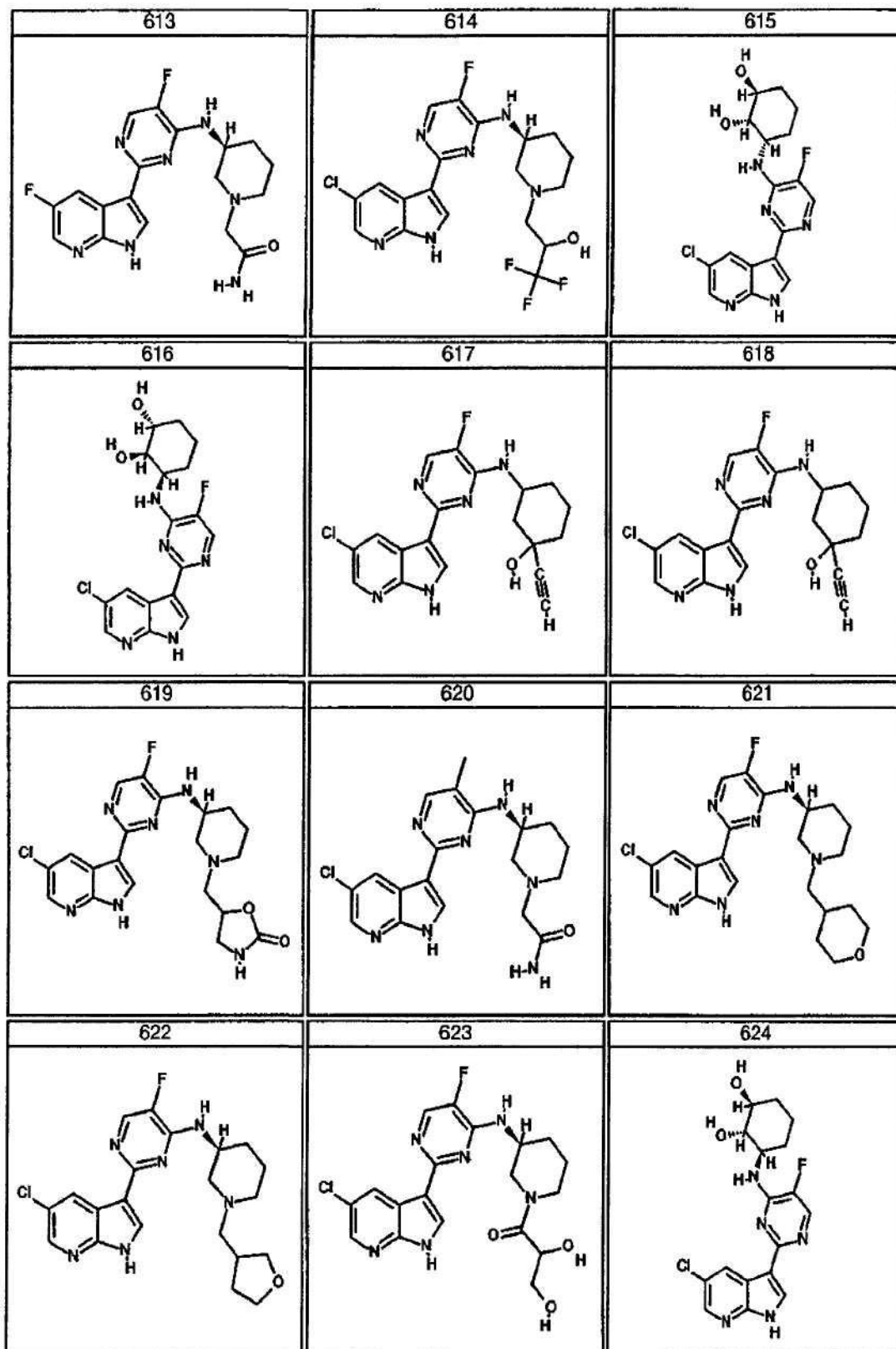


Fig. 3

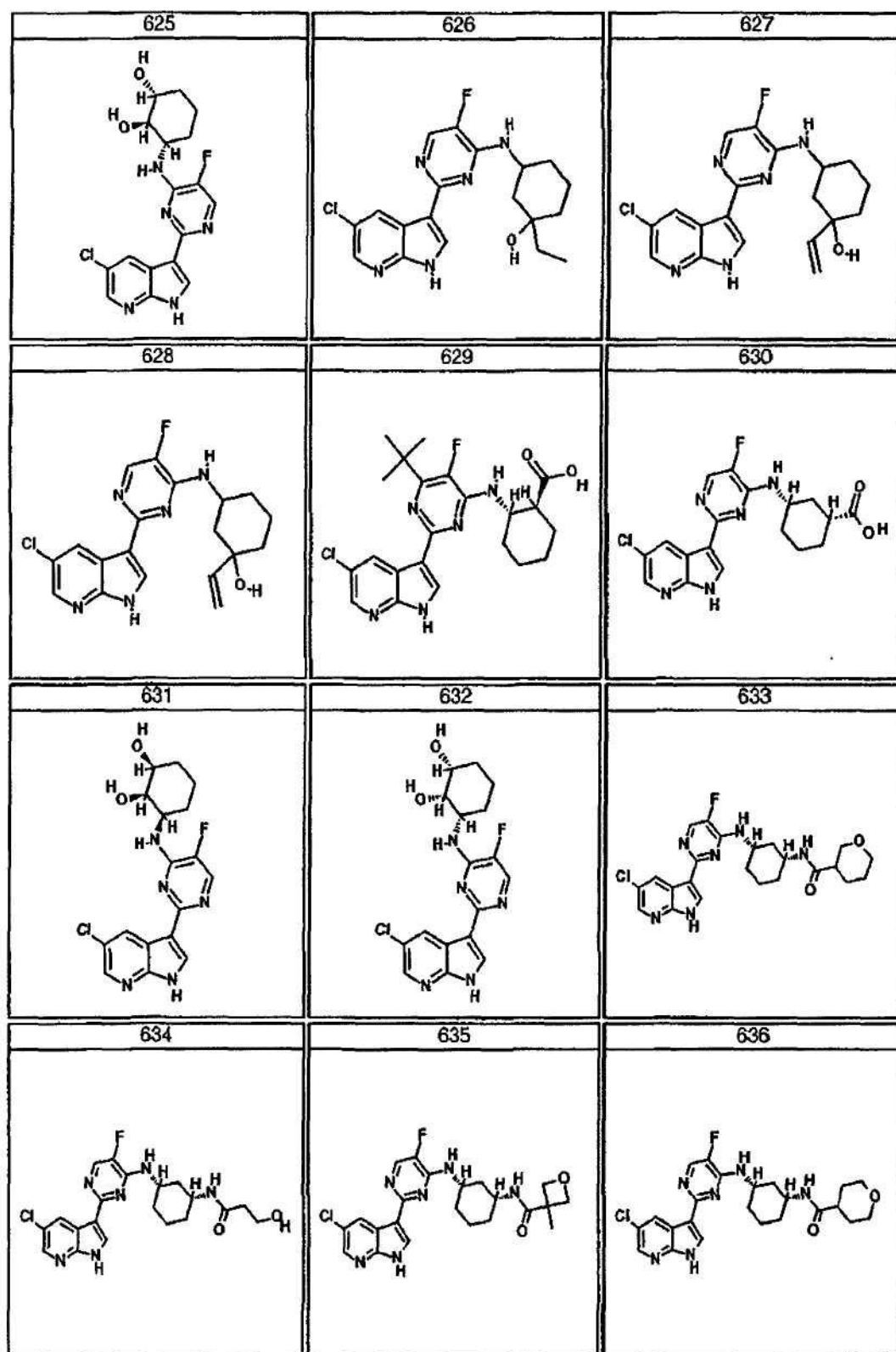


Fig. 3

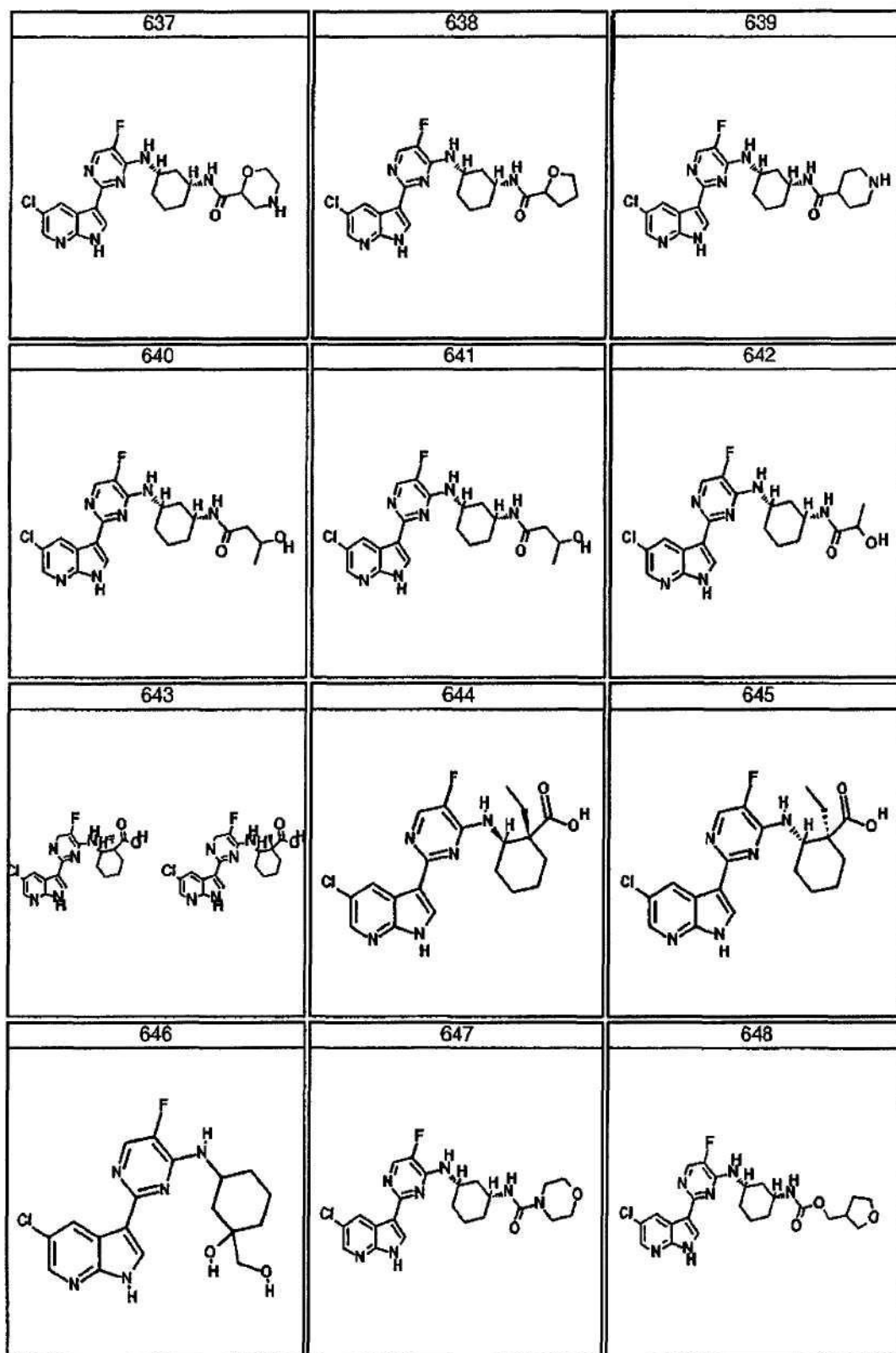
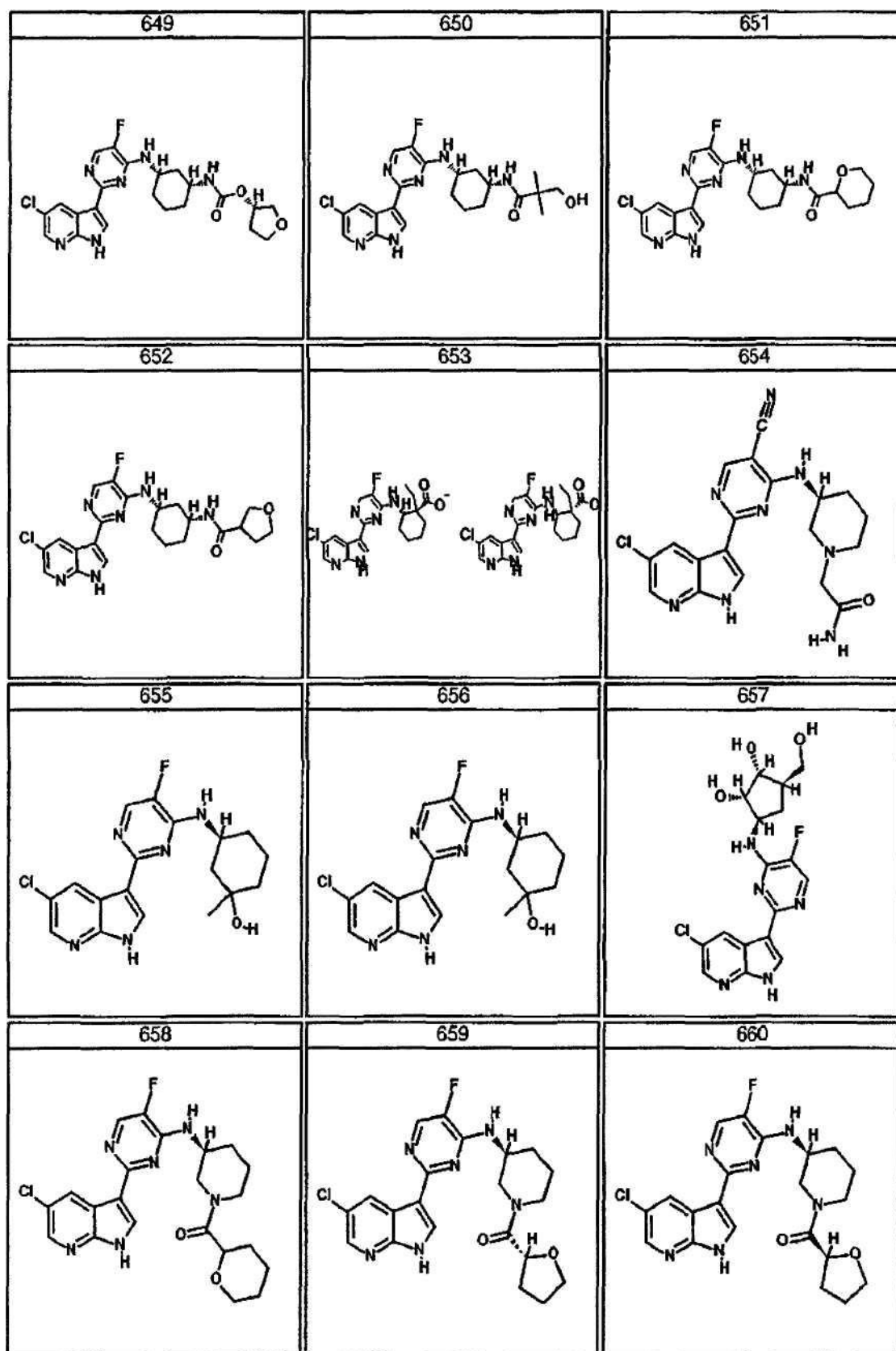


Fig. 3



Фиг. 3

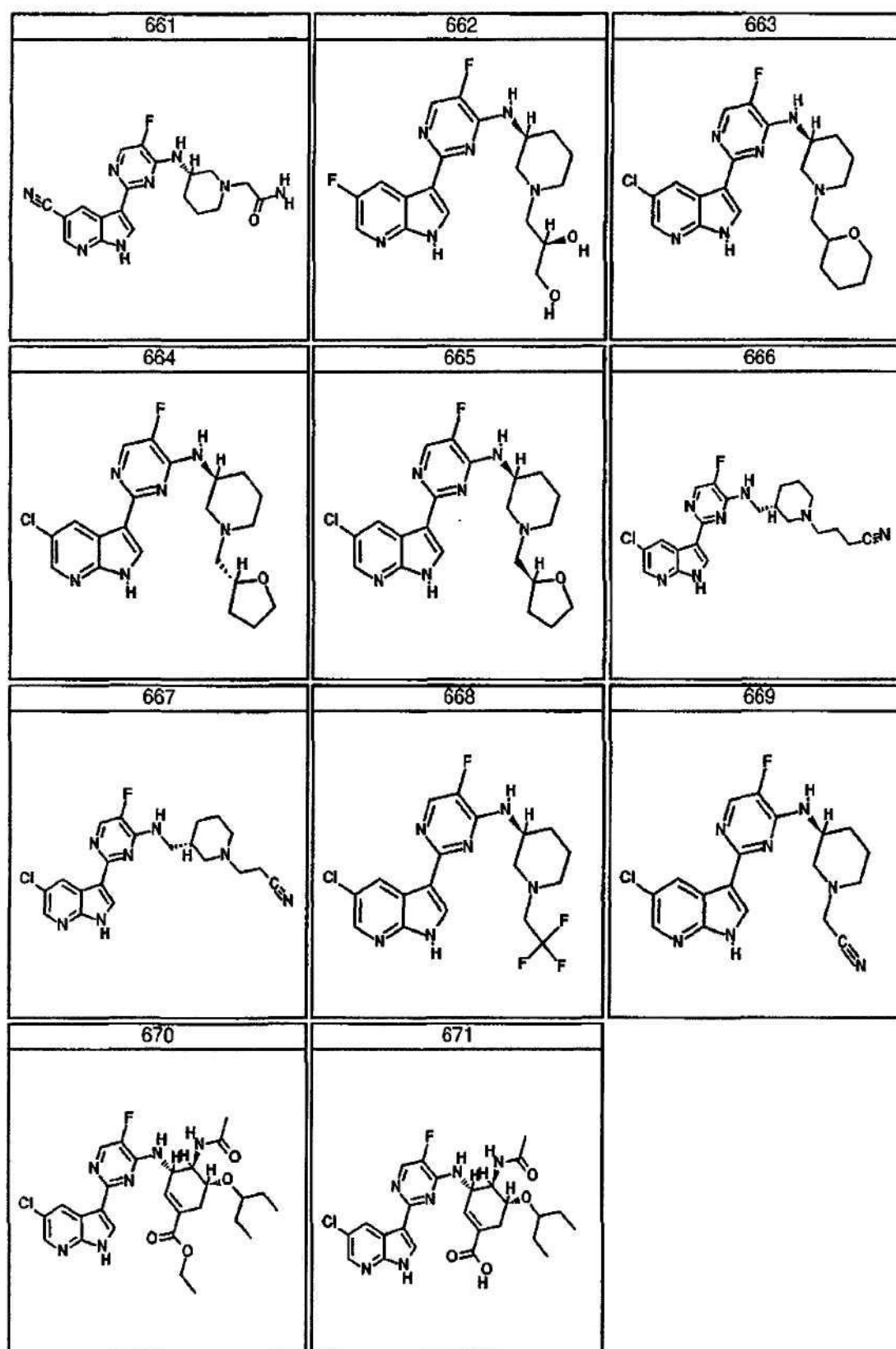


Fig. 3

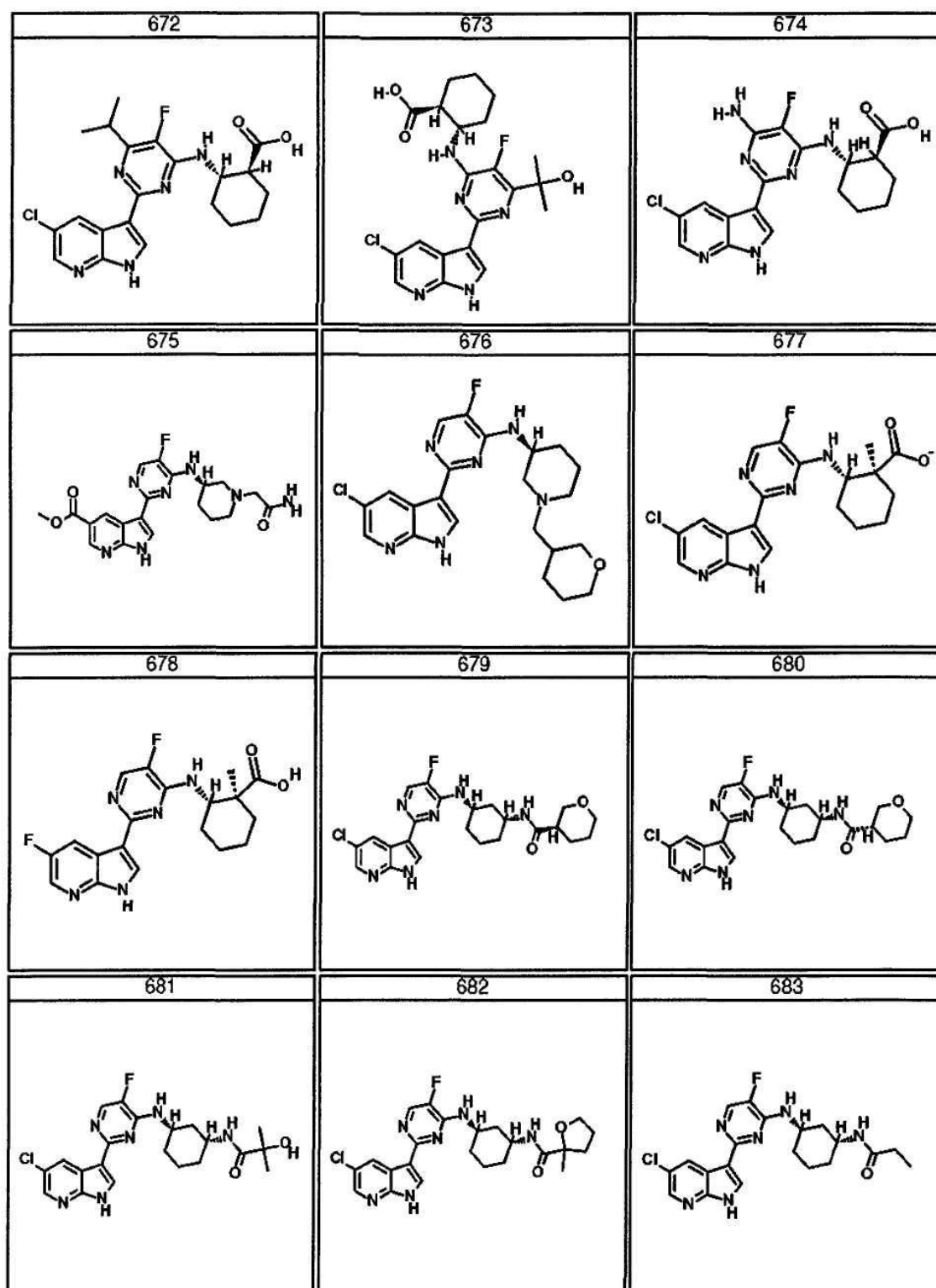


Fig. 4

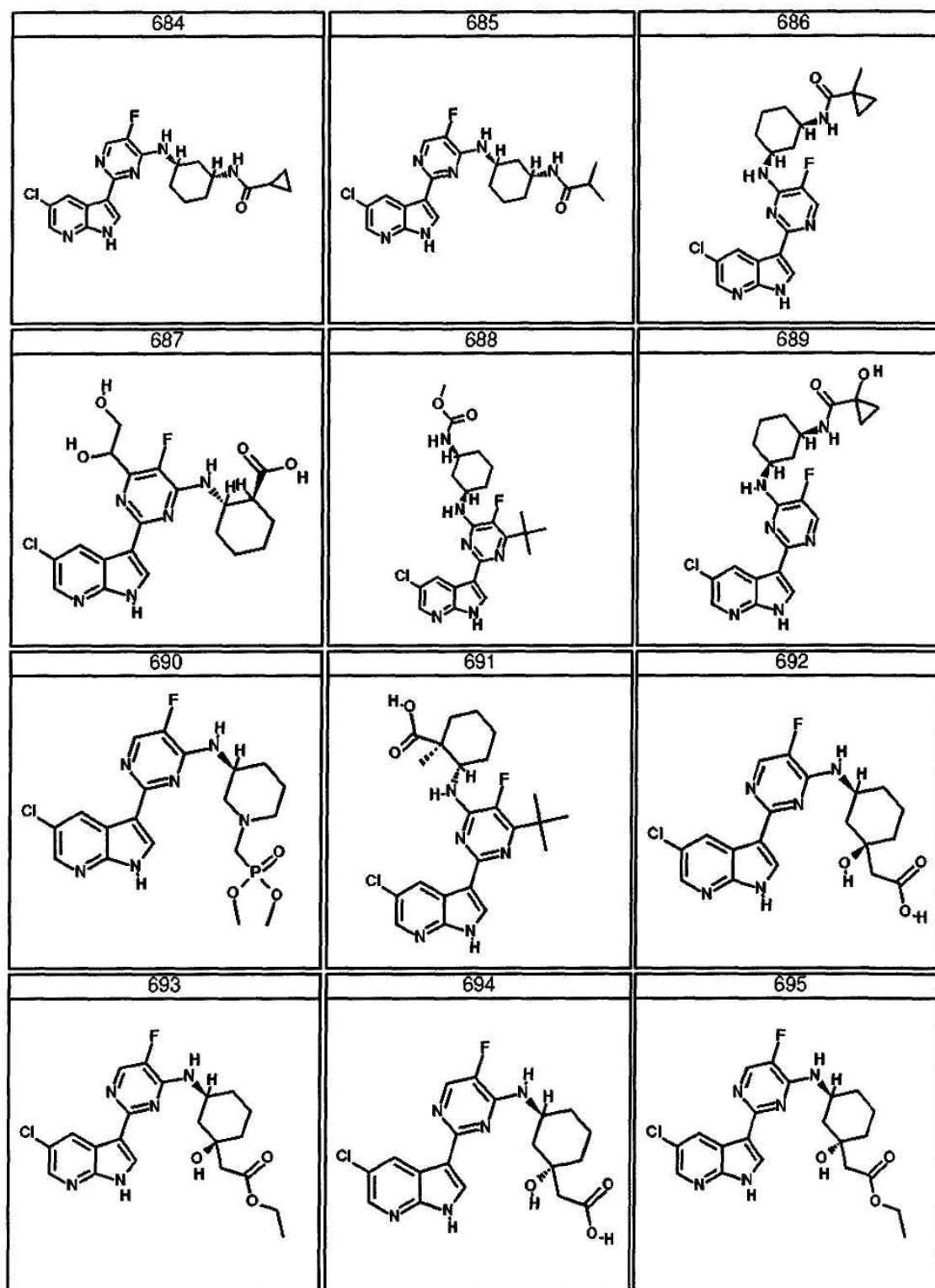


Fig. 4

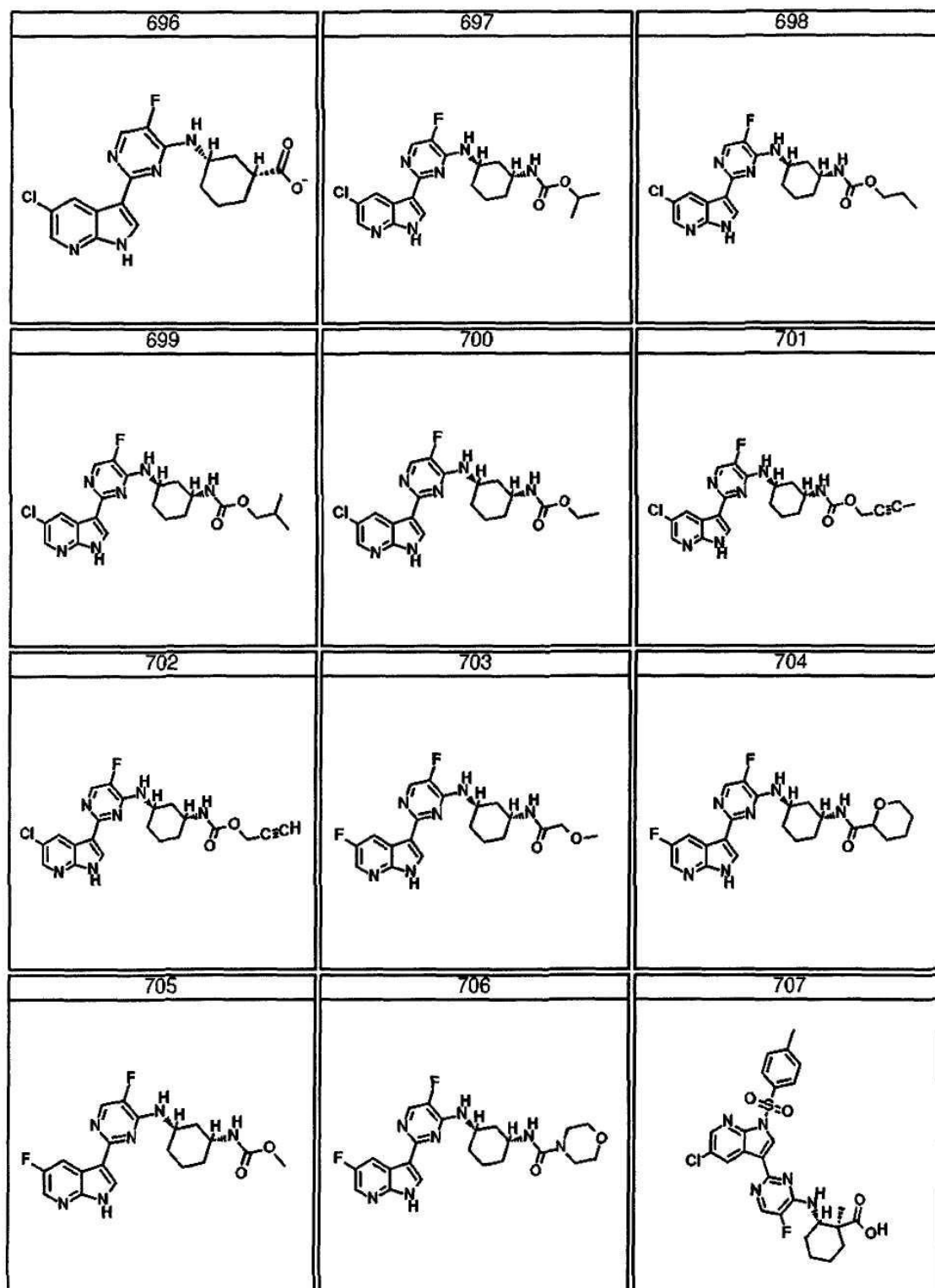
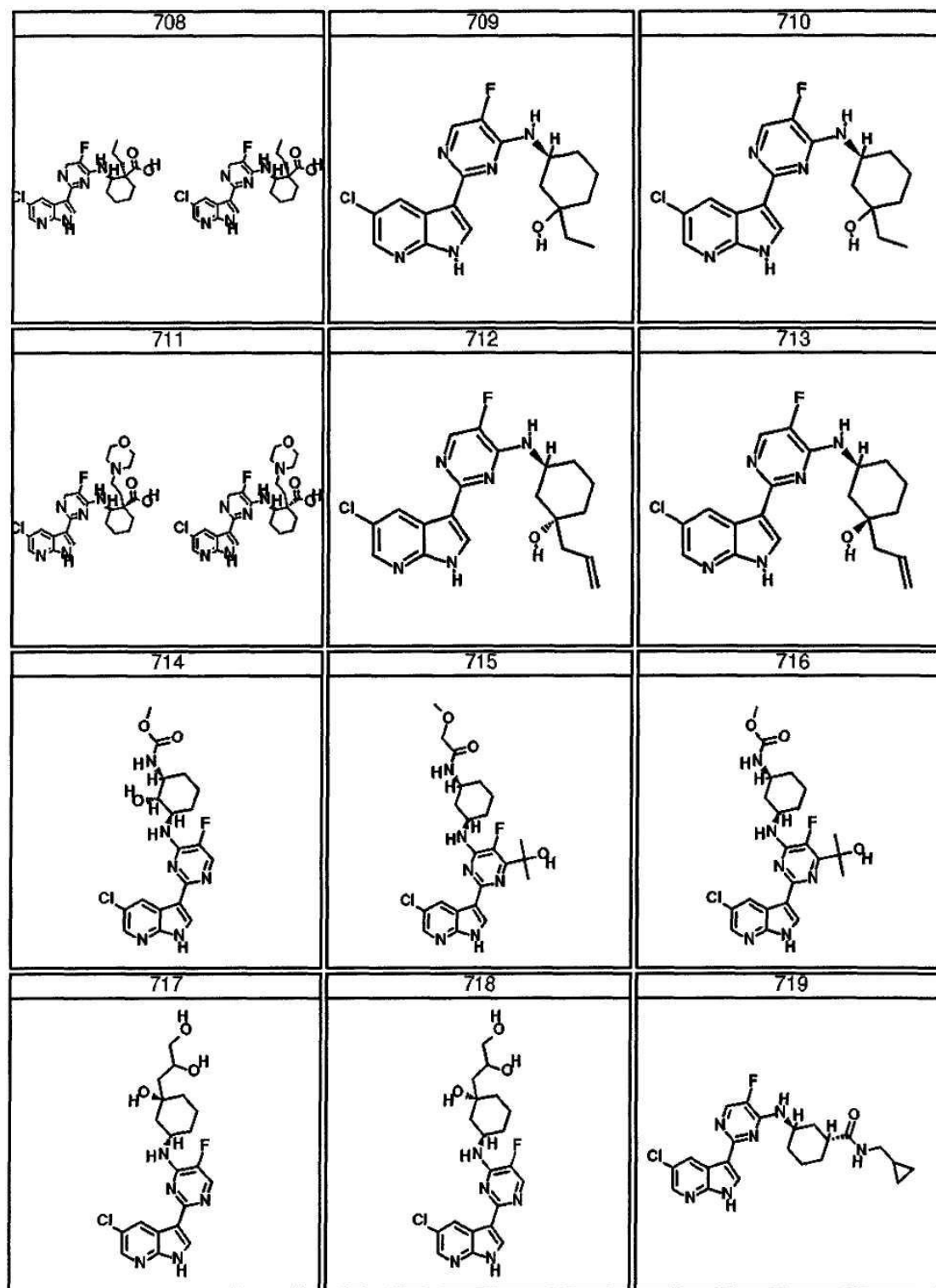


Fig. 4



Фиг. 4

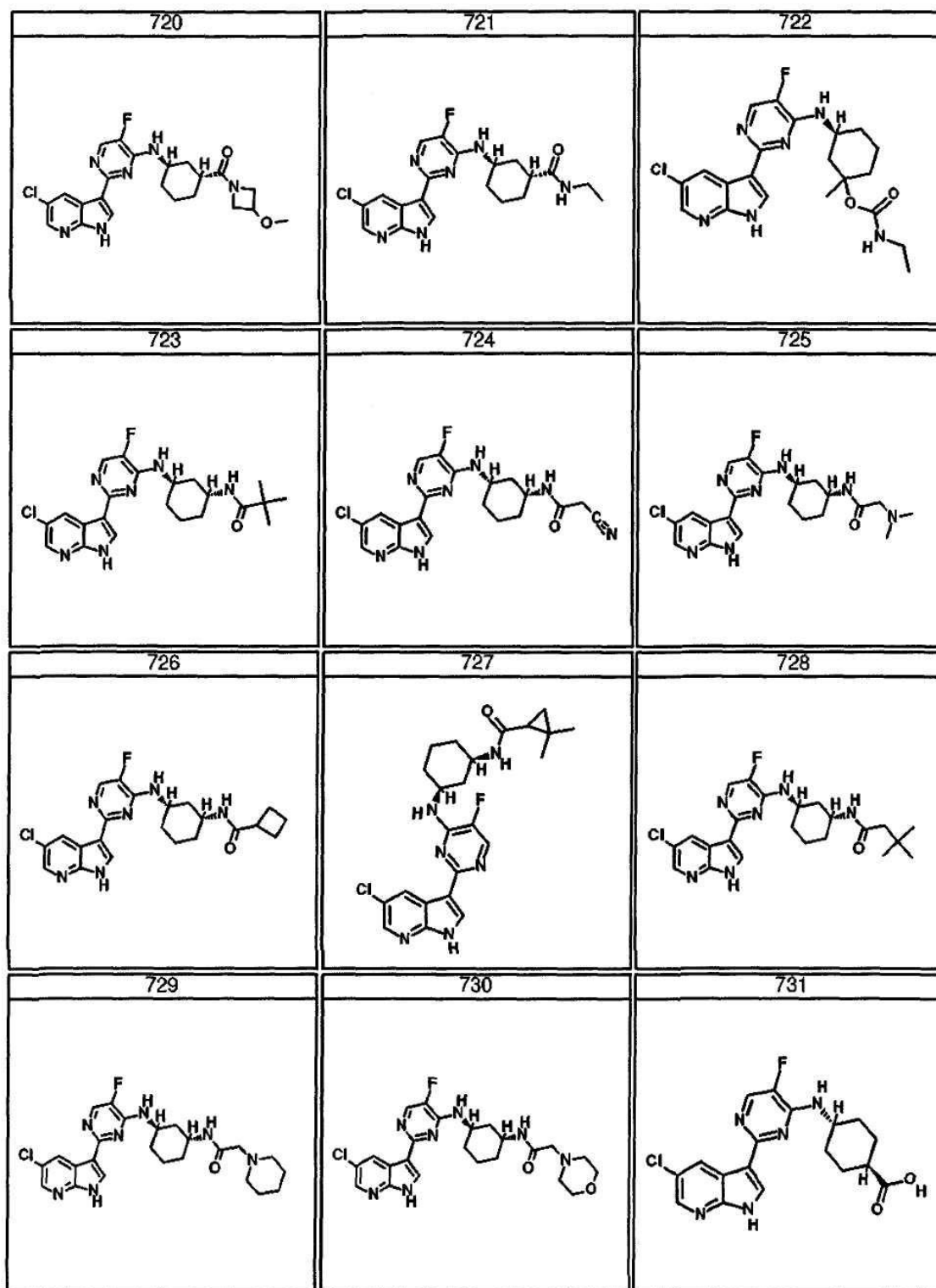


Fig. 4

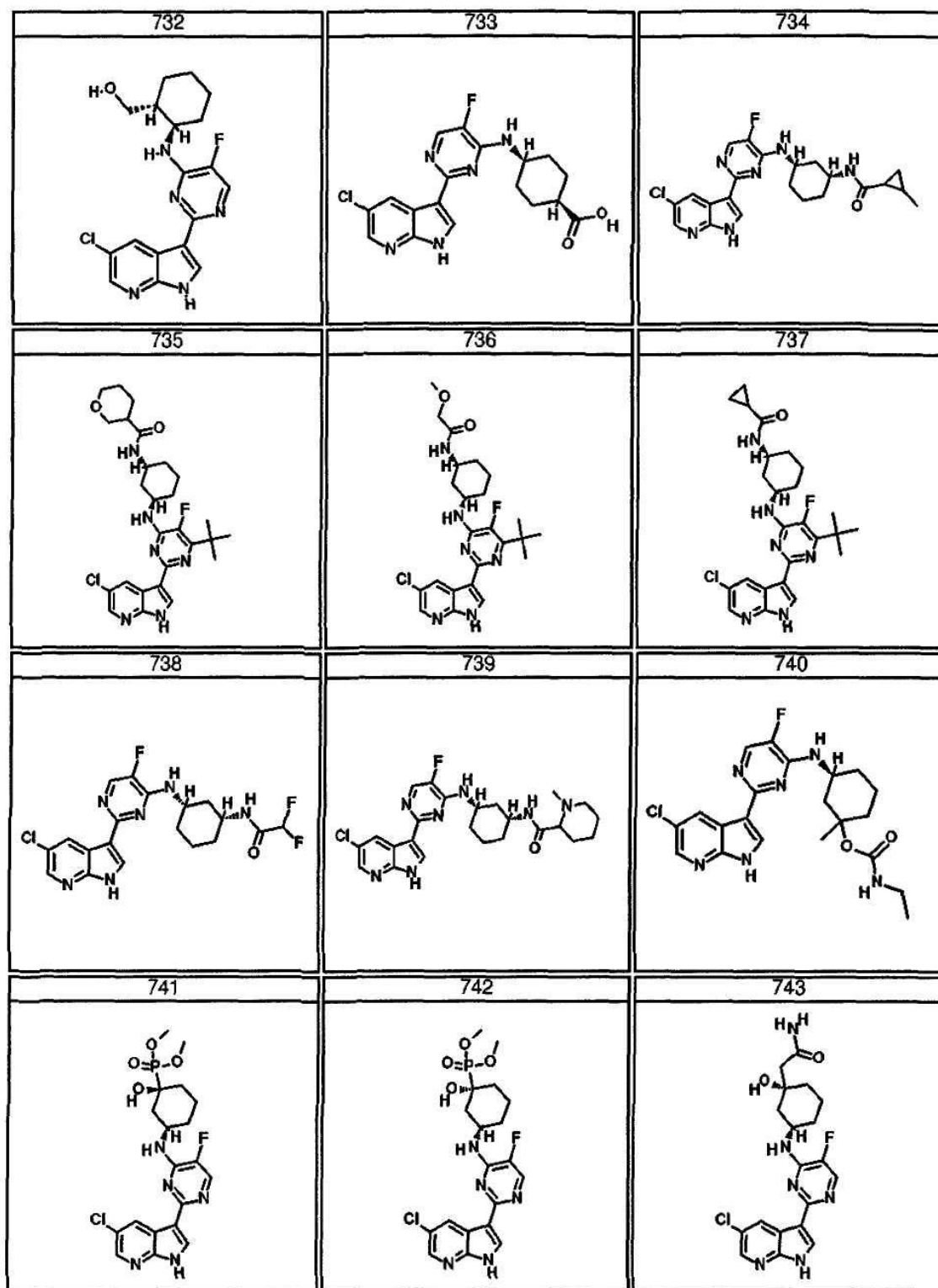


Fig. 4

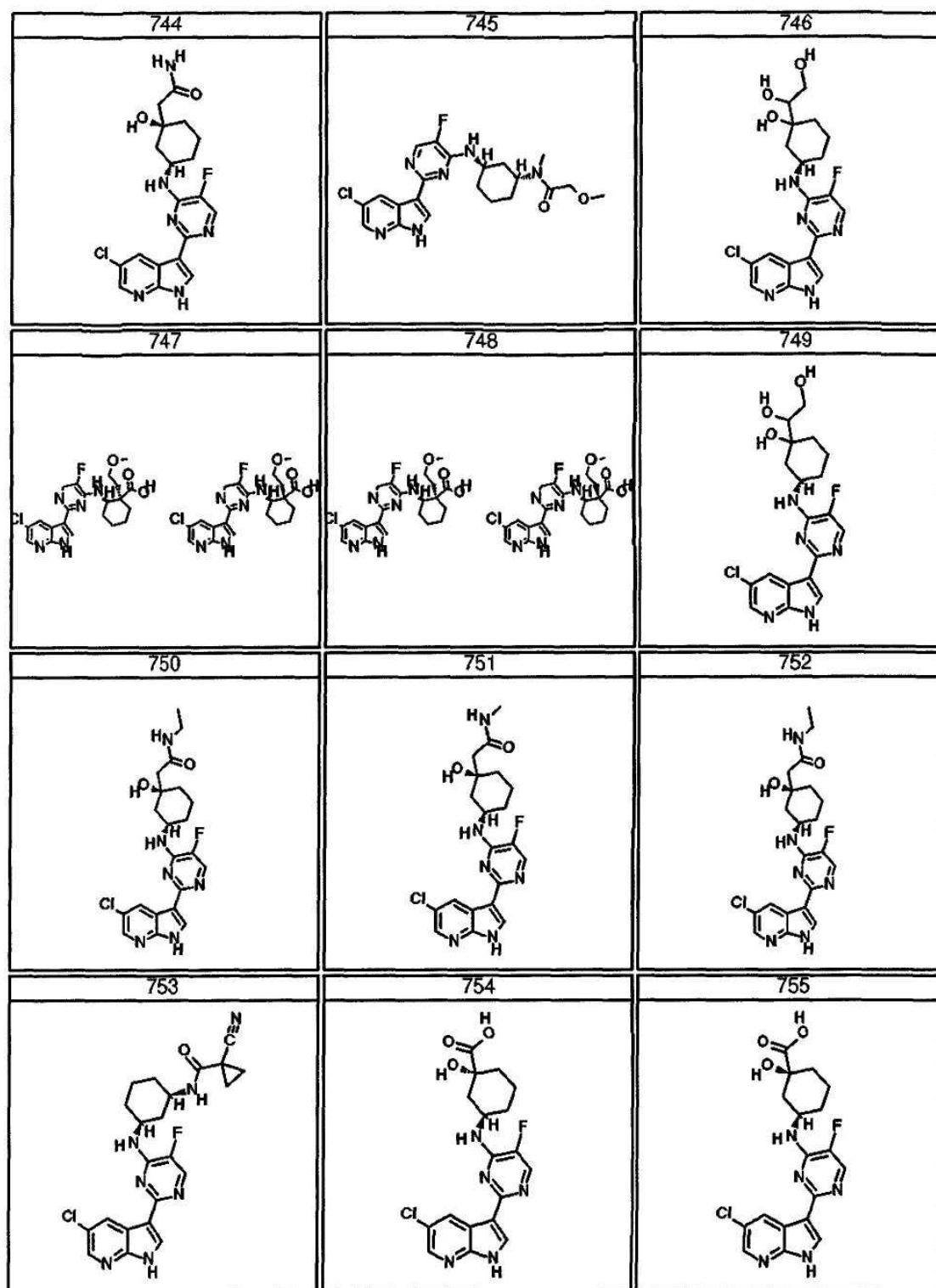


Fig. 4

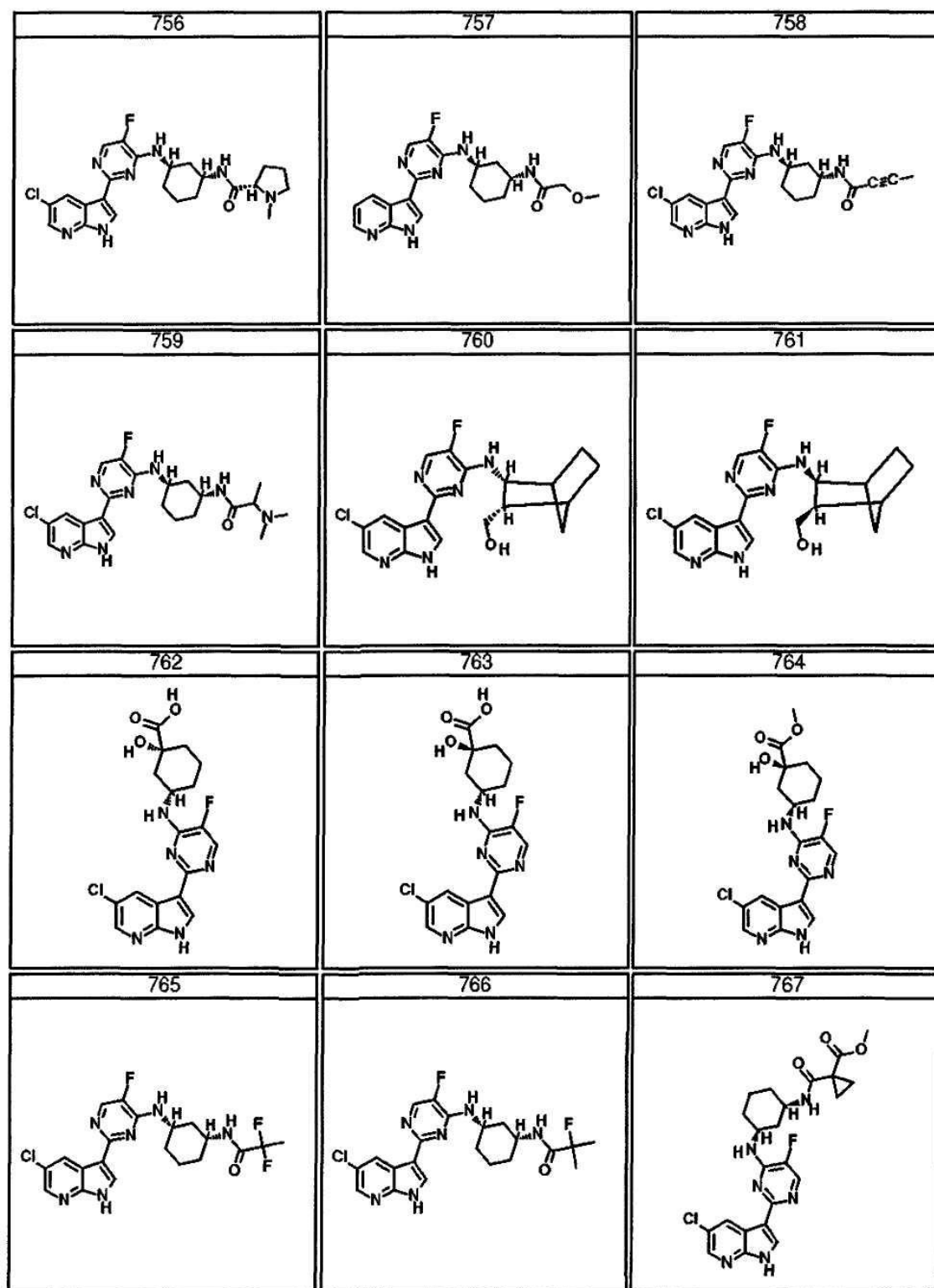


Fig. 4

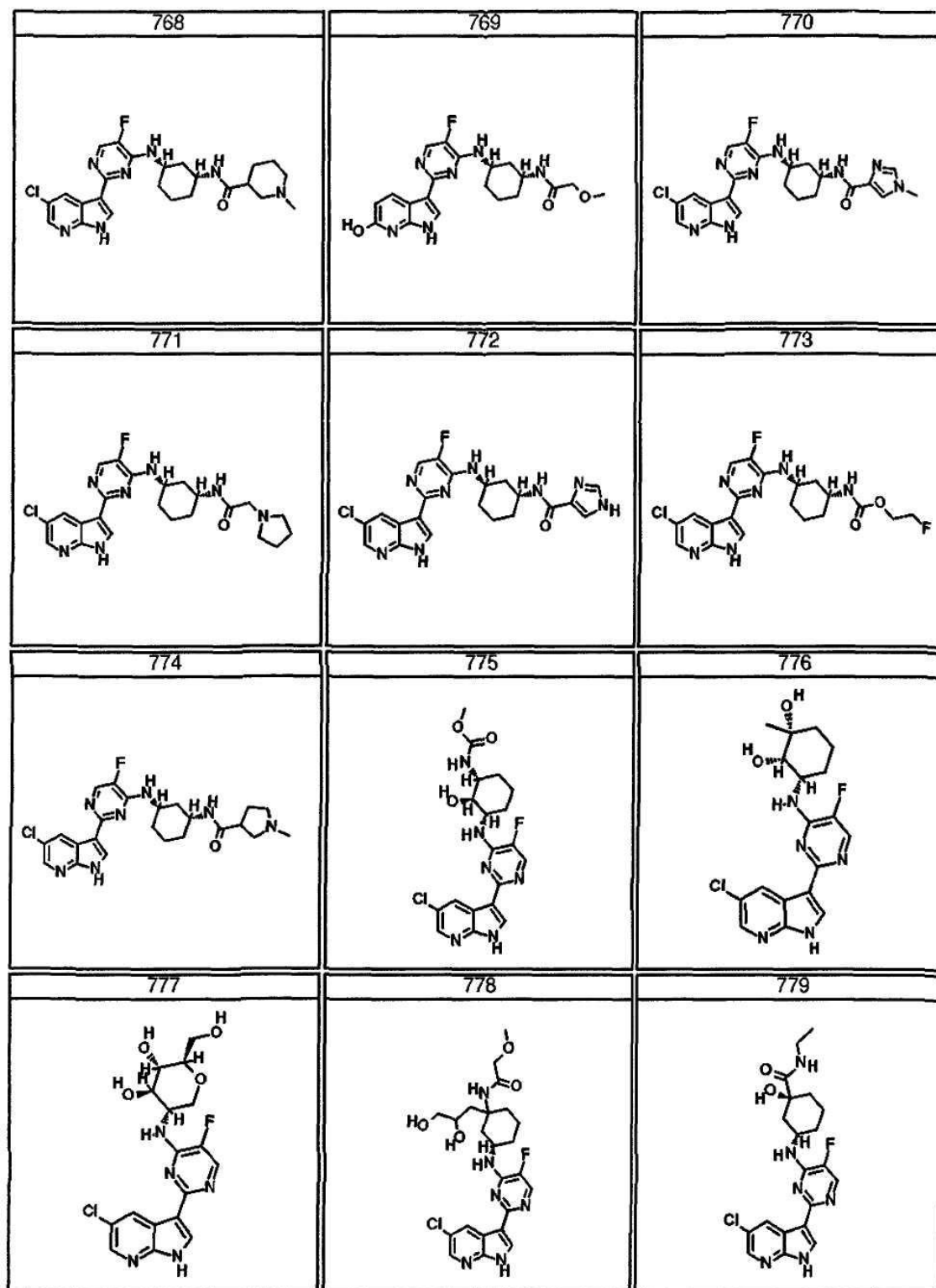


Fig. 4

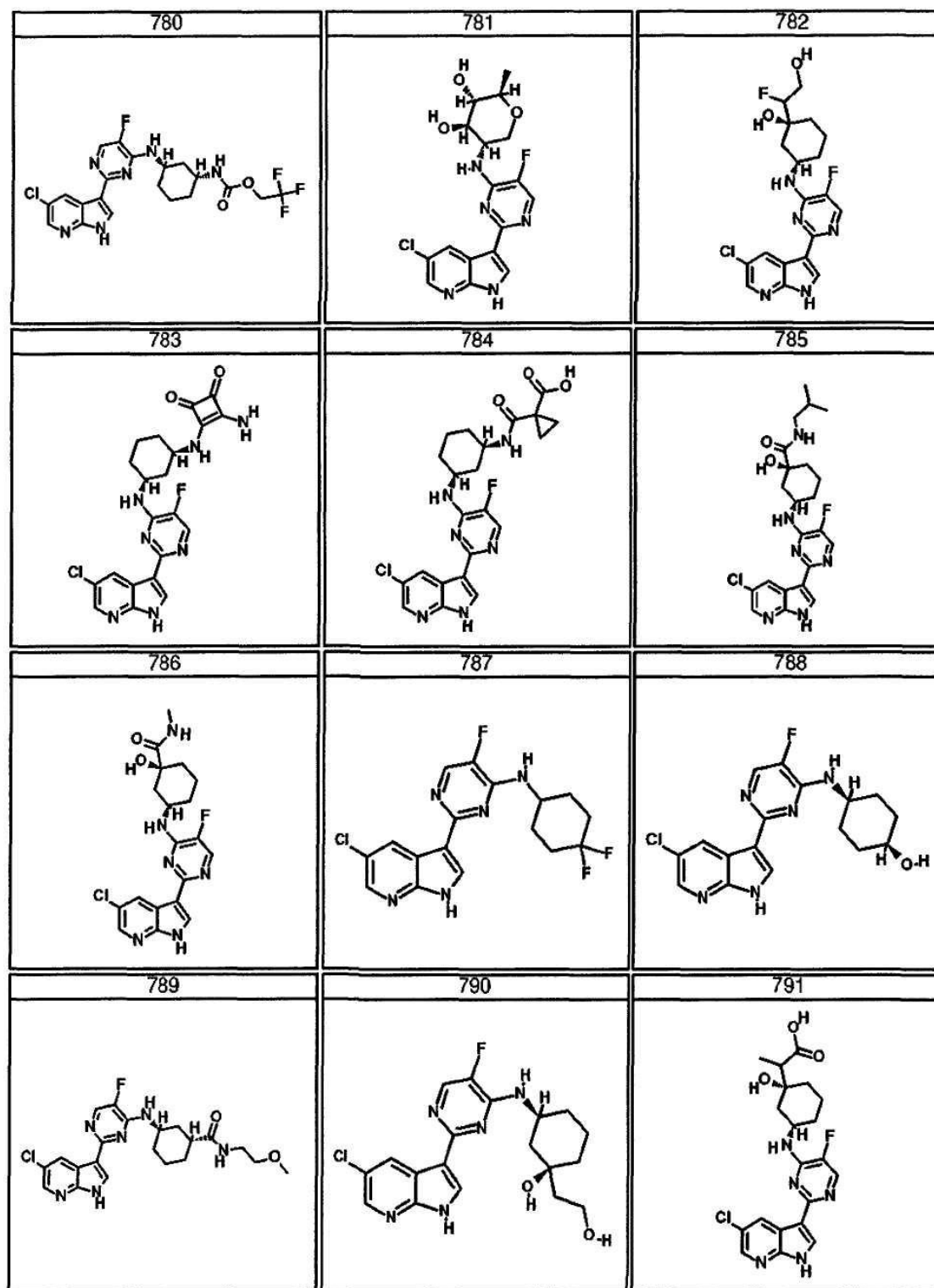
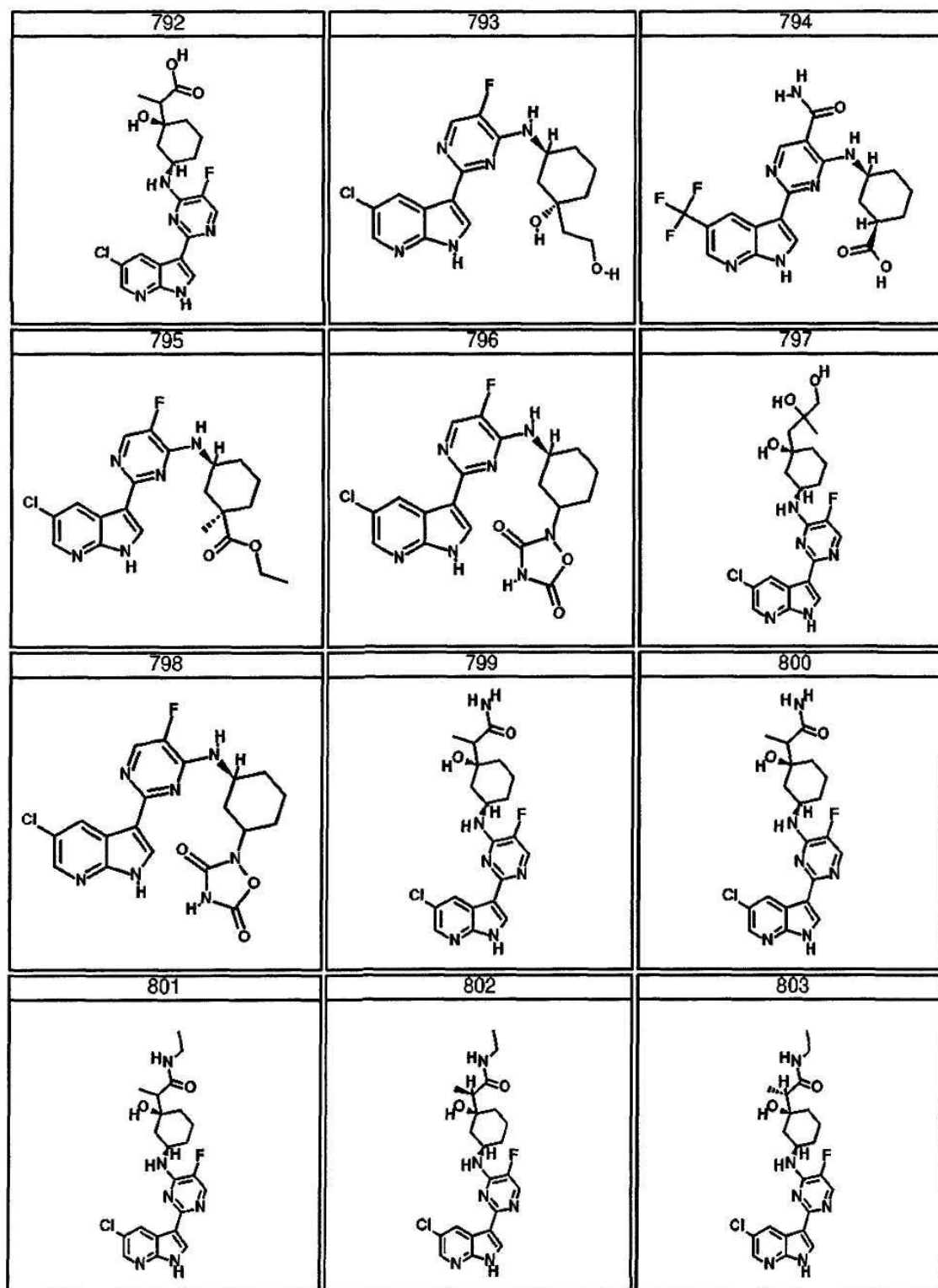
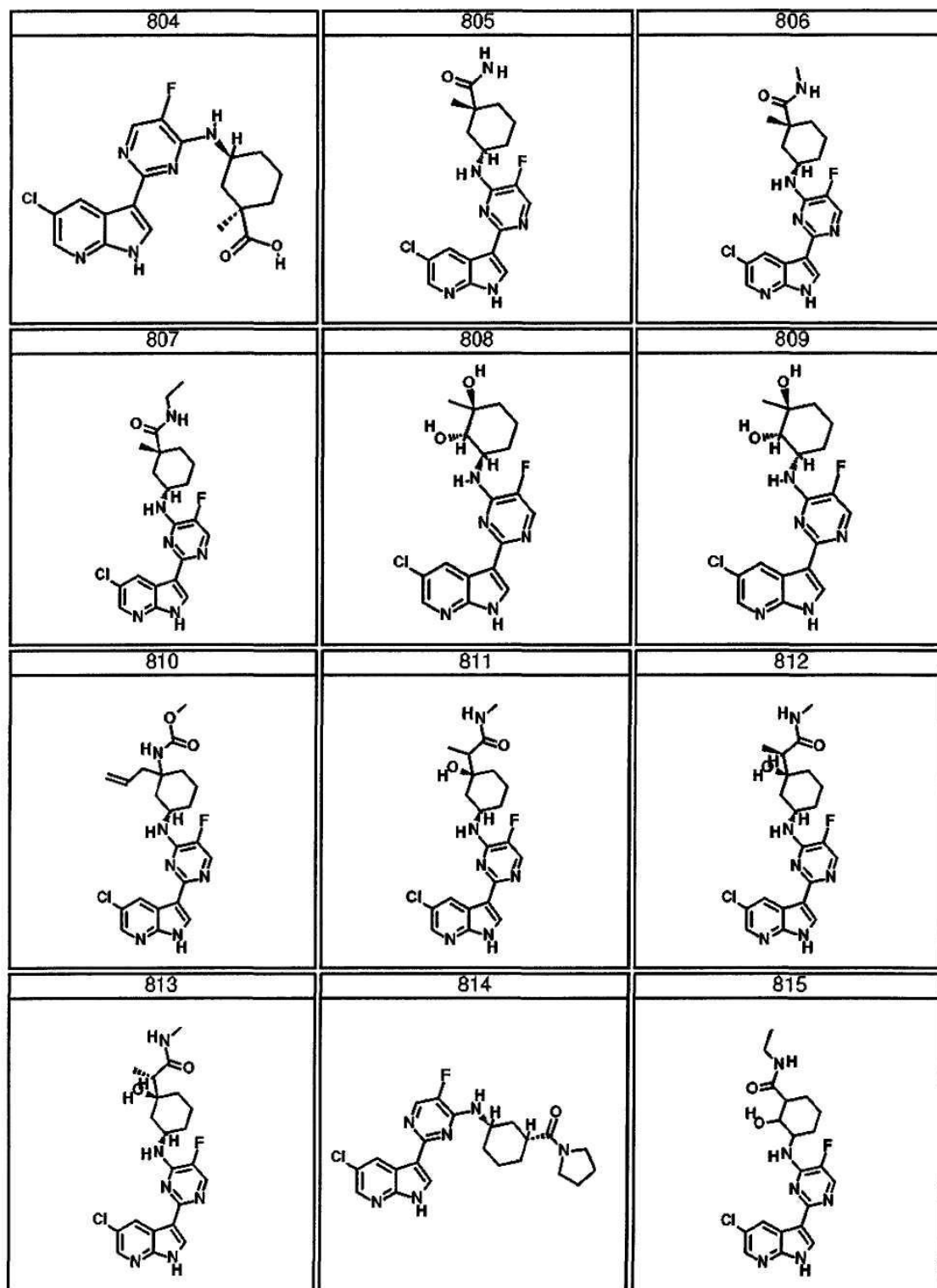


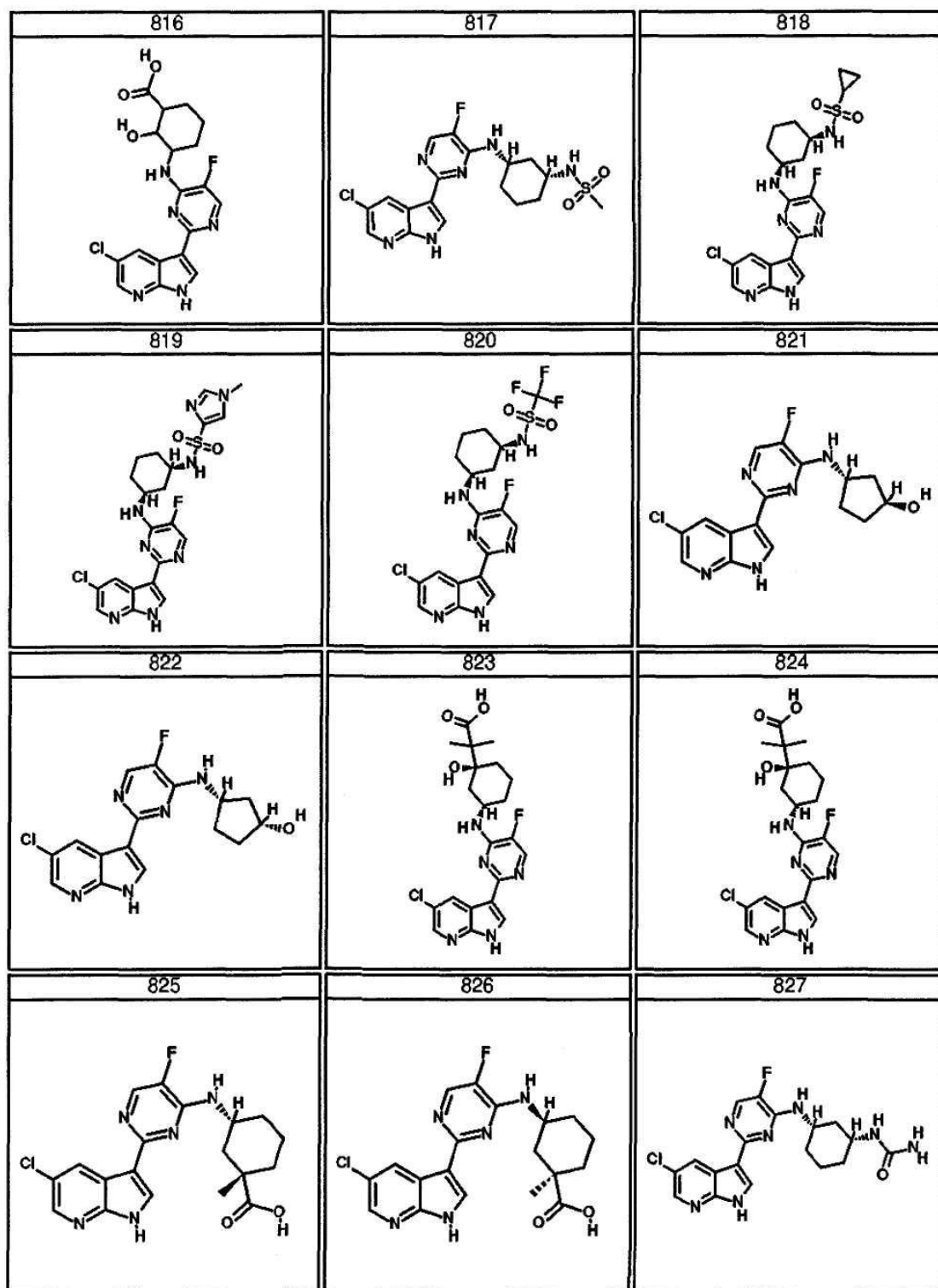
Fig. 4



Фиг. 4



Фиг. 4



Фиг. 4

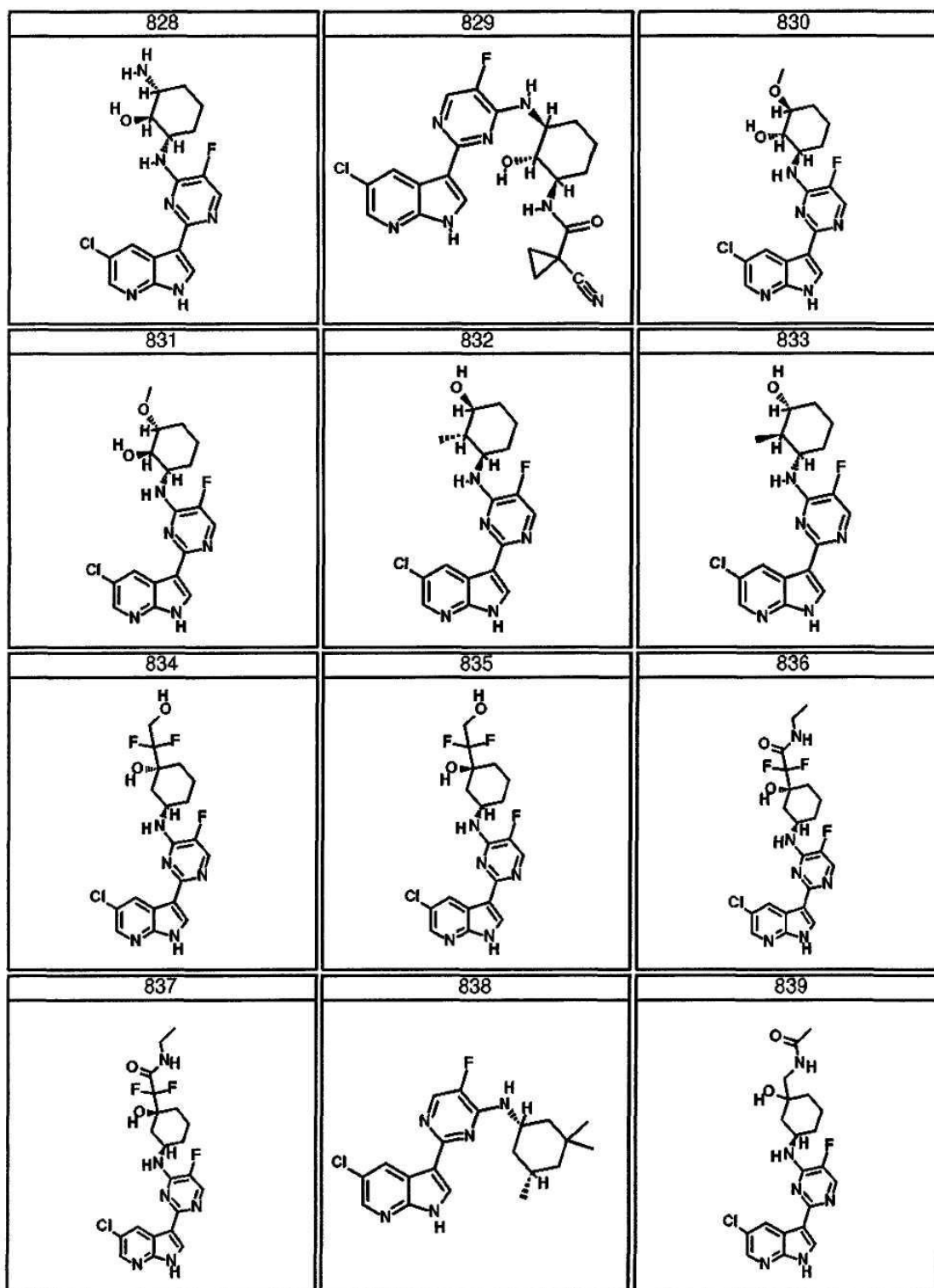


Fig. 4

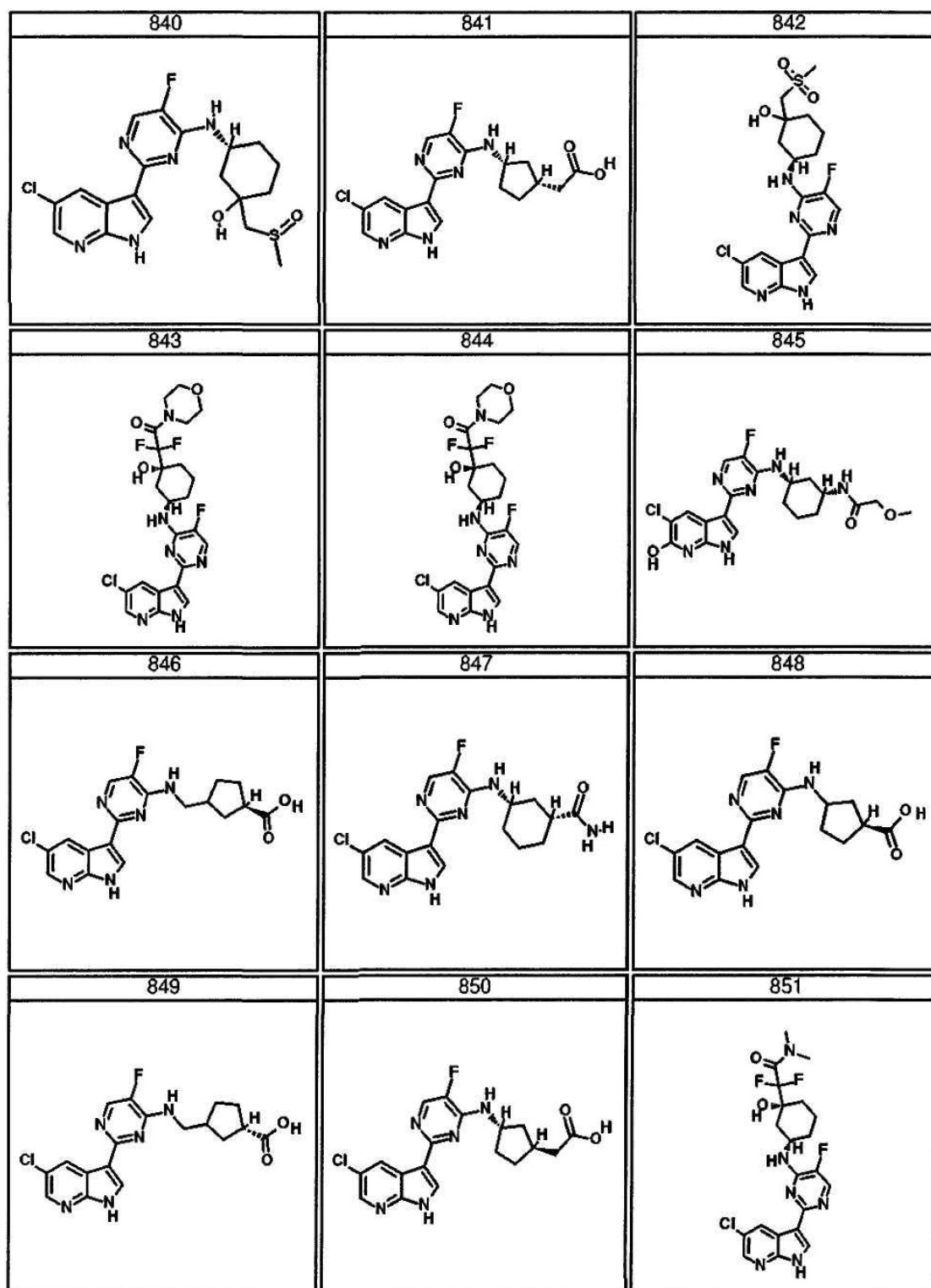


Fig. 4

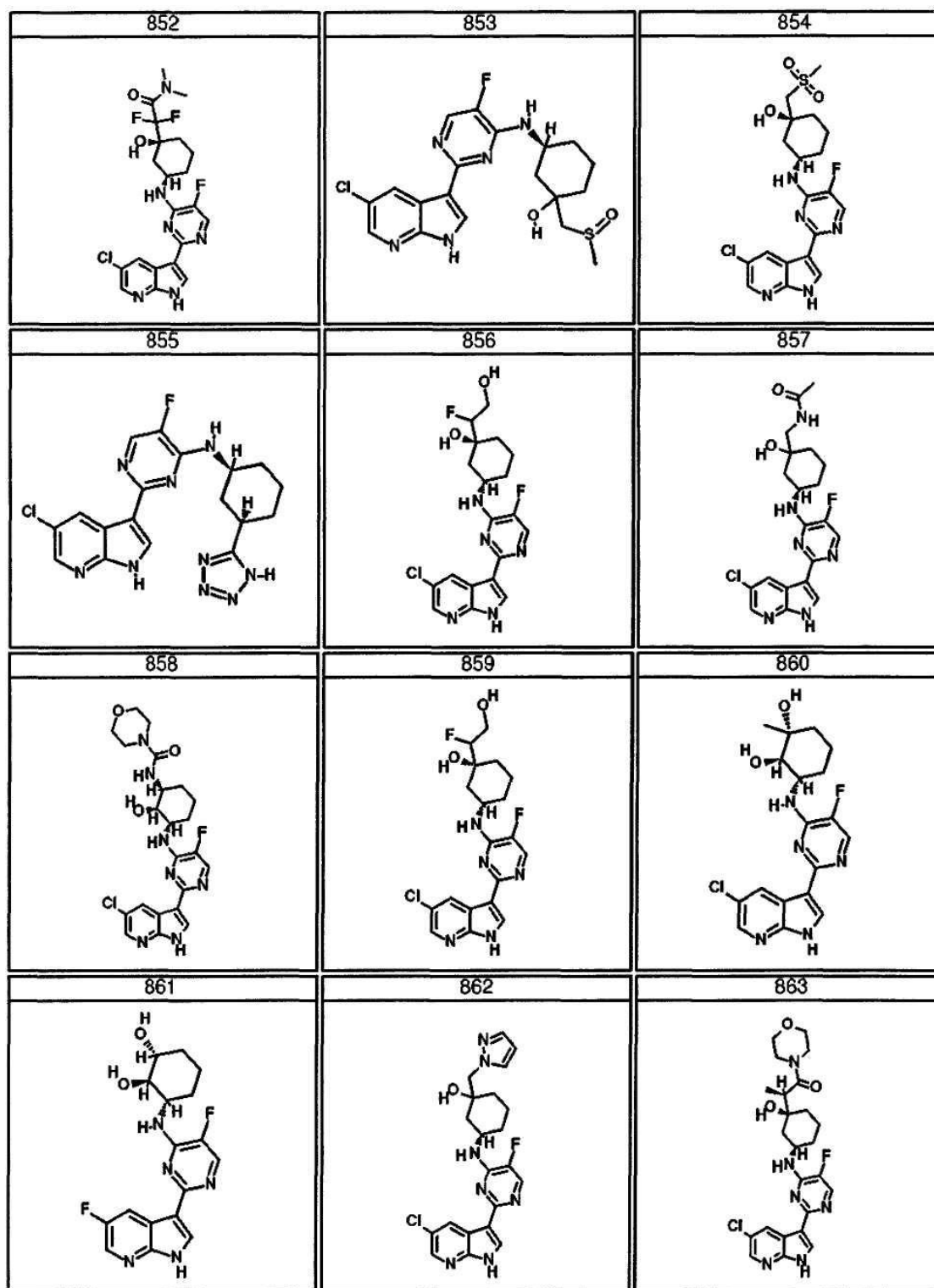
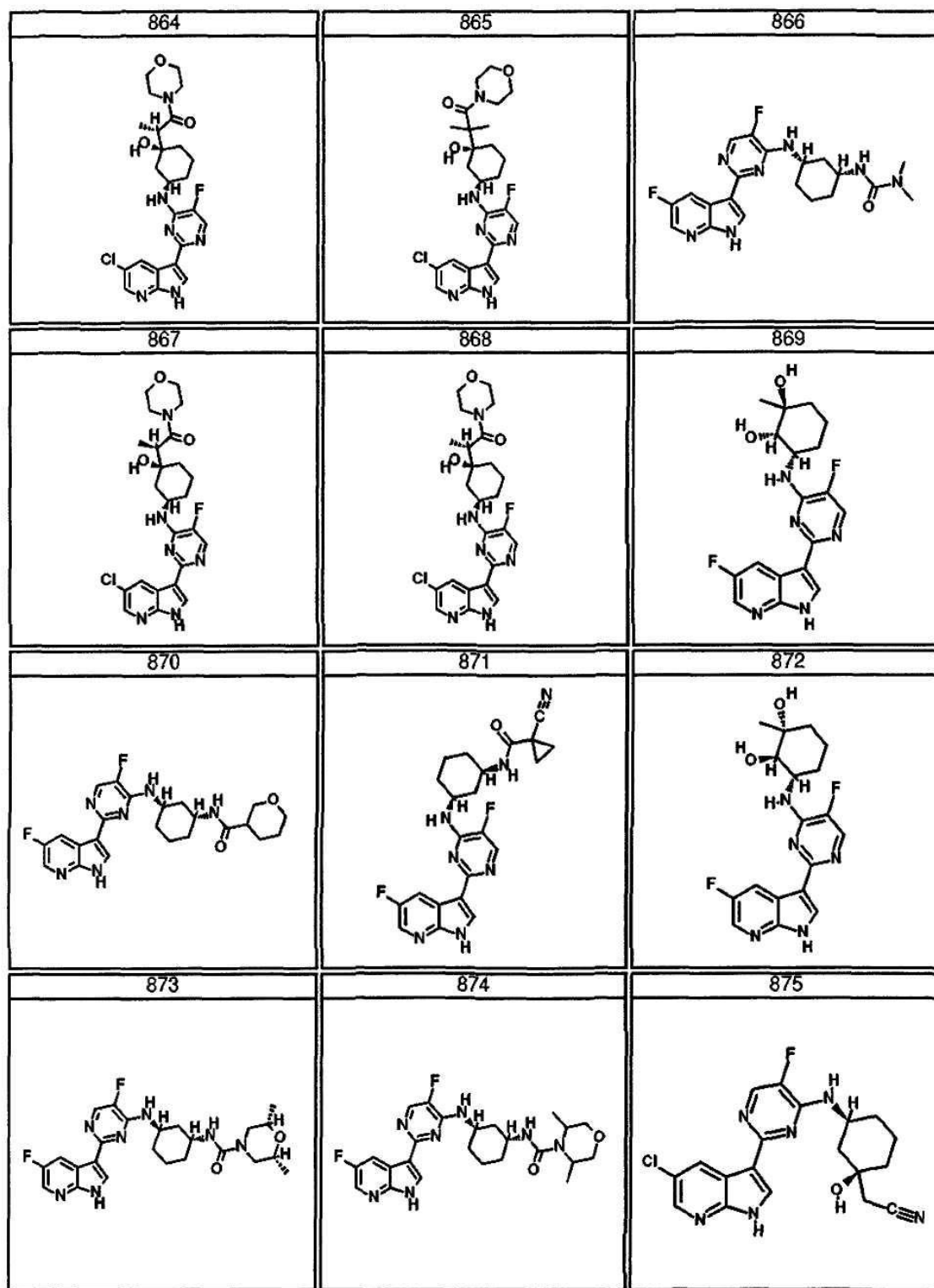


Fig. 4



Фиг. 4

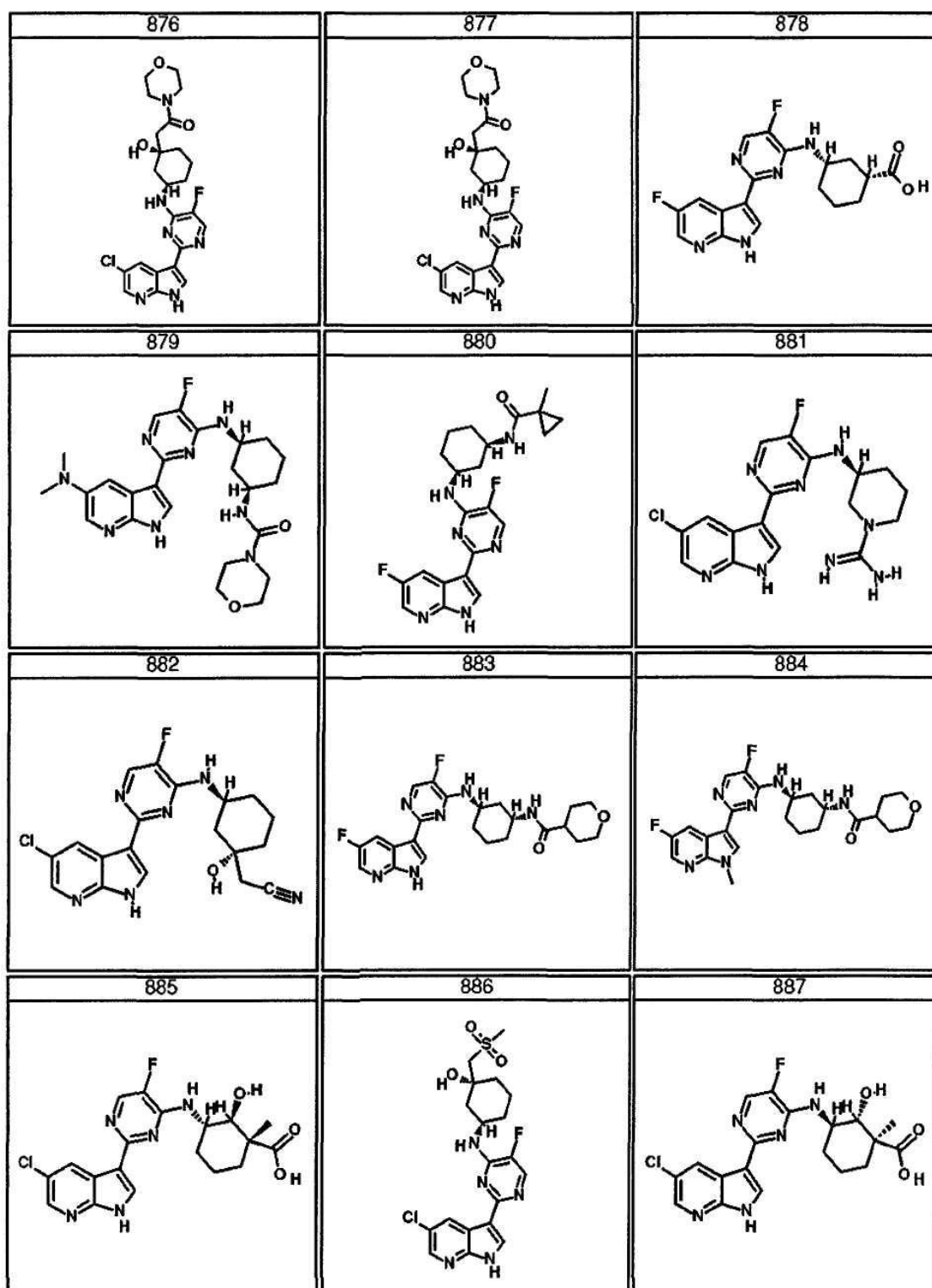


Fig. 4

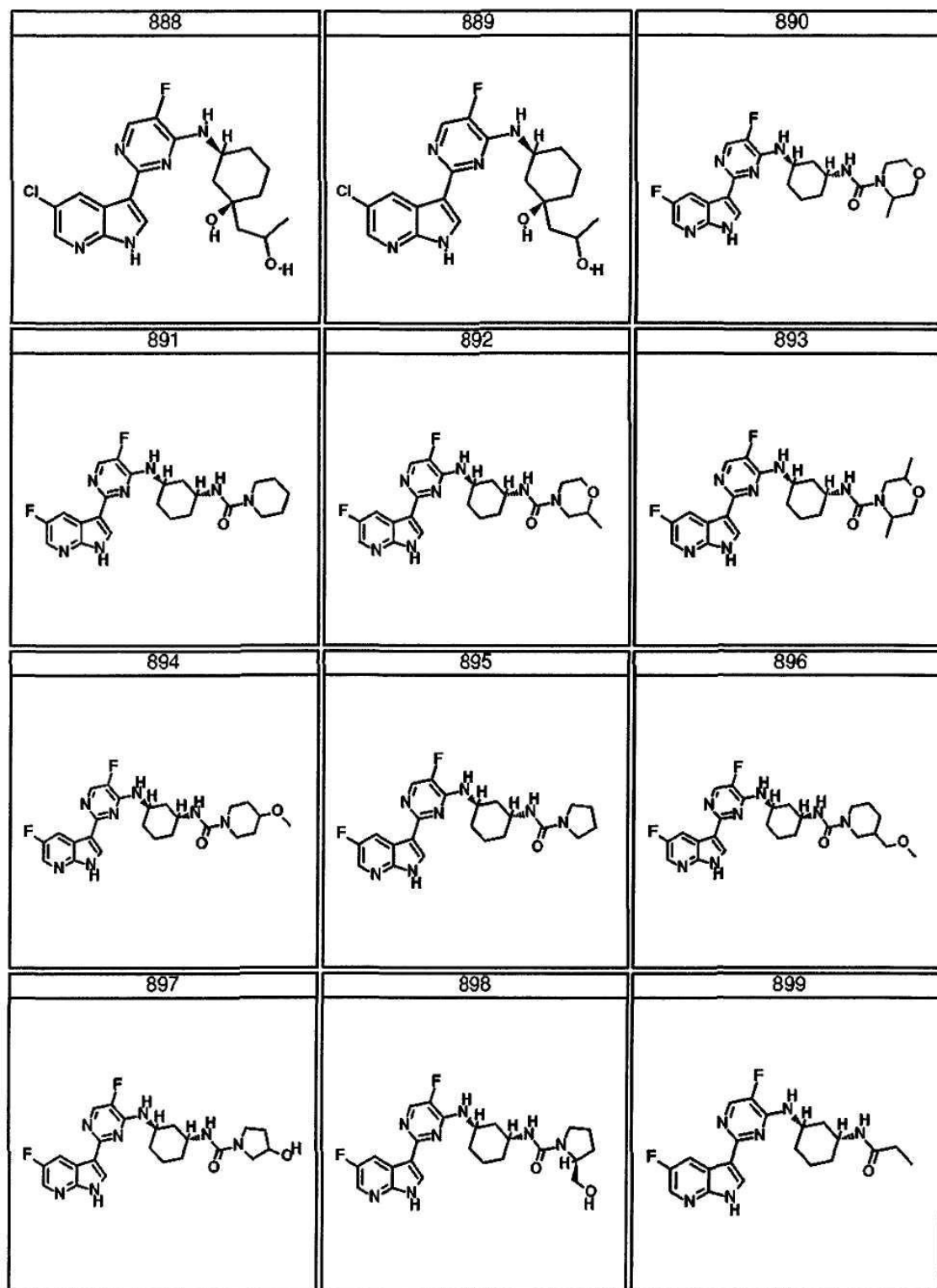


Fig. 4

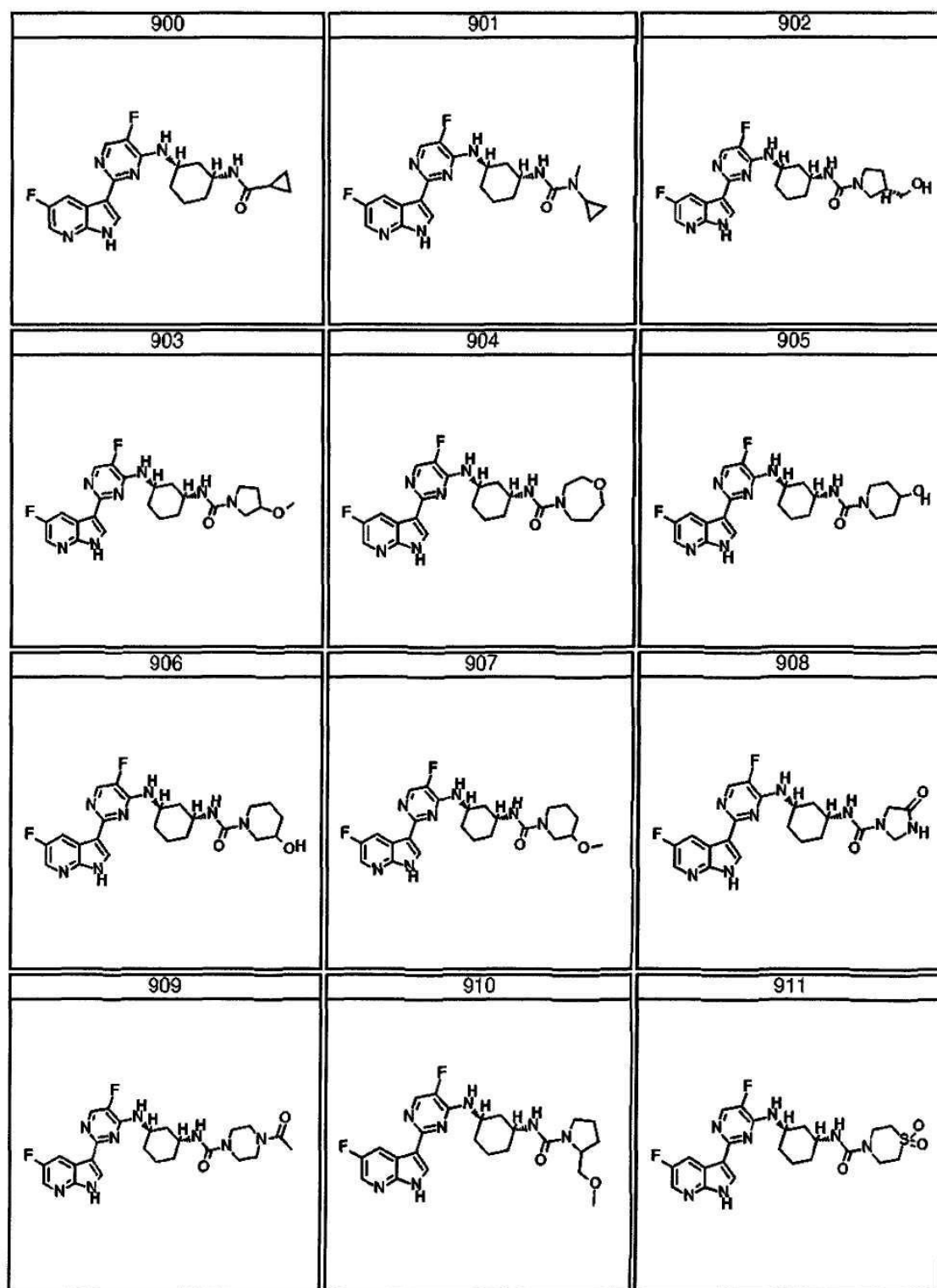


Fig. 4

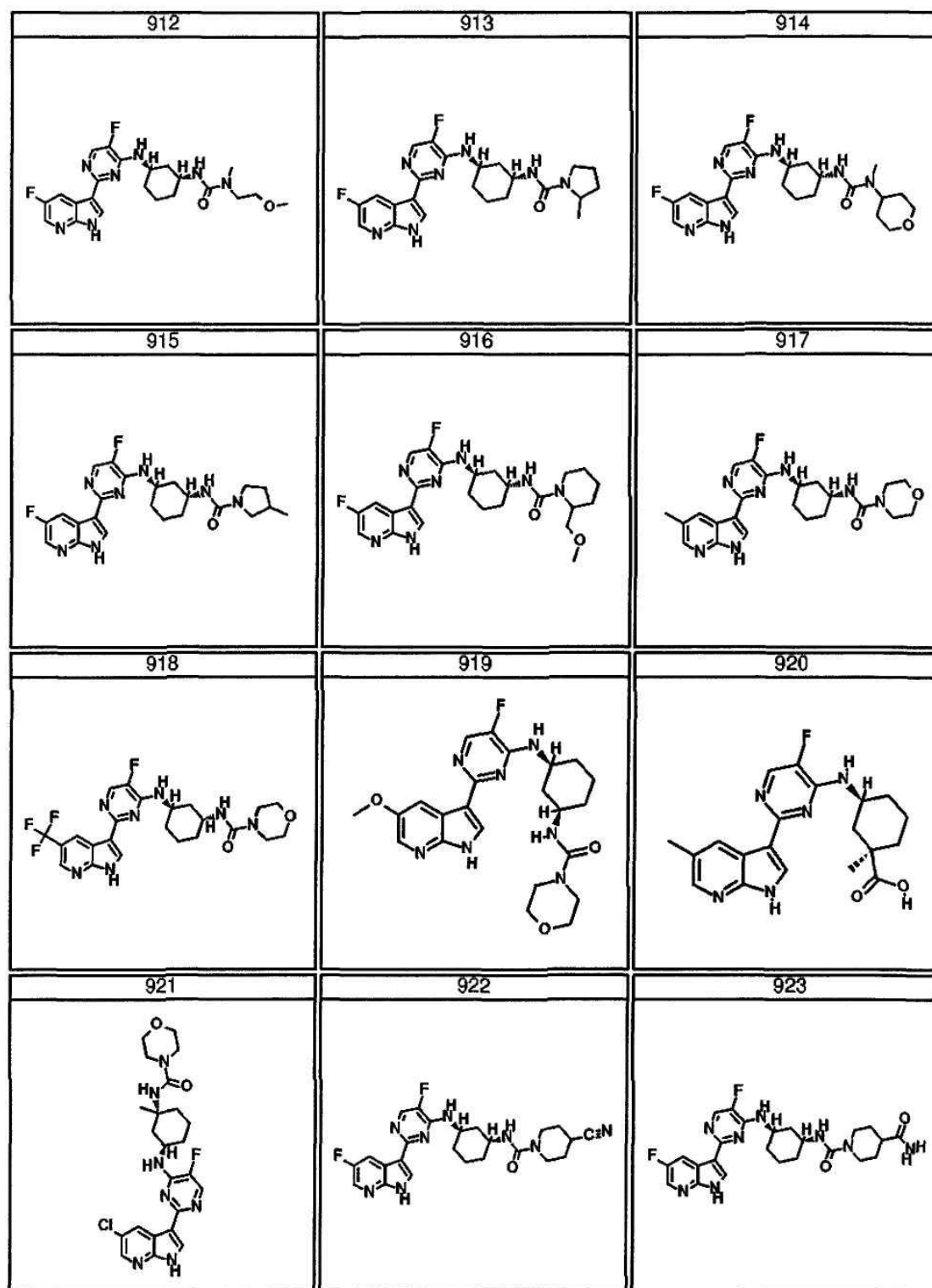


Fig. 4

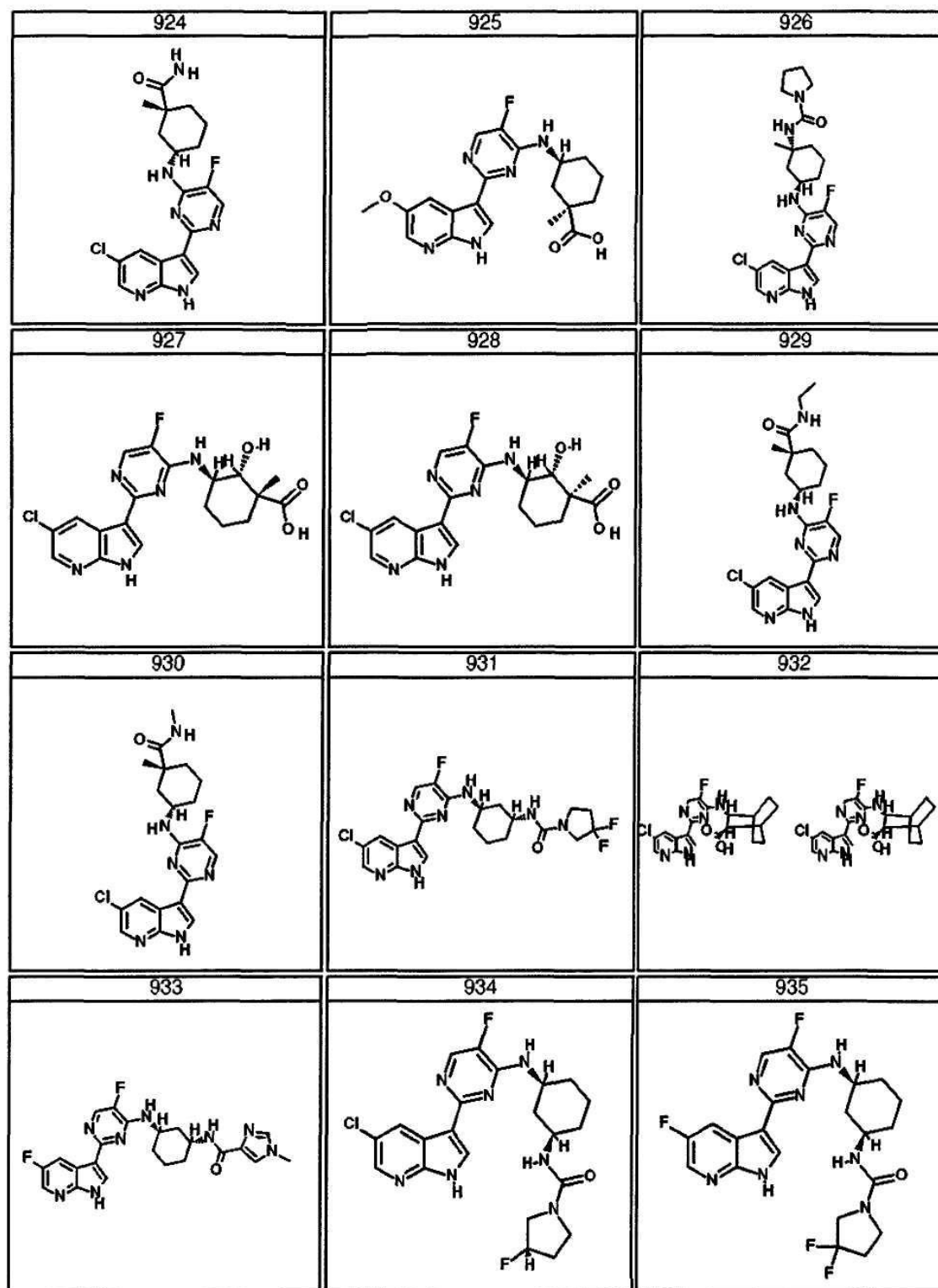


Fig. 4

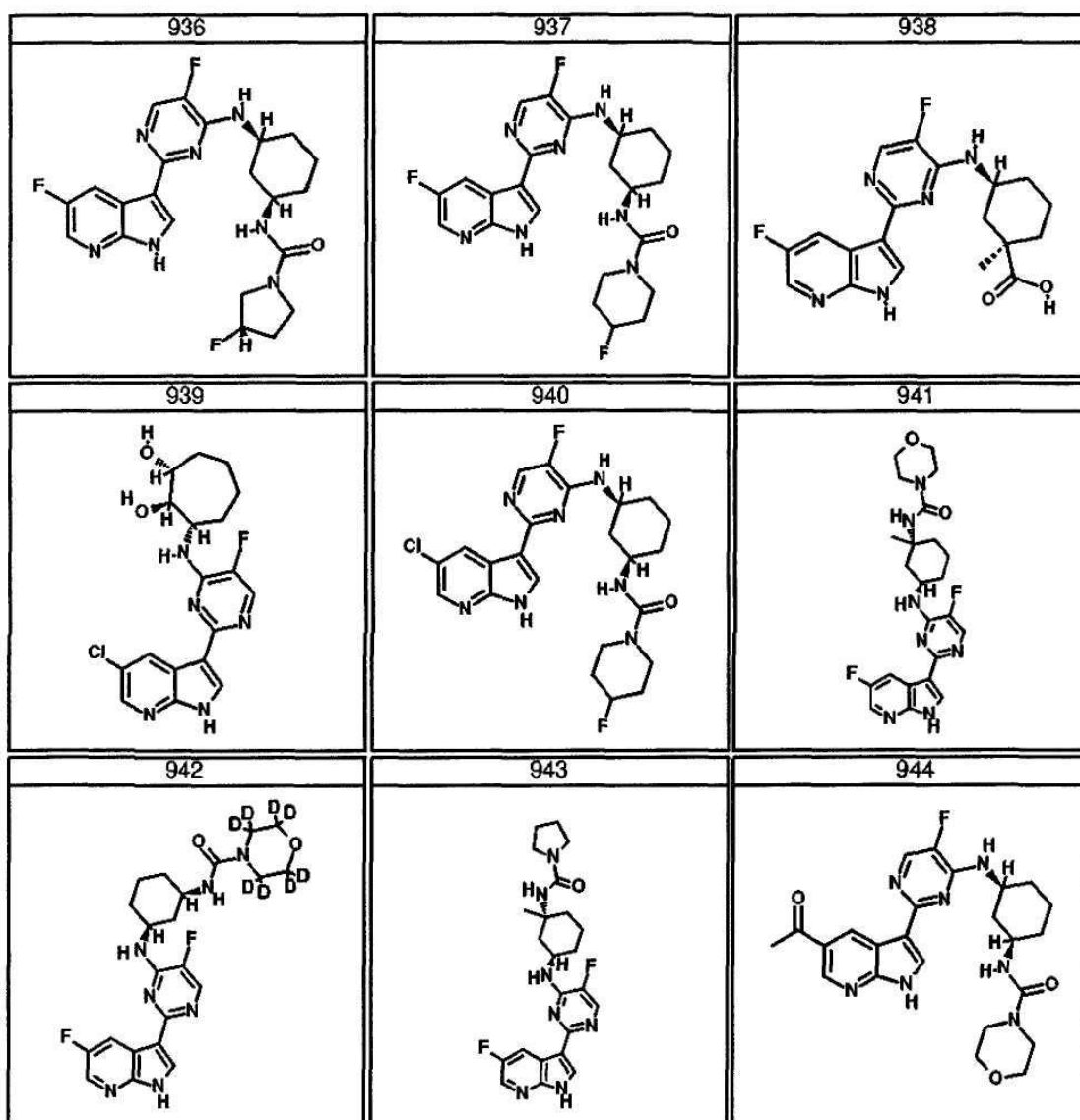


Fig. 4

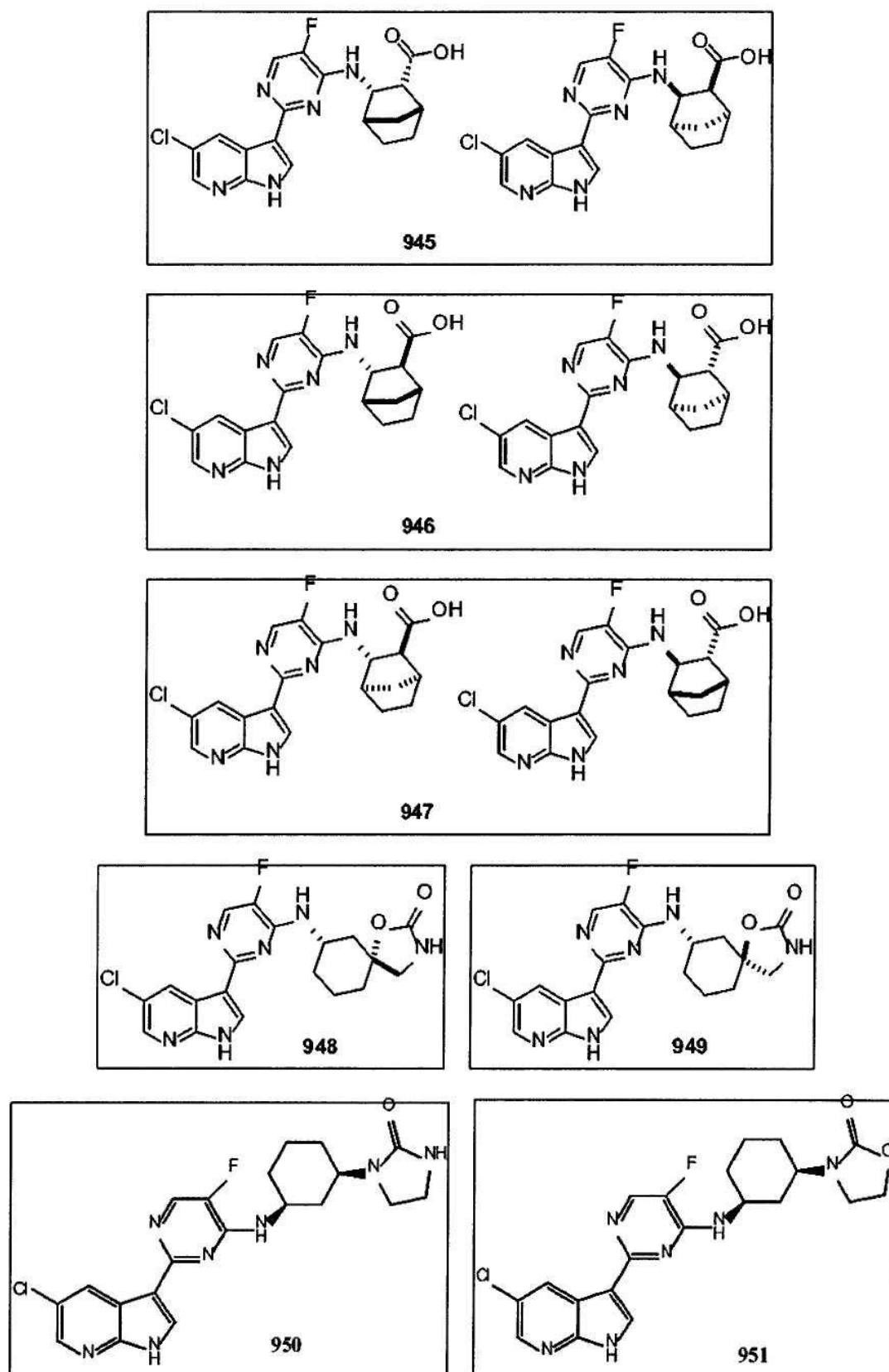


Fig. 5

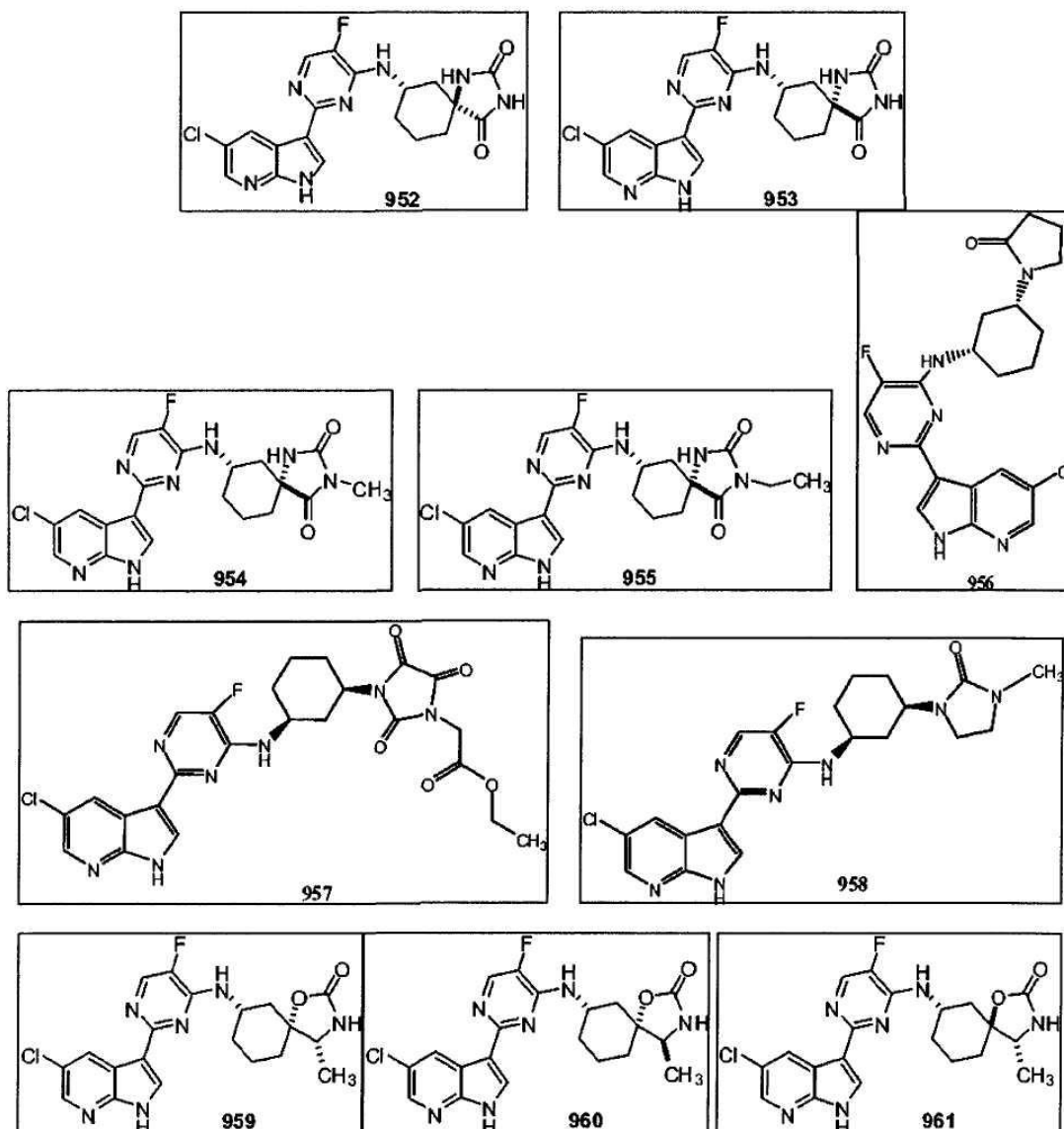
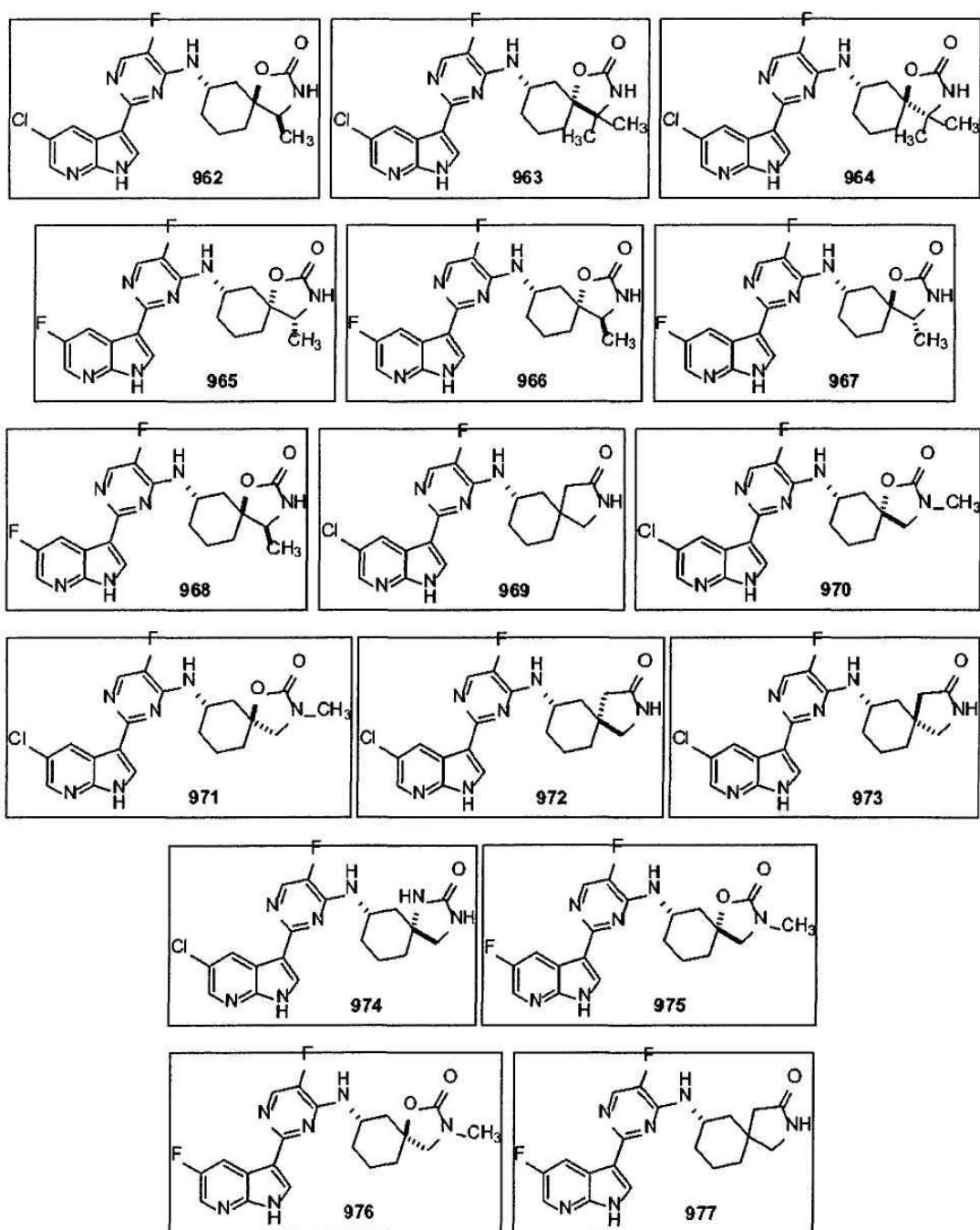
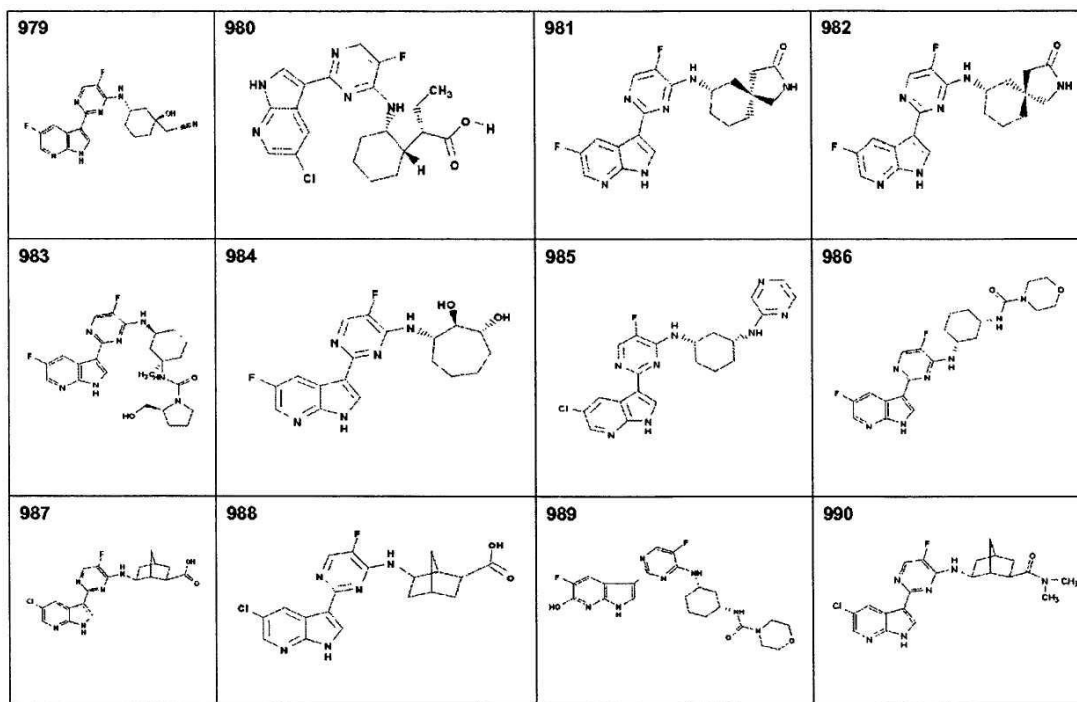


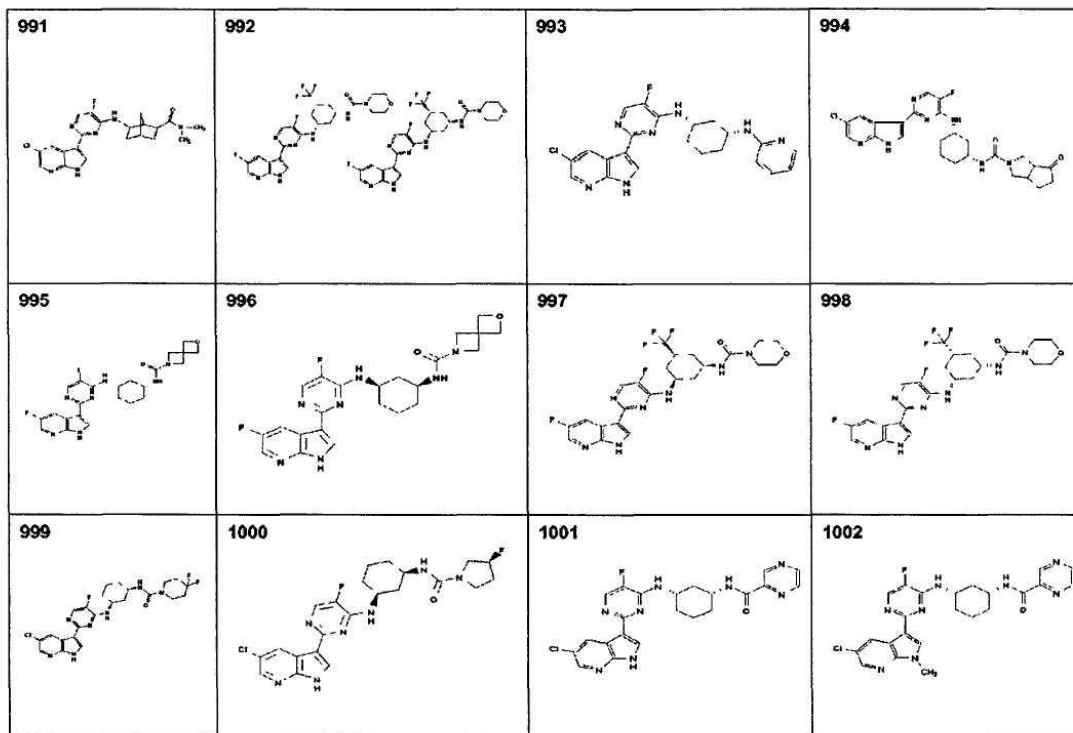
Fig. 5



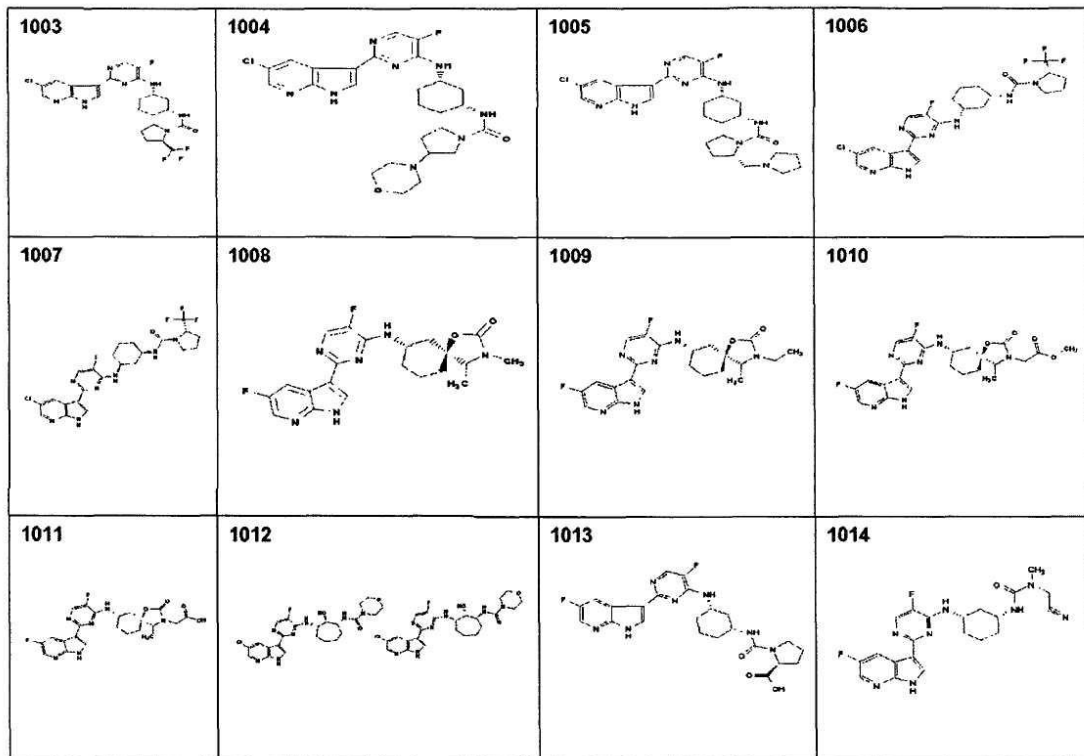
Фиг. 5



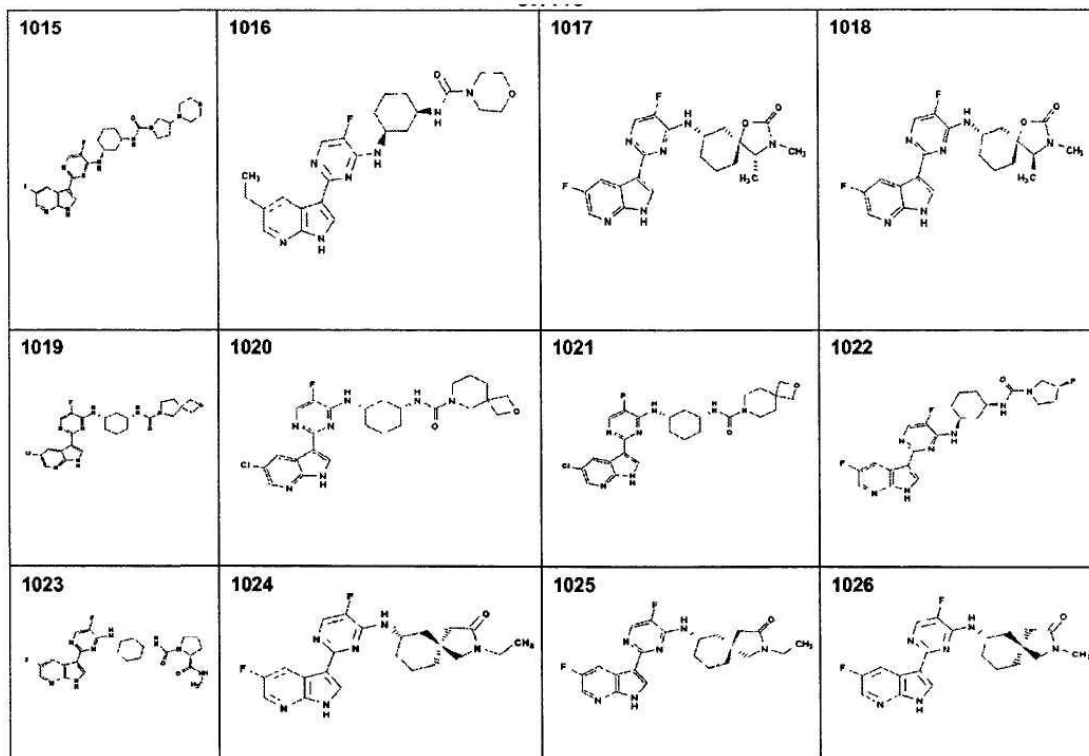
Фиг. 6



Фиг. 6



Фиг. 6



Фиг. 6

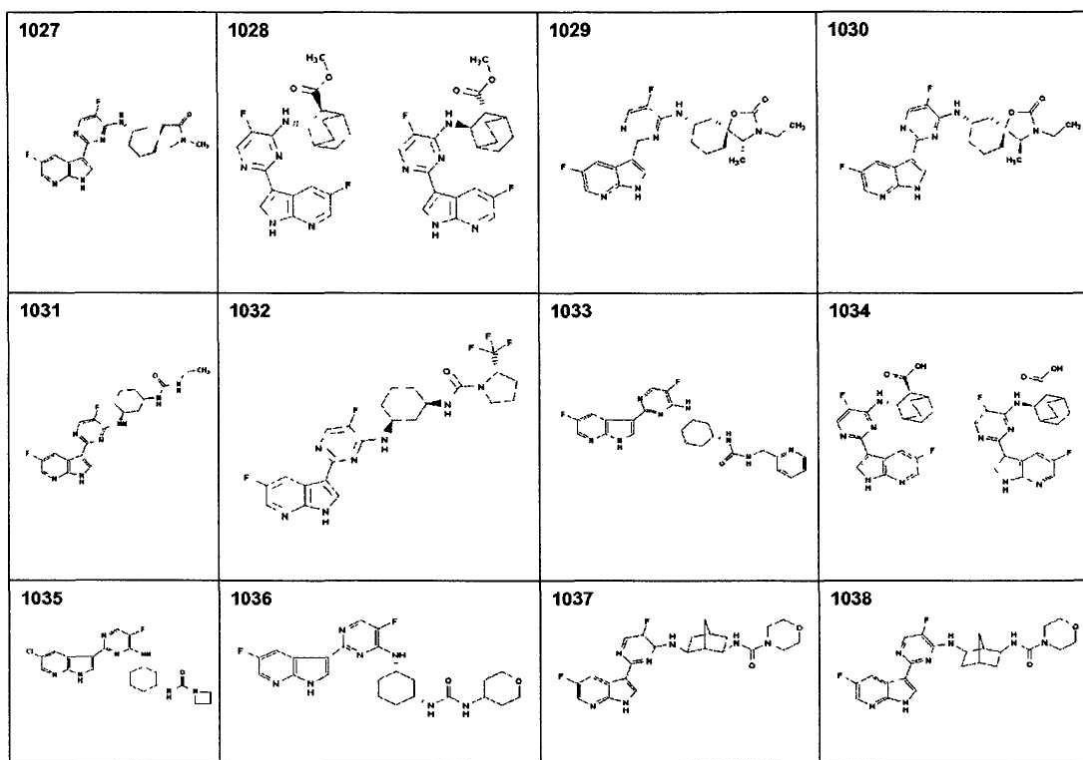


Fig. 6

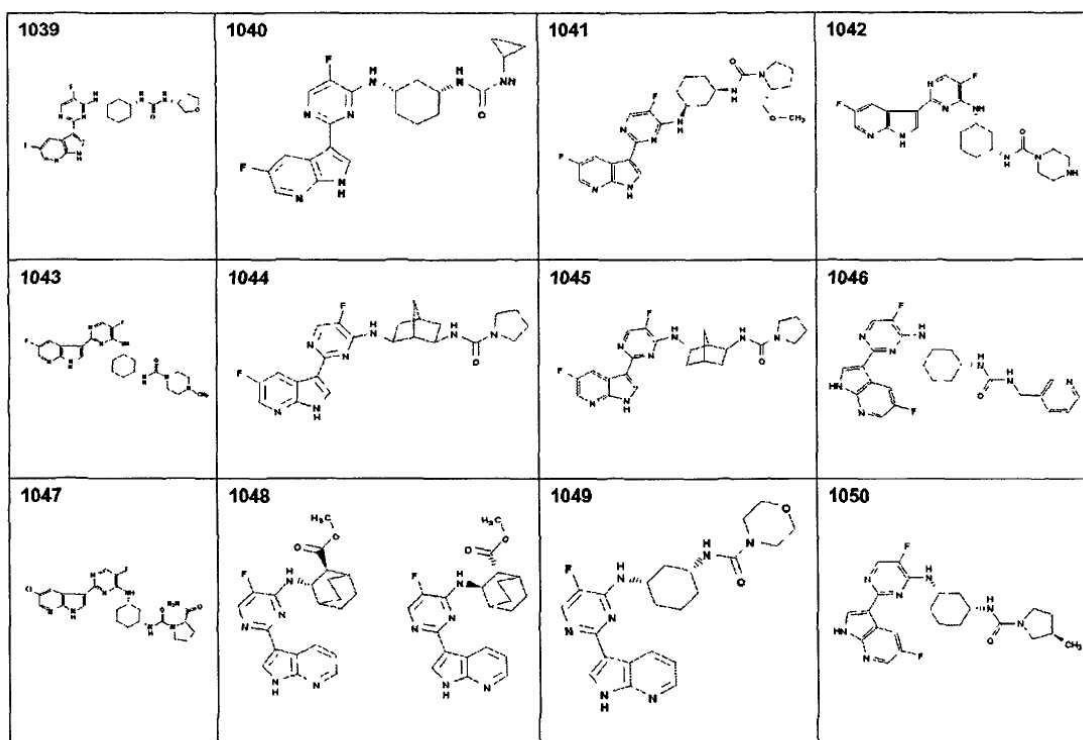


Fig. 6

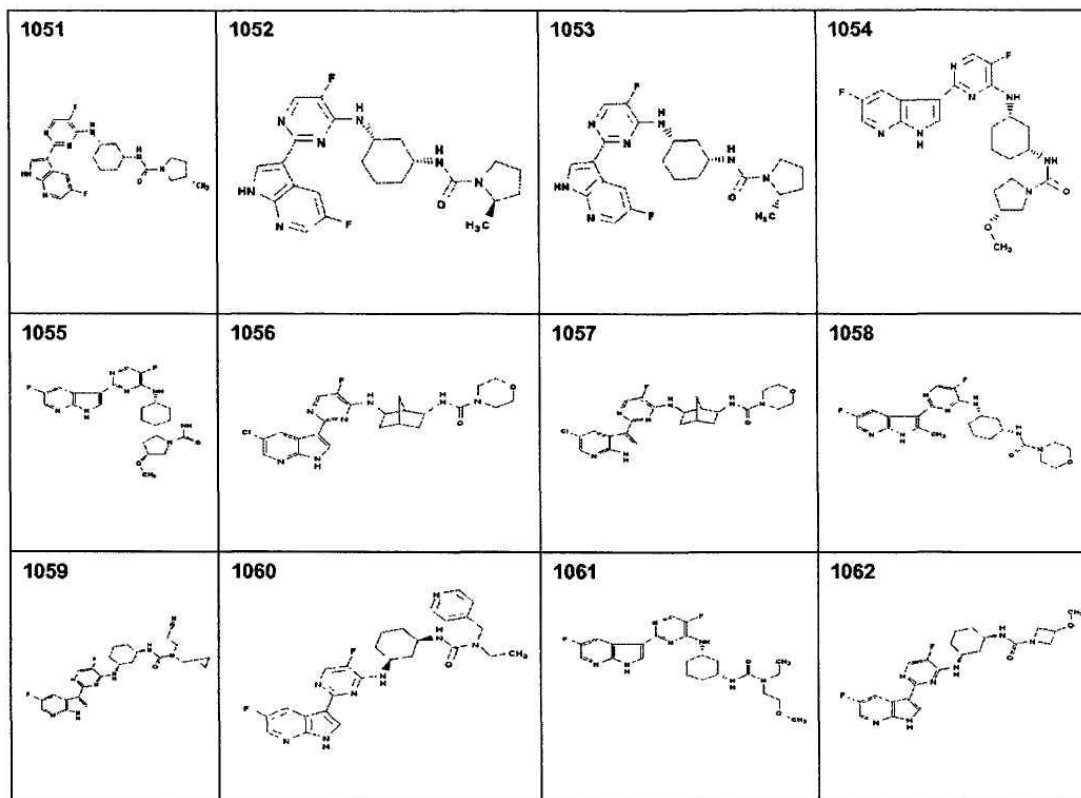


Fig. 6

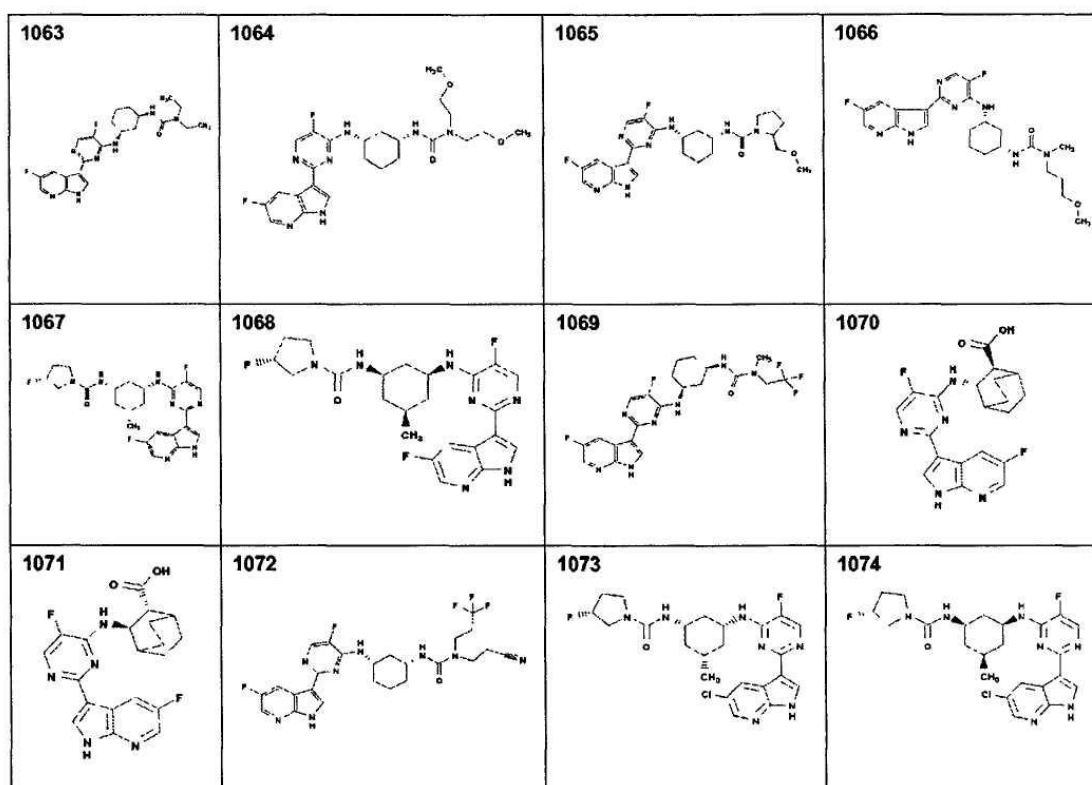
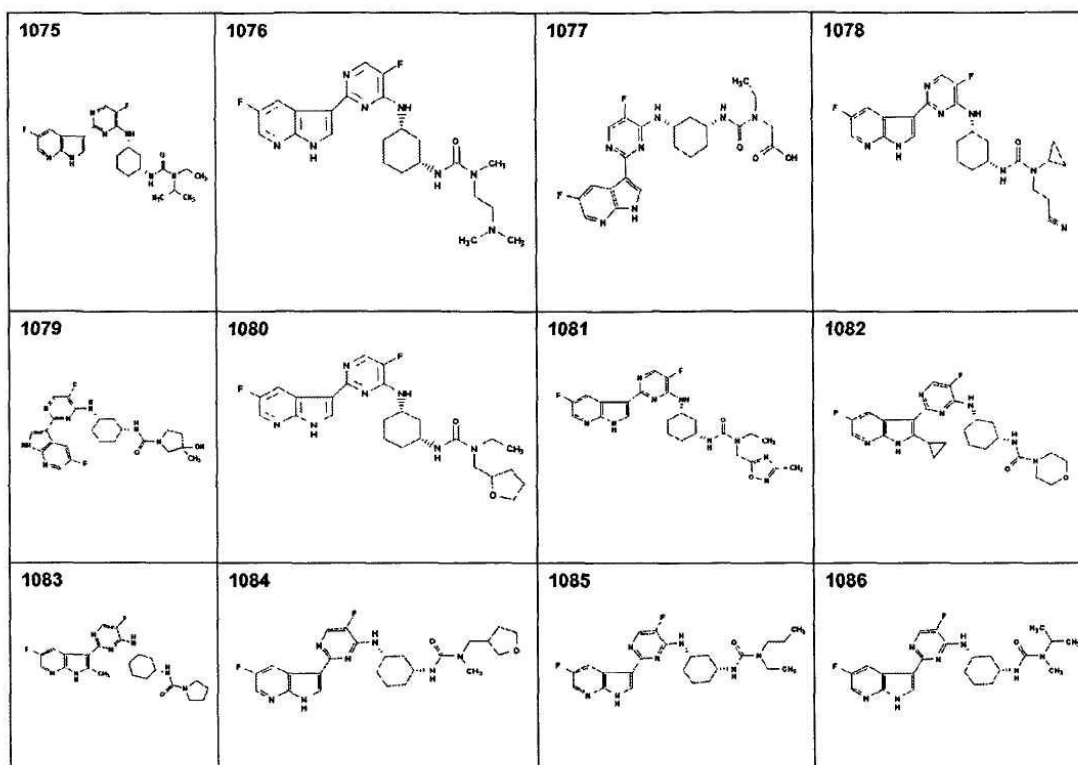
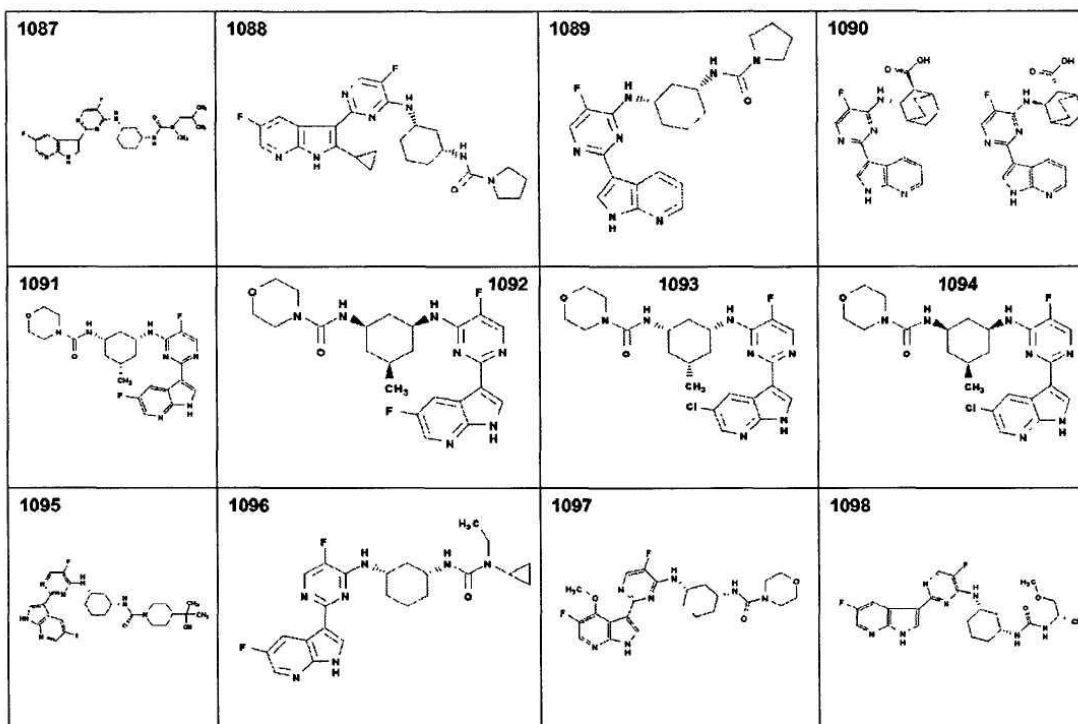


Fig. 6



Фиг. 6



Фиг. 6

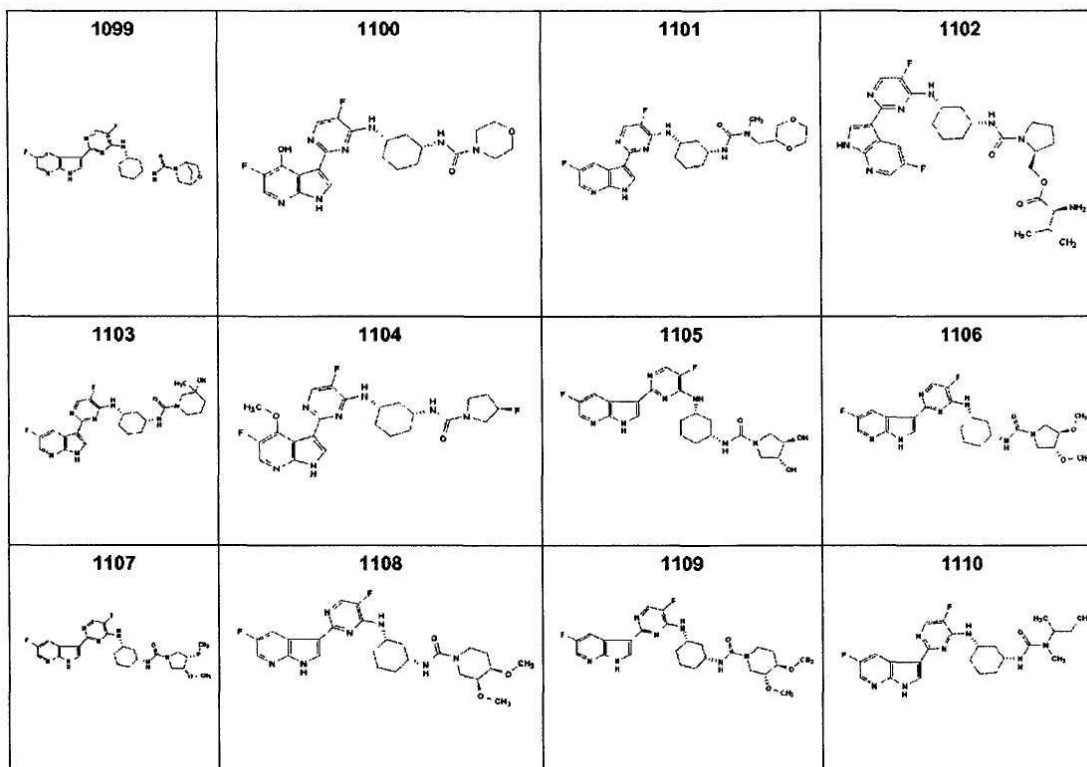


Fig. 6

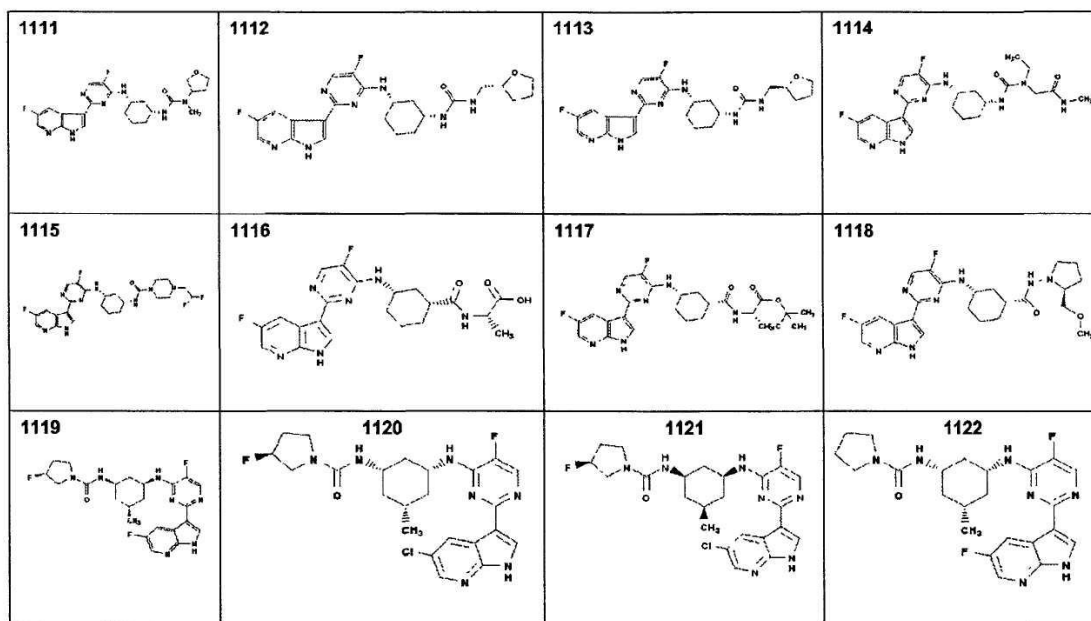


Fig. 6

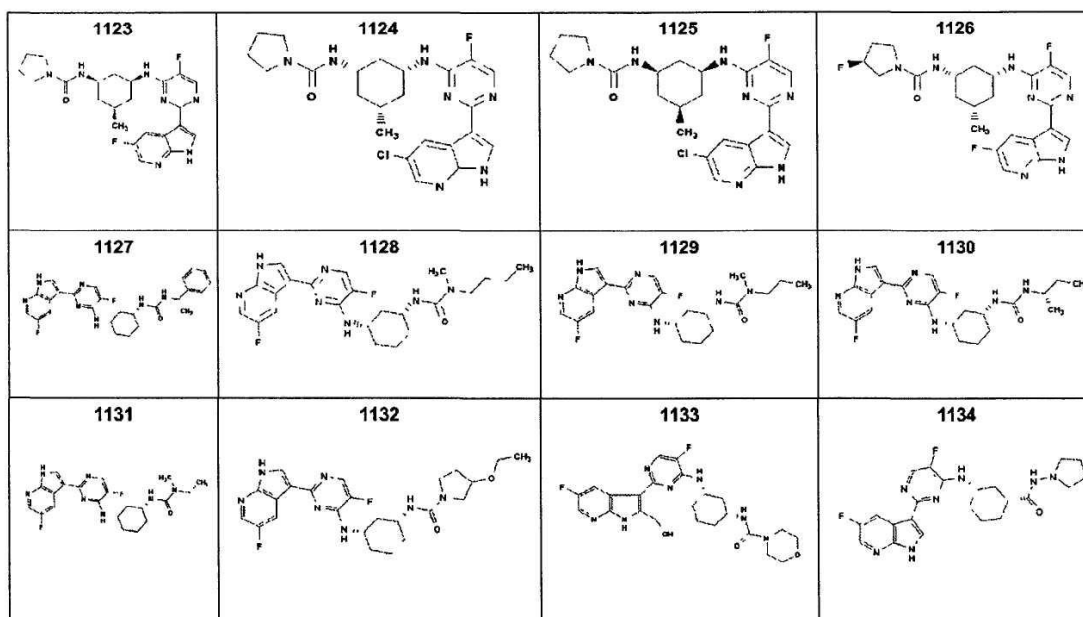


Fig. 6

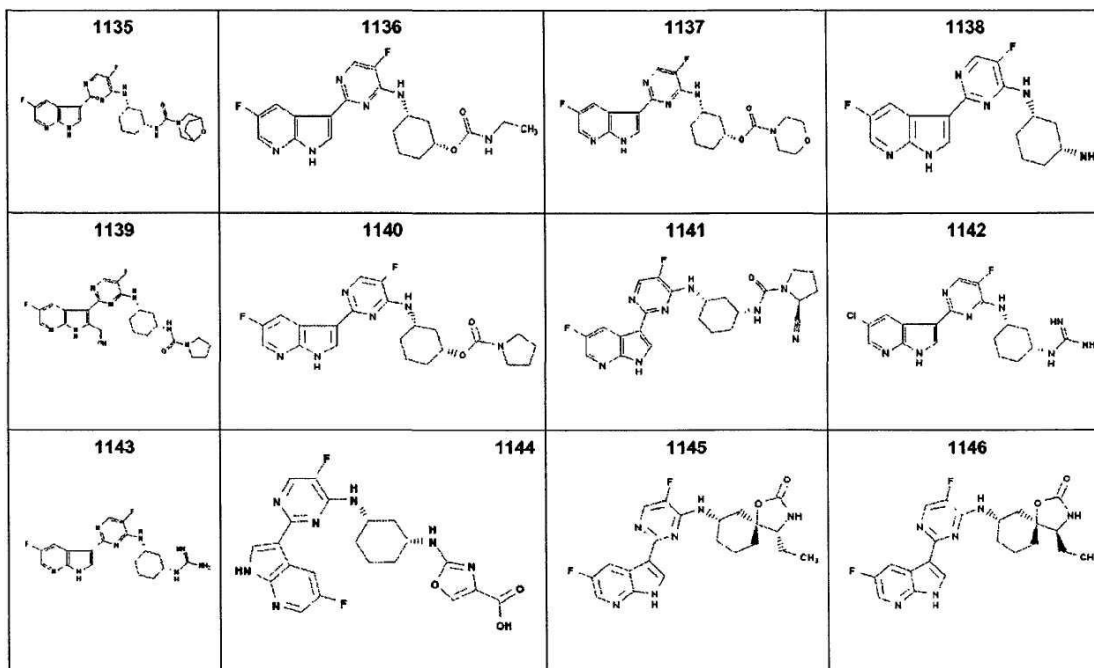


Fig. 6

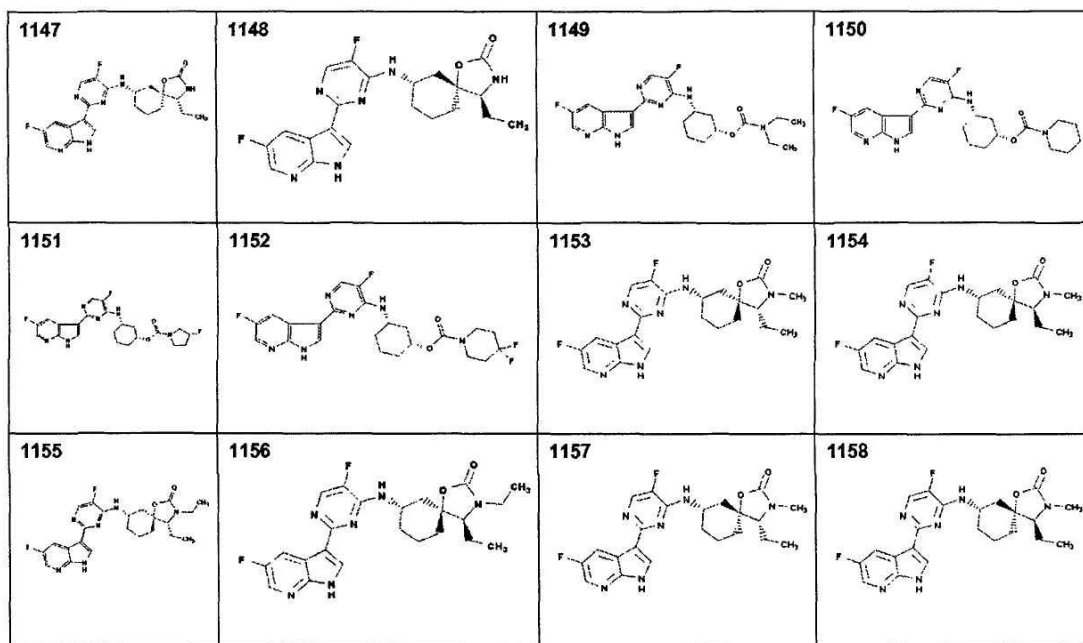


Fig. 6

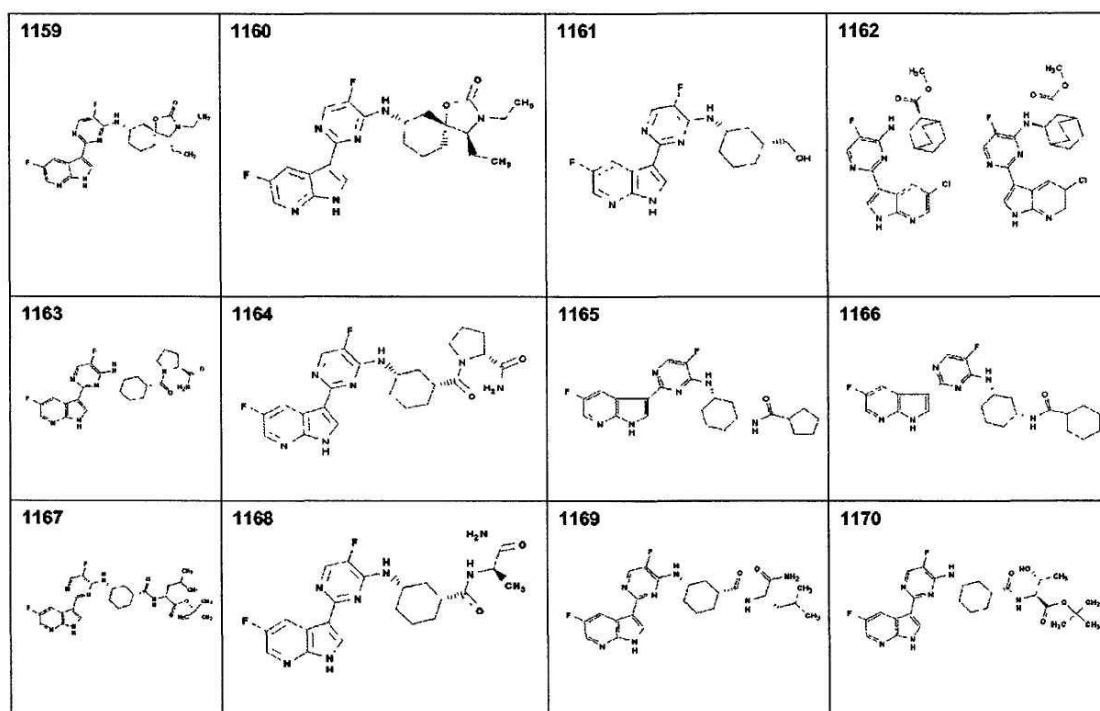


Fig. 6

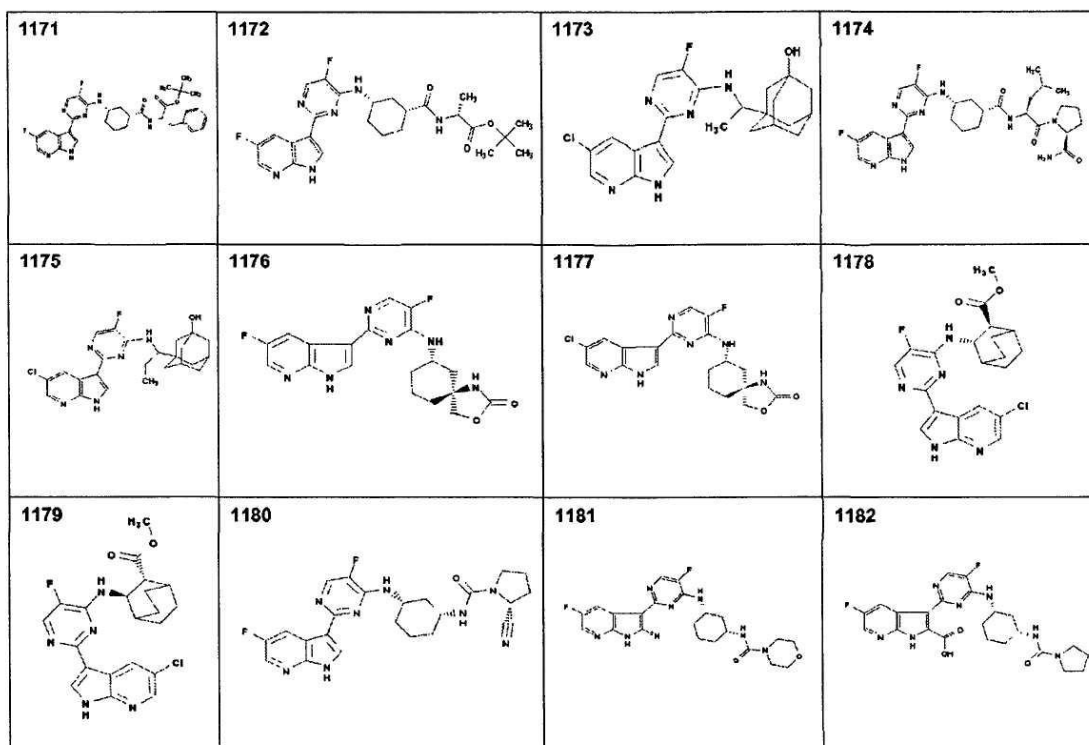


Fig. 6

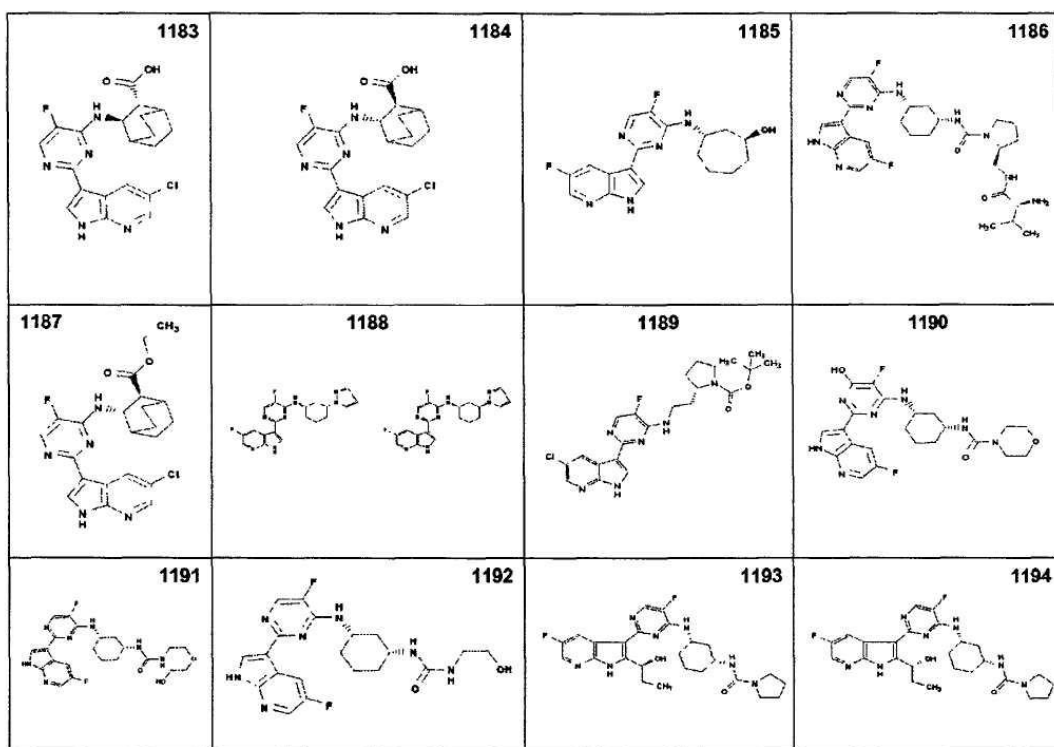
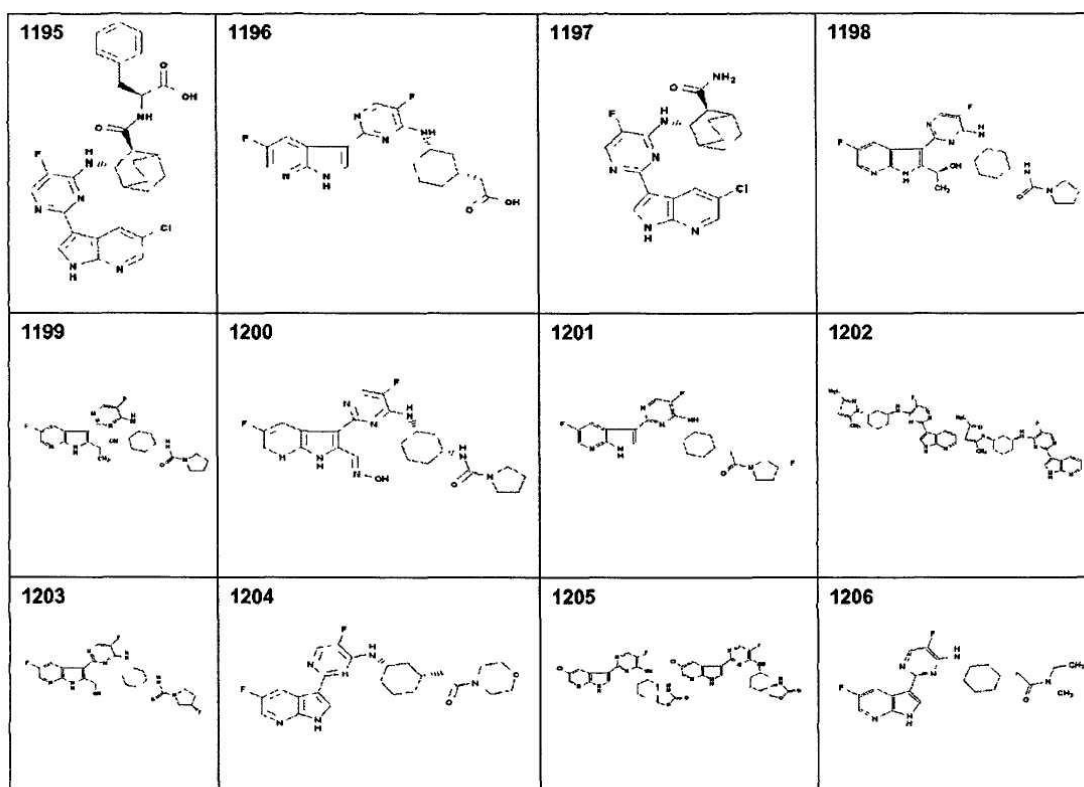
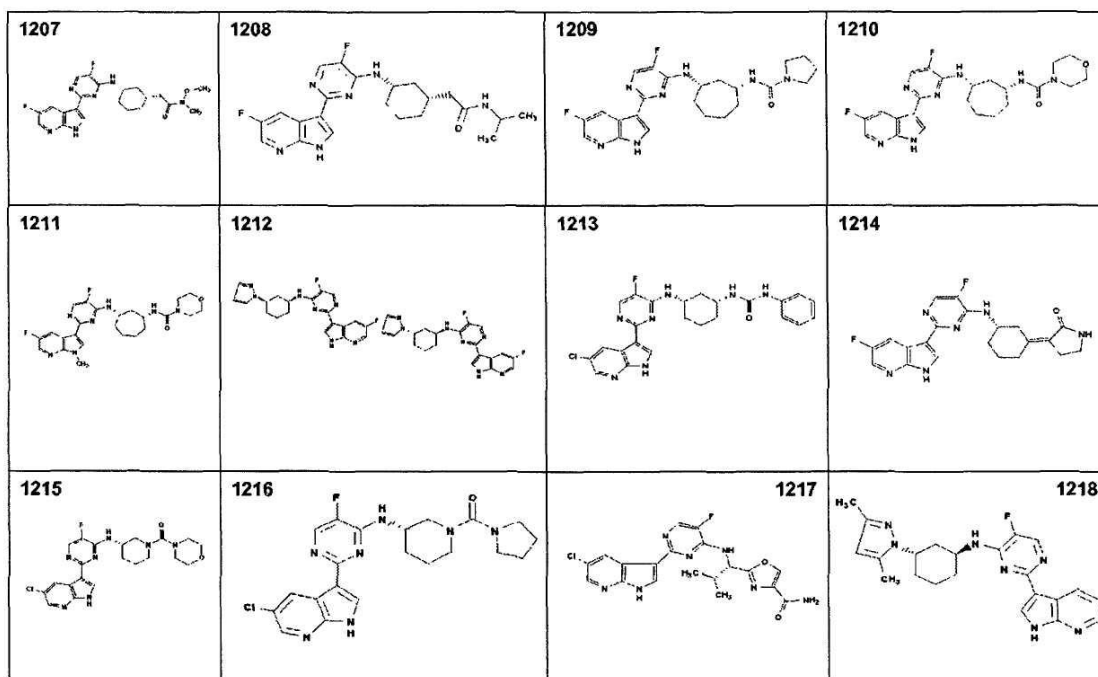


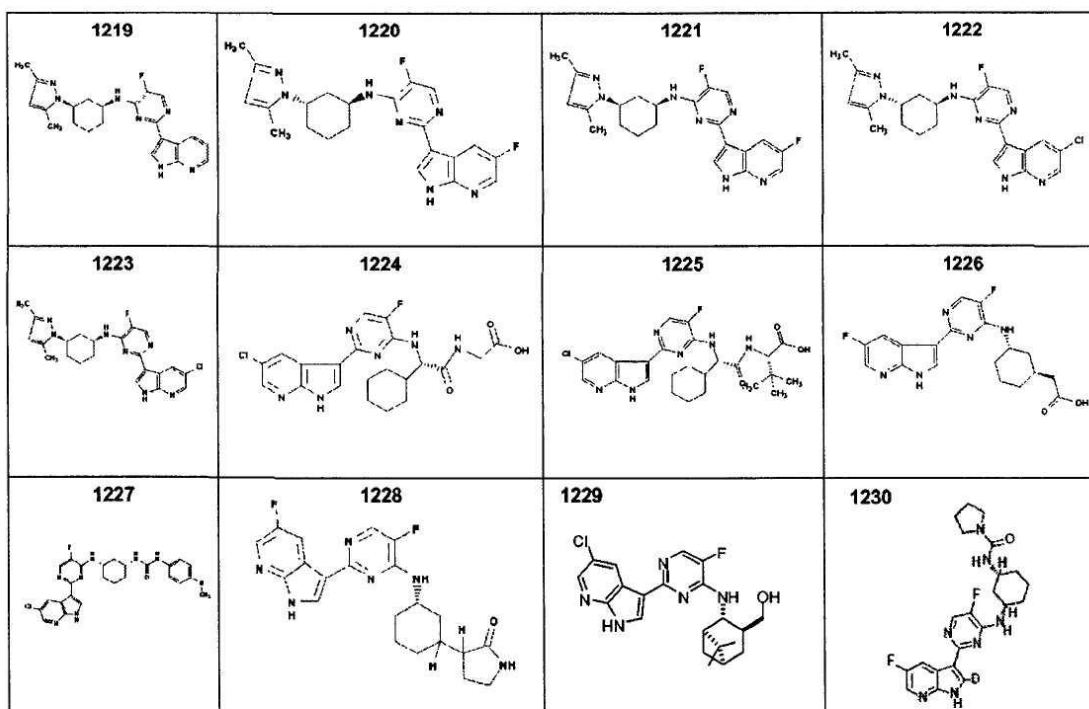
Fig. 6



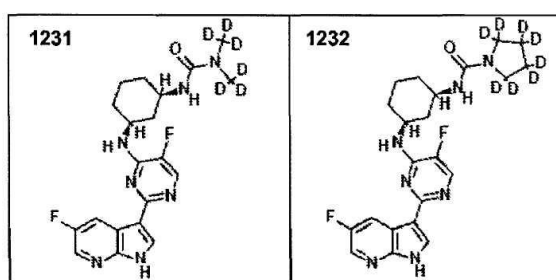
Фиг. 6



Фиг. 6



Фиг. 6



Фиг. 6

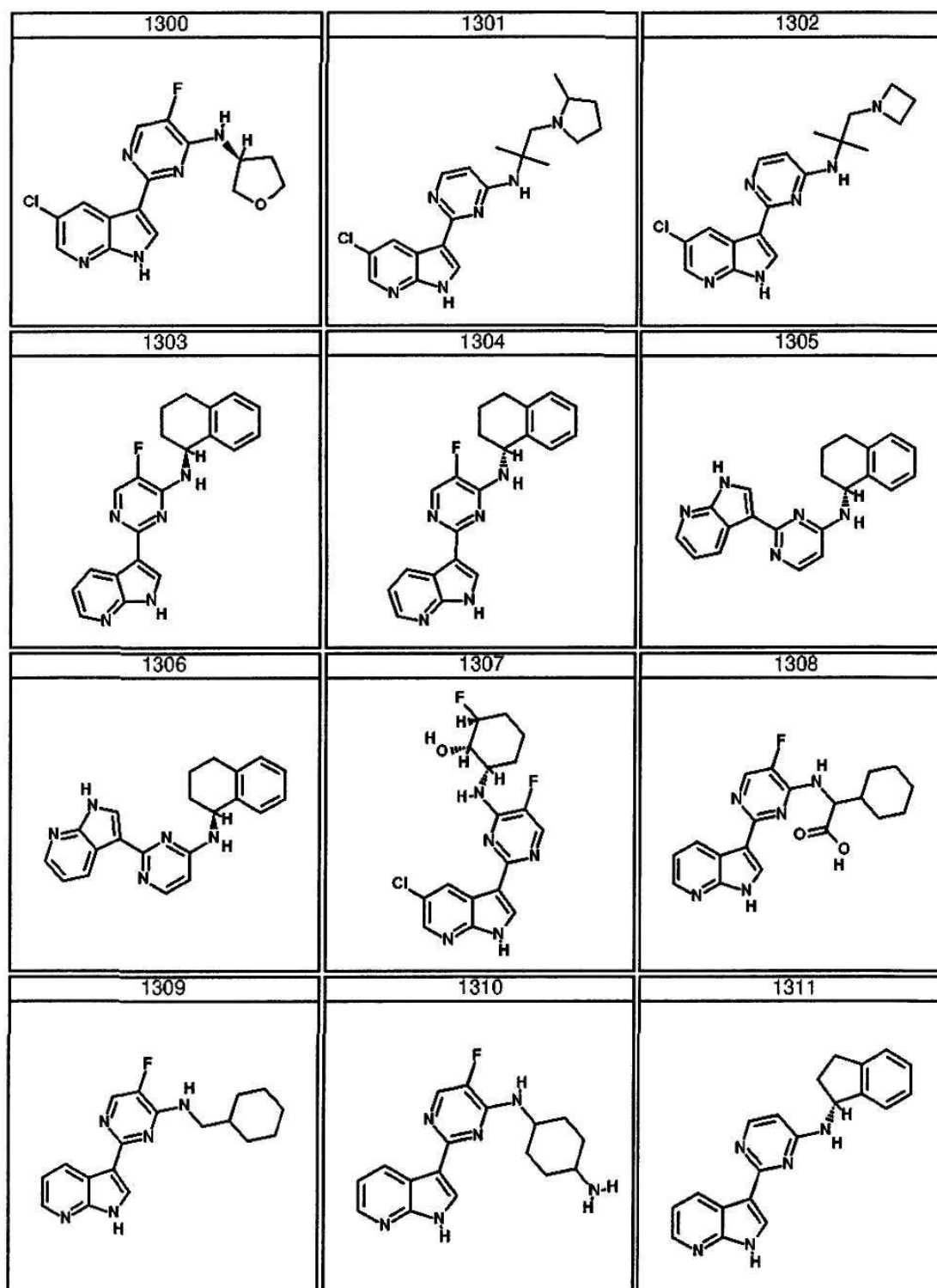


Fig. 7

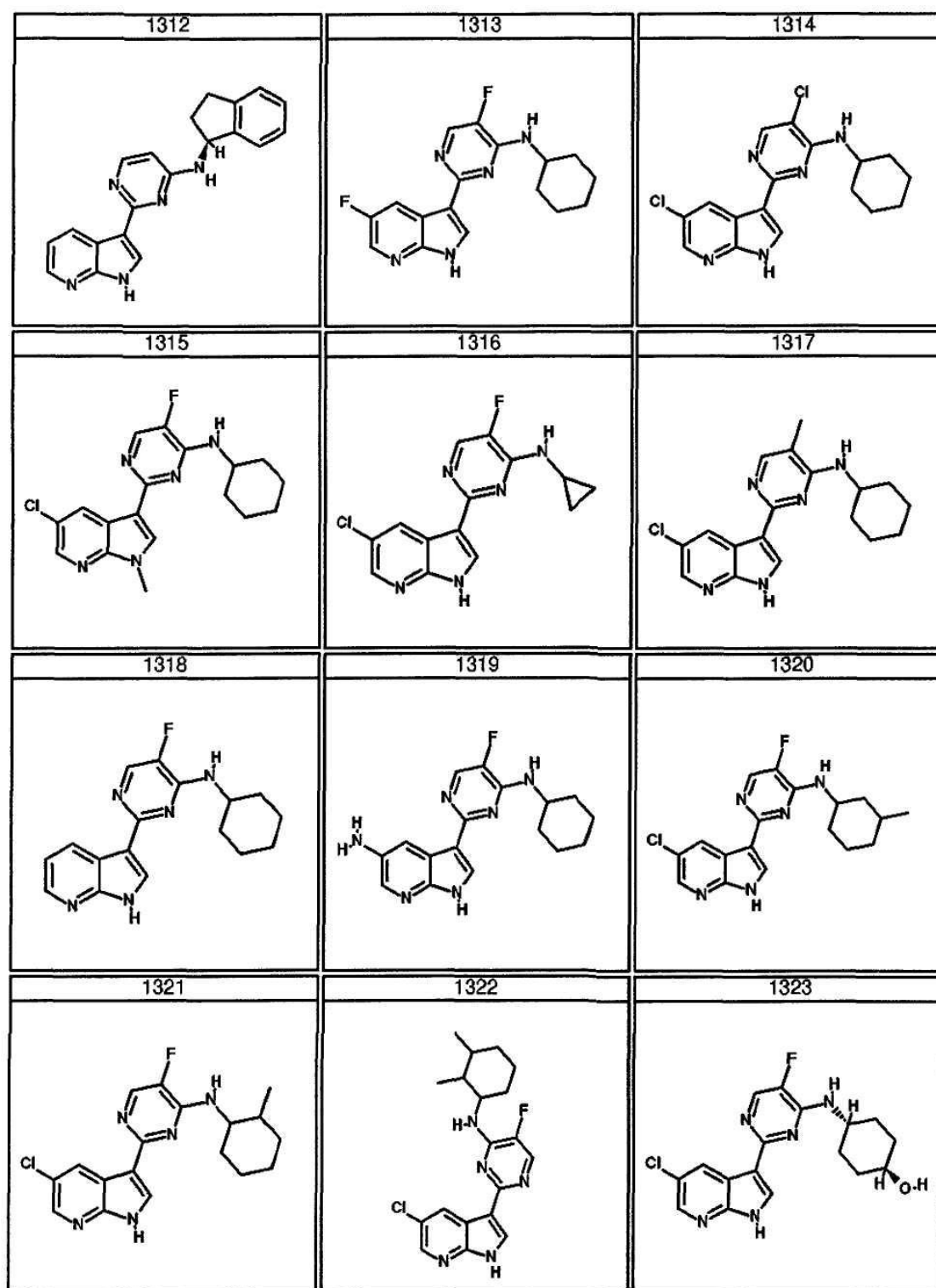


Fig. 7

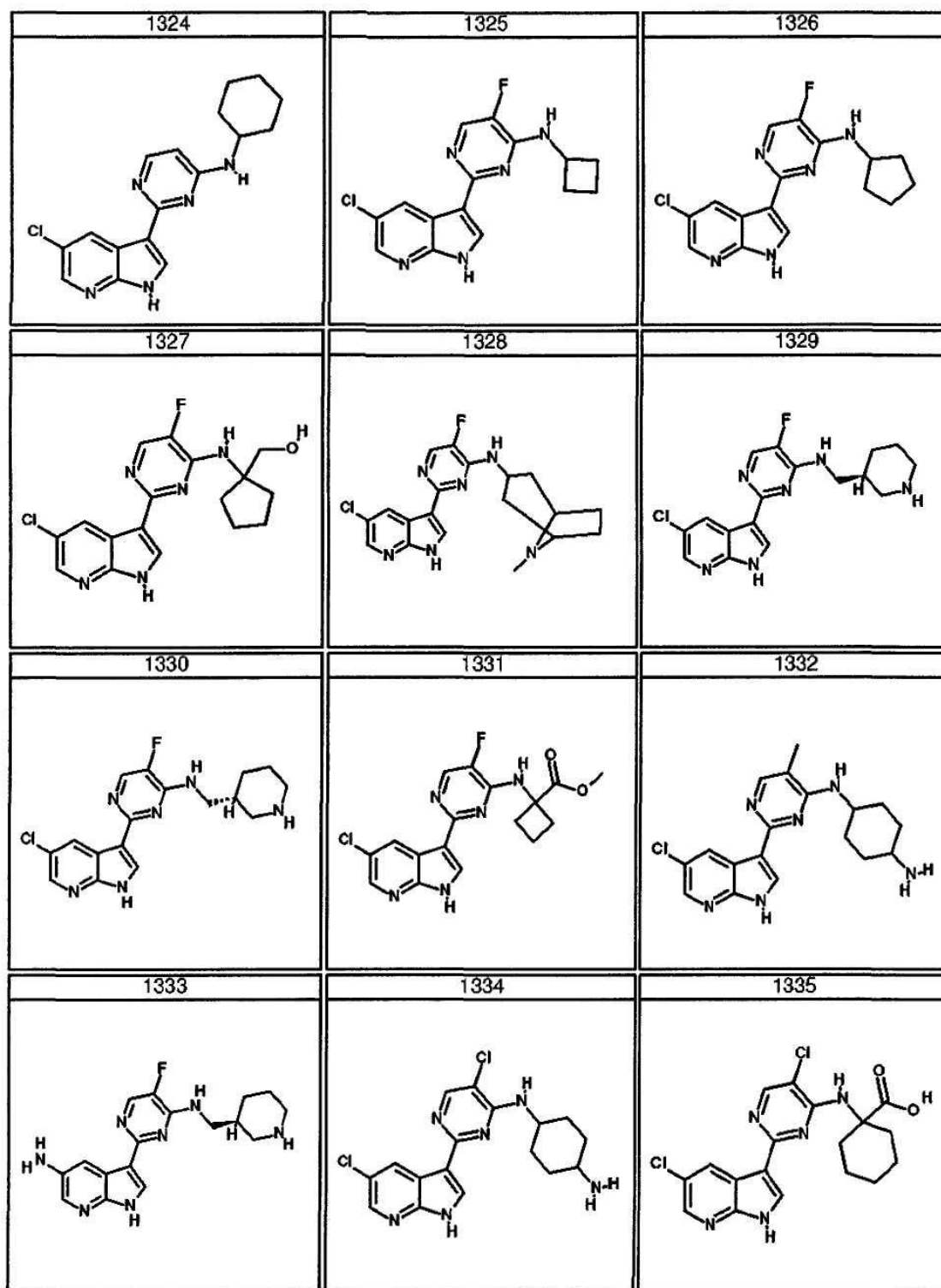
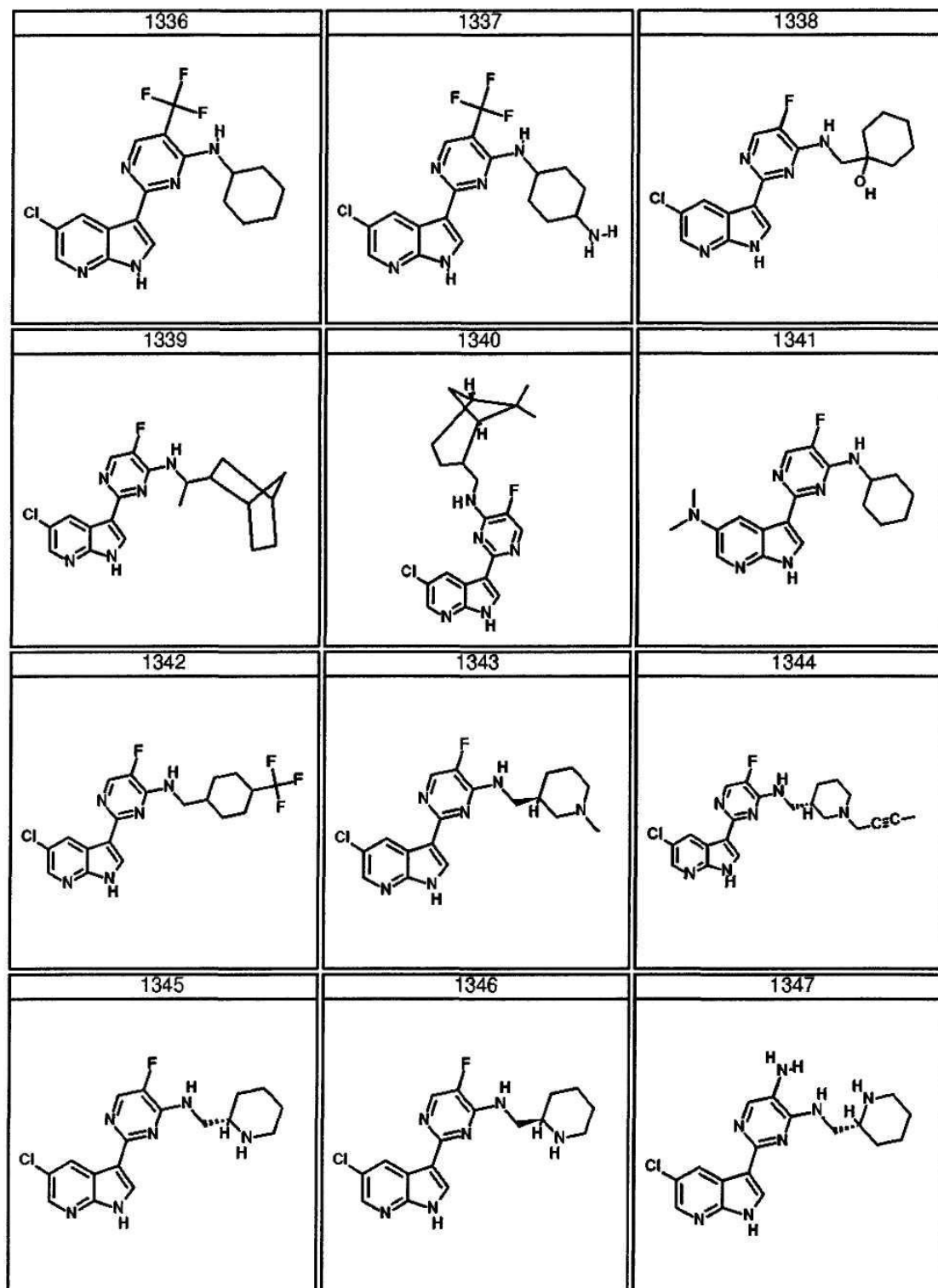


Fig. 7



Фиг. 7

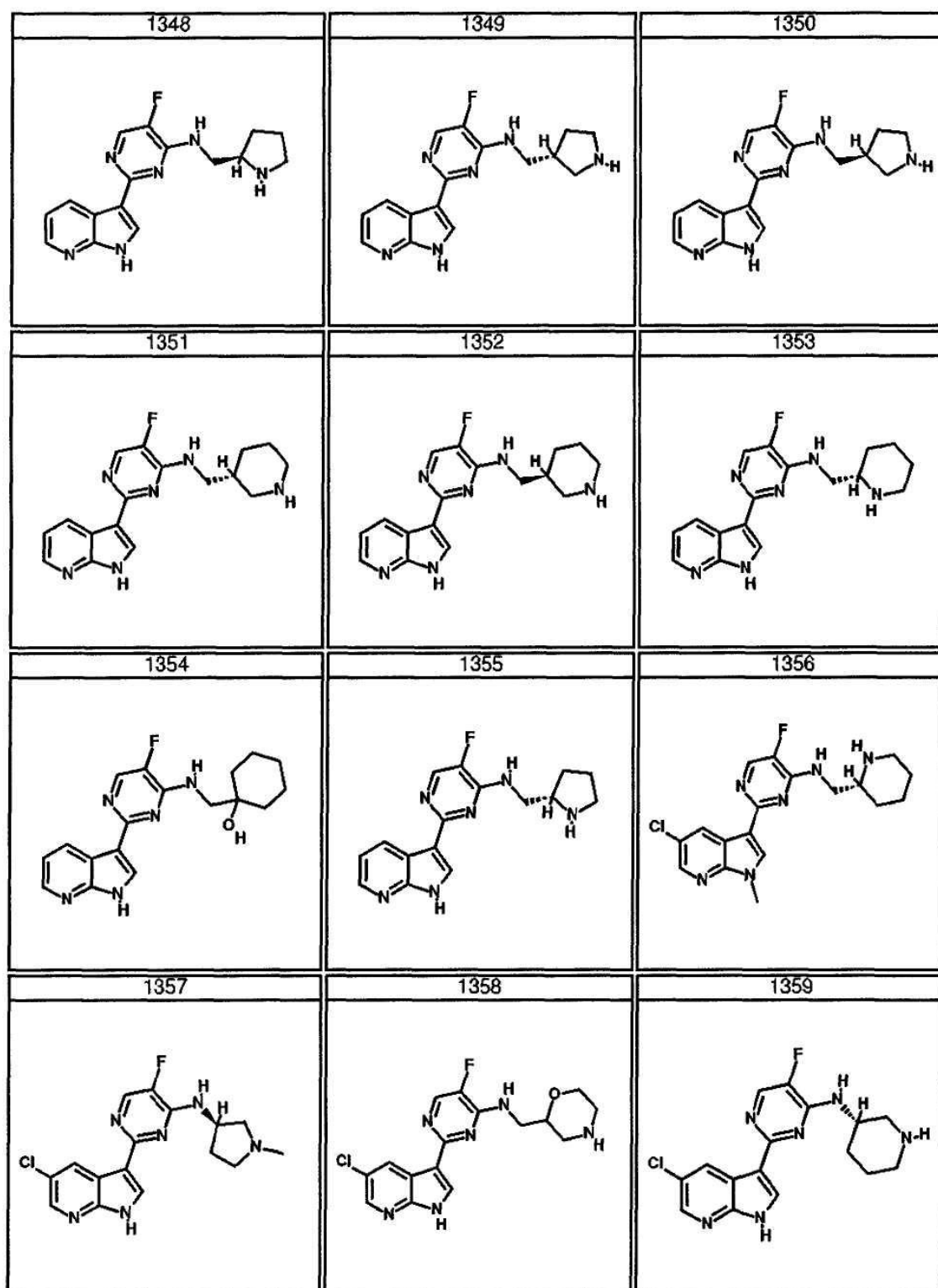


Fig. 7

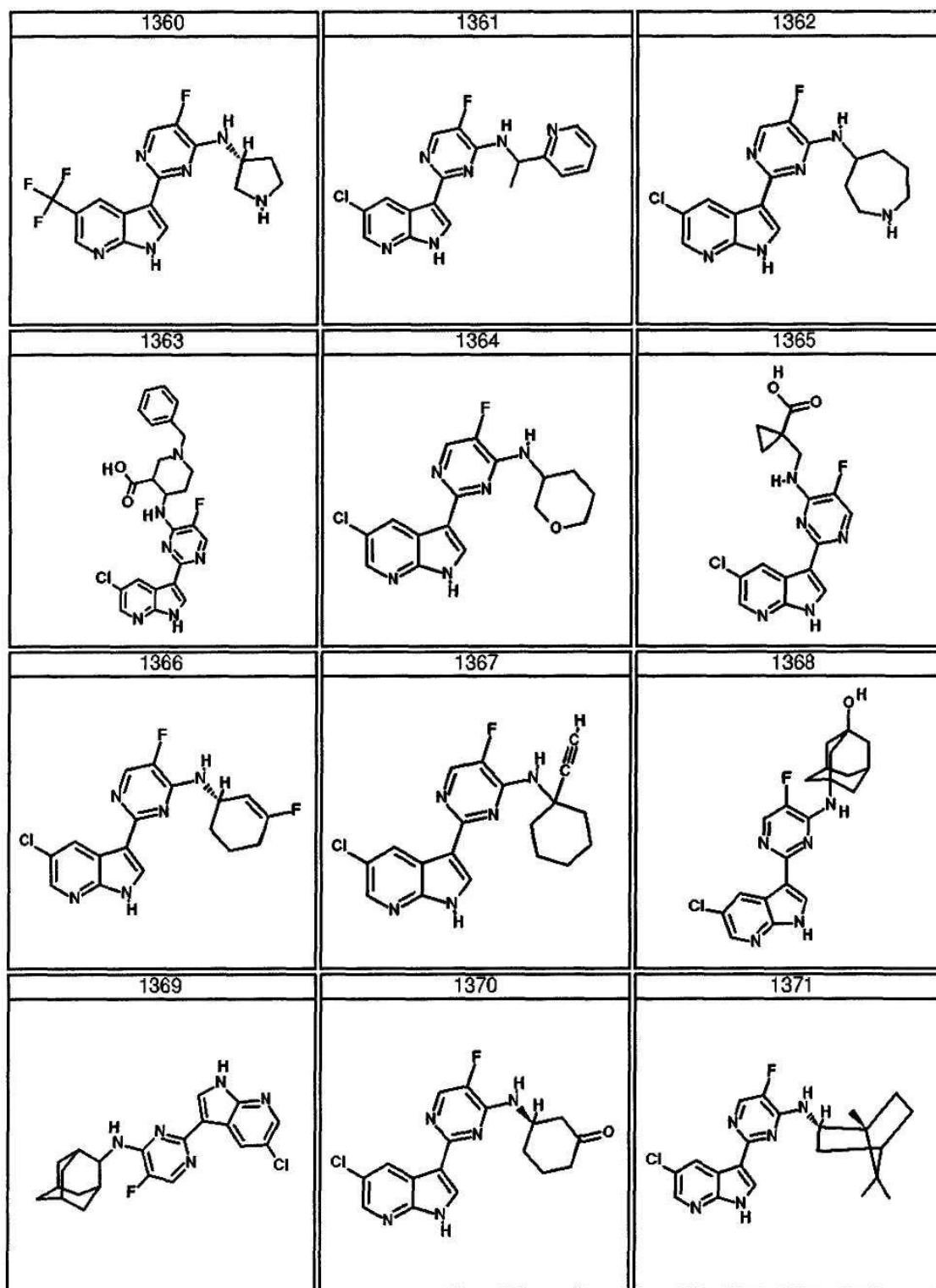


Fig. 7

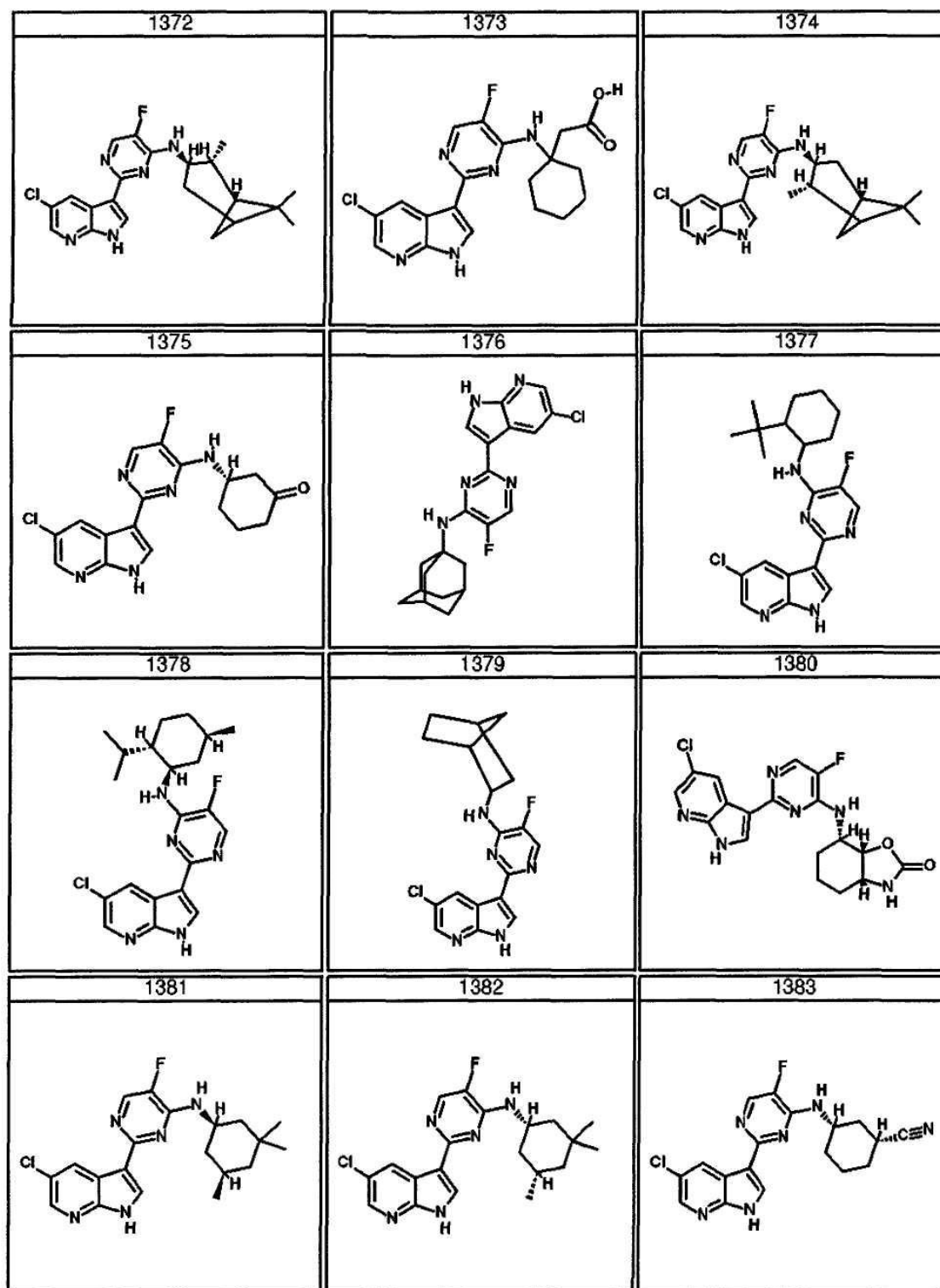


Fig. 7

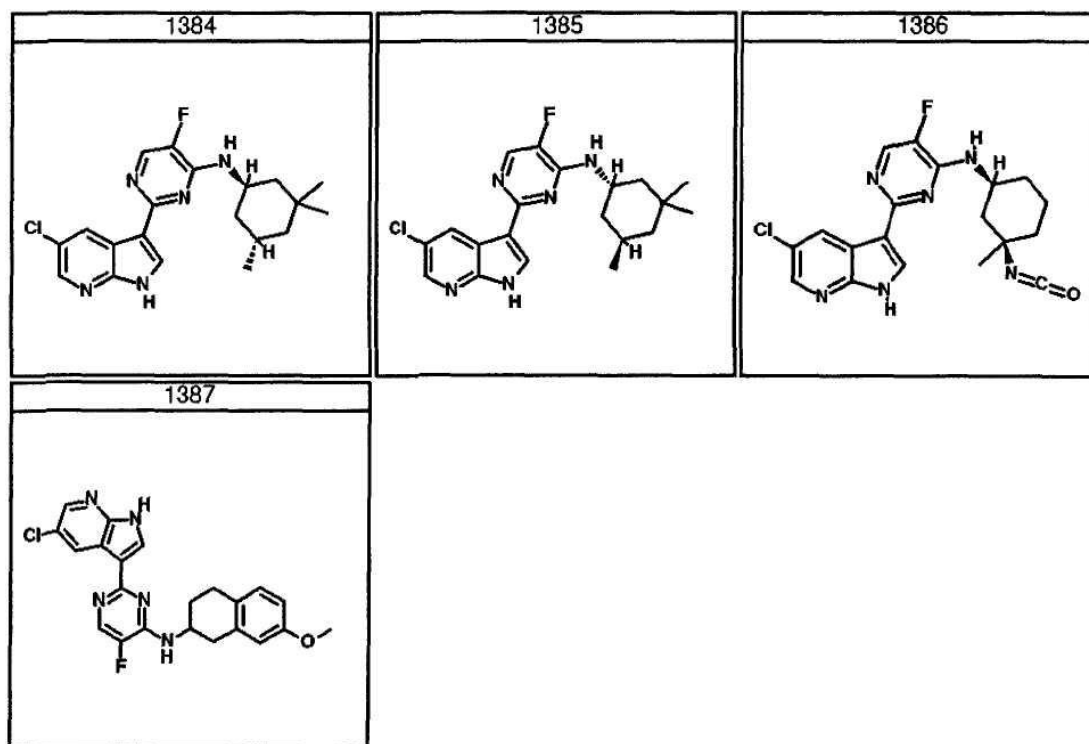


Fig. 7

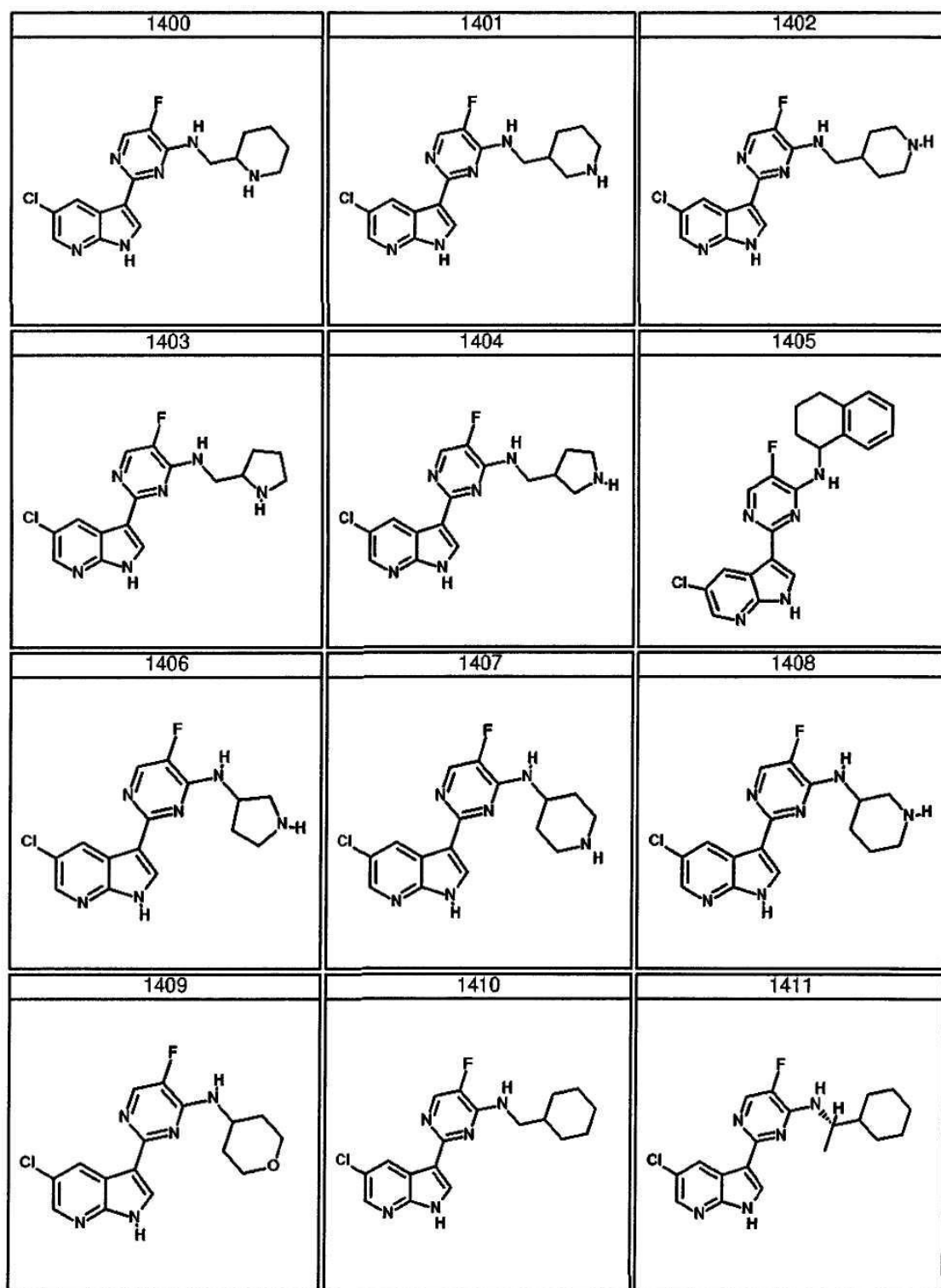
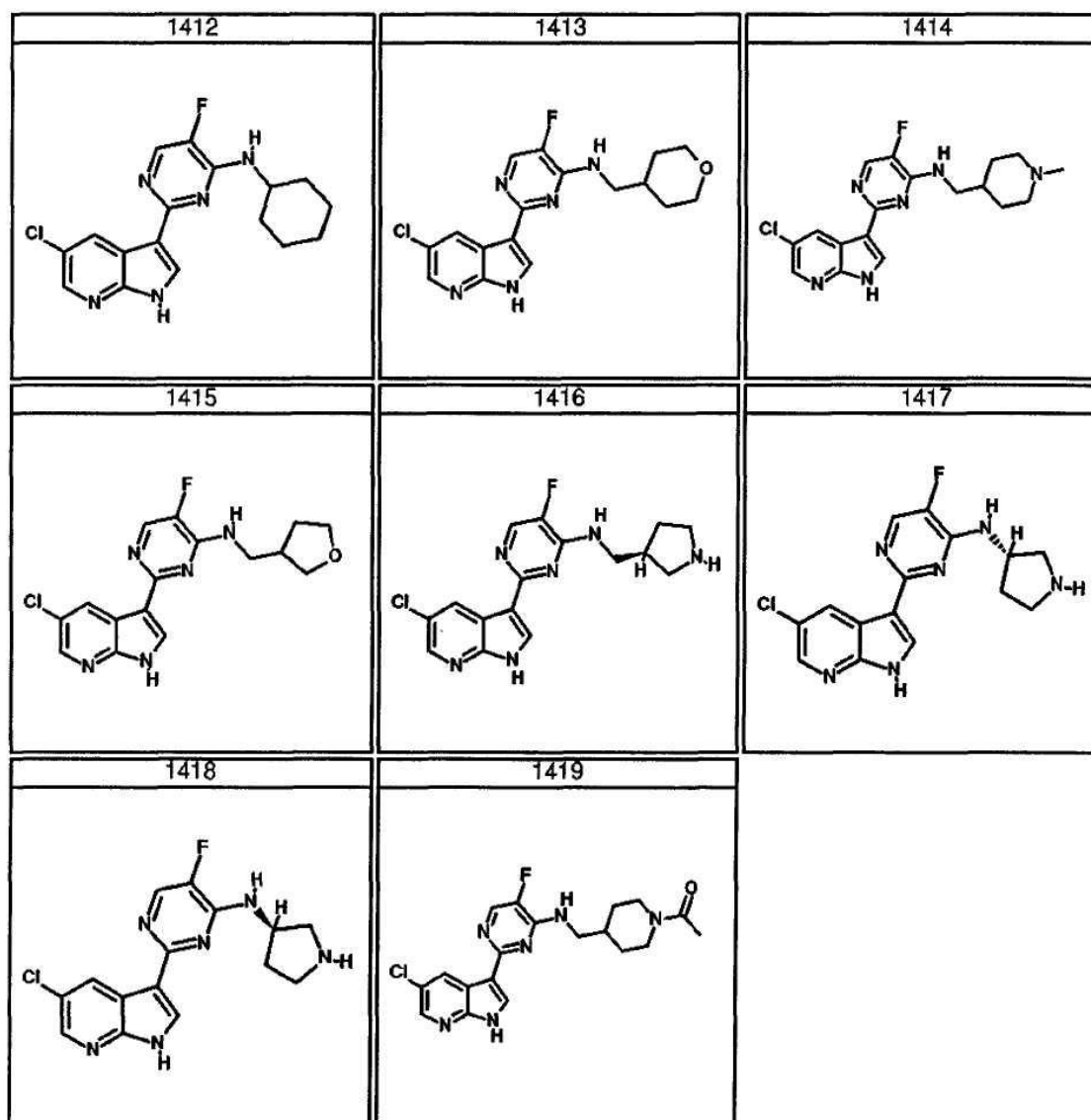


Fig. 8



Фіг. 8

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601