



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111841** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 277/62 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

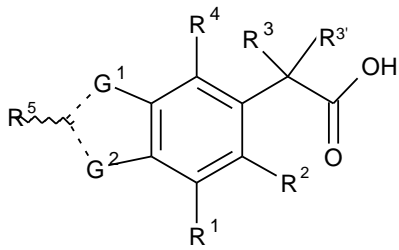
(21) Номер заявки: а 2013 12204	(72) Винахідник(и): Мітчелл Майкл Л. (US), Ротл Пол А. (US), Ксу Ліанхонг (US), Янг Хонг (CN/US), МакФадден Райан (US), Бабаоглу Керім (US)
(22) Дата подання заявки: 20.04.2012	(73) Власник(и): ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 24.06.2016	(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/477,922	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: DE 24 03 682 A1; 25.07.1975 EP 0 017 543 A1; 15.10.1980 GB 2 154 583 A; 11.09.1985 US 3 895 028 A; 15.07.1975 WO 2004/014371 A1; 19.02.2004 WO 2005/120508 A1; 22.12.2005 WO 2007/016392 A2; 08.02.2007 WO 2007/147884 A1; 27.12.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.04.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2014, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 24.06.2016, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2012/034593, 20.04.2012	

(54) СПОЛУКИ БЕНЗОТІАЗОЛУ ТА ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполук формули I

UA 111841 C2



I

або їх солей, а також фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I, способу одержання сполук формули I, проміжних сполук, що є прийнятними для одержання сполук формули I, та терапевтичних способів лікування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІД або відстрочення прояву СНІД або симптомів ARC у ссавця із застосуванням сполук формули I.

Перехресне посилання на споріднену заявку

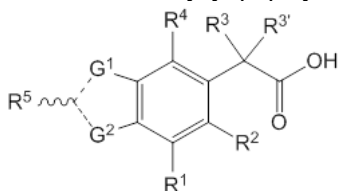
Дана заявка заявляє пріоритет на основі заявки на патент США №61/477922, поданої 21 квітня 2011 року, зміст якої включено у дану заявку шляхом посилання.

Рівень техніки

- 5 Інфекція, що викликається вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та споріднені захворювання є найважливішою проблемою охорони здоров'я по усьому світу. Вірус імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1) кодує три ферменти, які необхідні для реплікації вірусу: зворотну транскриптазу, протеазу та інтегразу. Незважаючи на те, що лікарські засоби, дія яких спрямована на транскриптазу та протеазу, знаходять широке застосування та є ефективними, зокрема, у випадку застосування у комбінації, токсичність та розвиток резистентних штамів обмежують можливість їх застосування [Palella, et al N. Engl. J. Med. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001]. Відповідно, зберігається необхідність у одержанні нових агентів, які інгібують реплікацію ВІЛ. Також існує необхідність у одержанні агентів, дія яких спрямована на альтернативні ділянки циклу життя вірусу, включаючи агенти, спрямовані на взаємодію фактору росту, що виділяється з епітелію (LEDGF/p75), та інтегрази ВІЛ-1.

Короткий опис винаходу

У даному винаході запропоновані сполуки та способи для лікування інфекції ВІЛ. Відповідно, у одному з варіантів реалізації у винаході запропонована сполука згідно з даним винаходом, що являє собою сполуку формули I:



I,

де:

G^1 являє собою S, G^2 являє собою N, пунктирна лінія, з'єднана з G^1 , являє собою простий зв'язок, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок, а хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

- 25 G^1 являє собою N, G^2 являє собою S, пунктирна лінія, з'єднана з G^1 , являє собою подвійний зв'язок, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок, а хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

- 30 G^1 являє собою S, G^2 являє собою NR^6 , пунктирна лінія, з'єднана з G^1 , являє собою простий зв'язок, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок, хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою подвійний зв'язок, а R^5 являє собою кисень (наприклад, "(хвиляста лінія)- R^5 " являє собою " $=O$ ");

R^1 являє собою R^{1a} або R^{1b} .

R^2 являє собою R^{2a} або R^{2b} .

R^3 являє собою R^{3a} або R^{3b} .

- 35 $R^{3'}$ являє собою $R^{3a'}$ або $R^{3b'}$.

R^4 являє собою R^{4a} або R^{4b} .

R^5 являє собою R^{5a} або R^{5b} .

R^6 являє собою R^{6a} або R^{6b} .

R^{1a} вибраний з:

- 40 а) галогену;

б) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(O)-R^{11}$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл- SO_2-R^{11} , де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ; та

- 45 в) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, де кожен R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу, а кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

R^{1b} вибраний з:

а) $-(C_1-C_6)алкіл-O-(C_1-C_6)алкіл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_1-C_6)алкіл-S-(C_1-C_6)алкіл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_1-C_6)алкіл-S(O)-(C_1-C_6)алкіл-(C_3-C_6)карбоциклу$, $-(C_1-C_6)алкіл-SO_2-(C_1-C_6)алкіл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_1-C_6)алкіл-SO_2-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-C(O)-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-O-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-S-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-S(O)-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-SO_2-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)алкіл-Z^{14}$, $-(C_1-C_6)алкіл-C(O)-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)алкіл-C(O)-O(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)алкіл-O-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)алкіл-S-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-(C_2-C_6)алкеніл-(C_1-C_6)галогеналкілу$, $-(C_2-C_6)алкініл-(C_1-C_6)галогеналкілу$, $-(C_3-C_7)галогенкарбоциклу$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)карбоциклу$, $-NR_aSO_2O-арилу$, $-(C_2-C_6)алкеніл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_2-C_6)алкеніл-арилу$, $-(C_2-C_6)алкеніл-гетероарилу$, $-(C_2-C_6)алкеніл-гетероциклу$, $-(C_2-C_6)алкініл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_2-C_6)алкініл-арилу$, $-(C_2-C_6)алкініл-гетероарилу$, $-(C_2-C_6)алкініл-гетероциклу$, $-(C_3-C_7)карбоцикл-Z^1$ або $-(C_1-C_6)галогеналкіл-Z^3$, де будь-який $(C_1-C_6)алкіл$, $(C_1-C_6)галогеналкіл$, $(C_3-C_7)карбоцикл$, $(C_2-C_6)алкеніл$, $(C_2-C_6)алкініл$, арил або гетероарил окремо або у складі групи можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

15 б) спіробіциклічного карбоциклу, конденсованого біциклічного карбоциклу та місткового біциклічного карбоциклу, де будь-який спіробіциклічний карбоцикл, конденсований біциклічний карбоцикл або містковий біциклічний карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 , або де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють карбоцикл або гетероцикл, де карбоцикл або гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

20 с) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z² та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

25 d) $-X(C_1-C_6)$ алкілу, $-X(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-X(C_2-C_6)$ алкенілу, $-X(C_2-C_6)$ алкінілу та $-X(C_3-C_7)$ карбоциклу, де кожен $-X(C_1-C_6)$ алкіл та $-X(C_1-C_6)$ галогеналкіл незалежно заміщений однією або більше групами Z^3 та можливо заміщений однією або більше групами Z^1 , а кожен $-X(C_2-C_6)$ алкеніл, $-X(C_2-C_6)$ алкініл та $-X(C_3-C_7)$ карбоцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^4 та можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ;

е) арилу, гетероарилу, гетероциклу, -Х-арилу, -Х-гетероарилу та -Х-гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл окремо або у складі групи незалежно заміщений однією або 30 більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^5 та можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ;

f) (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, (C₂-C₆)алкенілу та (C₂-C₆)алкінілу, де кожен (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₂-C₆)алкеніл та (C₂-C₆)алкініл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁶ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹;

g) $-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ та $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}-\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$; де кожен $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$ у складі групи незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ; та

40 h) нітро групи та ціано групи;

R^{2a} вибраний 3:

а) галогену;

45 b) R^{11} , $C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(=O)-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S(O)-R^{11}$ та $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-R^{11}$, де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, $(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $(C_3-C_7)\text{циклоалкілу}$, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ; та

50 c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ та $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-N(R^9)R^{10}$, де кожен R^9 незалежно вибраний з H, $(C_1-C_6)\text{алкілу}$ та $(C_3-C_7)\text{циклоалкілу}$, де кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, при цьому кожен R^{11} незалежно вибраний з H, $(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $(C_3-C_7)\text{циклоалкілу}$, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

55 R^{2b} вибраний з:

а) $-(C_1-C_6)алкіл-O-(C_1-C_6)алкіл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_1-C_6)алкіл-S-(C_1-C_6)алкіл-$
 $(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_1-C_6)алкіл-S(O)-(C_1-C_6)алкіл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_1-C_6)алкіл-SO_2-$
 $(C_1-C_6)алкіл-(C_3-C_7)карбоциклу$, $-(C_2-C_6)алкеніл-(C_1-C_6)галогеналкілу$, $-(C_2-C_6)алкініл-$
 $(C_1-C_6)галогеналкілу$, $-(C_1-C_6)алкіл-SO_2-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-C(O)-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-O-(C_1-C_6)алкіл-$
 Z^{13} , $-S-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-S(O)-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-SO_2-(C_1-C_6)алкіл-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)алкіл-Z^{14}$, $-(C_1-$

- C_6 алкіл- $C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-O(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{13} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- (C_1-C_6) алкіл- Z^{13} , $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероциклу, $-(C_3-C_7)$ карбоцикл- Z^1 або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл- Z^3 , де будь-який (C_1-C_6) алкіл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил або гетероарил окремо або у складі групи можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- б) спіробициклічного карбоциклу, конденсованого біциклічного карбоциклу та місткового біциклічного карбоциклу, де будь-який спіробициклічний карбоцикл, конденсований біциклічний карбоцикл або містковий біциклічний карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 , де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл, де (C_3-C_6) карбоцикл або гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- в) (C_1-C_6) алкілу, де (C_1-C_6) алкіл заміщений однією або більше групами Z^2 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- г) $-X(C_1-C_6)$ алкілу, $-X(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-X(C_2-C_6)$ алкенілу, $-X(C_2-C_6)$ алкінілу та $-X(C_3-C_7)$ карбоциклу, де кожен $-X(C_1-C_6)$ алкіл та $X(C_1-C_6)$ галогеналкіл незалежно заміщений однією або більше групами Z^3 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 , а кожен $-X(C_2-C_6)$ алкеніл, $-X(C_2-C_6)$ алкініл та $-X(C_3-C_7)$ карбоцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^4 та можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ;
- е) арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-X$ -арилу, $-X$ -гетероарилу та $-X$ -гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл окремо або у складі групи незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^5 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- ф) (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу, де кожен (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_2-C_6) алкеніл та (C_2-C_6) алкініл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- г) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(O)-NR_eR_f$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2NR_eR_f$, де кожен (C_1-C_6) алкіл у складі групи незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та
- h) нітро групи та ціано групи;
- або R^1 та R^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, де 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ;
- або R^1 та R^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, де кожен 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^7 або Z^8 , або якщо дві групи Z^7 розташовані при одному атомі, тоді дві групи Z^7 разом з атомом, до якого вони приєднані, можливо утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл;
- R^{3a} являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-O(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_2-C_6)$ алкініл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O$ -арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл та $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-O(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_2-C_6)$ алкініл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O$ -арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл або $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил, що входить до складу R^{3a} , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами, вибраними з (C_1-C_6) алкілу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, галогену, оксо групи та $-CN$; та
- R^{3a} являє собою H;

R^{3b} являє собою $-(C_3-C_7)$ карбоцикл, арил, гетероарил, гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-ОН, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- $-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл-О- $-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- $-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл-S- $-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- $-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл-S(O)- $-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- $-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл-SO₂- $-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкіл-NR_aR_b, $-(C_2-C_6)$ алкіл-OC(O)-NR_cR_d, $-(C_2-C_6)$ алкіл-NR_a-C(O)-OR_b, $-(C_2-C_6)$ алкіл-NR_a-C(O)-NR_aR_b, $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂(C₁-C₆)алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂NR_cR_d, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_aSO₂NR_cR_d, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_aSO₂O-арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂-гетероарил, $-(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂-гетероцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_aR_b, $-O(C_1-C_6)$ алкіл(O)-NR_cR_d, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-C(O)-OR_b, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-C(O)-NR_aR_b, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂-арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂-гетероарил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂-гетероцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂-NR_aR_b, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_3-C_7)$ карбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂- $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_a-SO₂-арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_aSO₂NR_cR_d, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоцикл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-NR_aSO₂O-арил, $-O$ -гетероарил, $-O$ -гетероцикл, $-S$ -гетероарил, $-S$ -гетероцикл, $-S(O)$ -гетероарил, $-S(O)$ -гетероцикл, $-SO_2$ -гетероарил або $-SO_2$ -гетероцикл, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу R^{3b} , окремо або у складі групи можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

R^{3b} являє собою H , (C_1-C_6) алкіл або $-O(C_1-C_6)$ алкіл; або

30 R^{3b} та R^{3b'} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або (C₃-C₇)карбоцикл, де гетероцикл або (C₃-C₇)карбоцикл, що входять до складу R^{3b} та R^{3b'}, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можливо заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

35 R^{4a} вибраний з арилу, гетероциклу та гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл та гетероарил, що входить до складу R^{4a}, можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₇)циклоалкілу, -ОН, -О(C₁-C₆)алкілу, -SH, -S(C₁-C₆)алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкілу та -N((C₁-C₆)алкіл)₂, де (C₁-C₆)алкіл можливо заміщений гідрокси групою, -O(C₁-C₆)алкілом, ціано групою або оксо групою;

R^{4b} вибраний 3:

а) (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу, де кожен (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

б) (C₃-C₁₄)карбоциклу, де (C₃-C₁₄)карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹, або де дві групи Z¹ разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють (C₃-C₇)карбоцикл або гетероцикл;

45 с) спірогетероциклу або місткового гетероциклу, де спірогетероцикл або містковий гетероцикл можливо заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 , або де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють (C_3 - C_7)карбоцикл або гетероцикл; та

d) арилу, гетероарилу, спірогетероциклу, конденсованого гетероциклу або місткового гетероциклу, де кожен арил, гетероарил, спірогетероцикл, конденсований гетероцикл та містковий гетероцикл незалежно заміщений однією або більше групами Z^7 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; або

55 R^4 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макроретероцикл або макрокарбоцикл, де будь-який макроретероцикл або макрокарбоцикл, що складається з R^4 та R^3 , разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть бути заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та R^{3b} являє собою H або (C_1-C_6) алкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл;

R^{5a} вибраний 3:

60 a) галогену;
b) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(=O)-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-R^{11}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S(O)-R^{11}$ та $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-R^{11}$, де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, $(C_1-C_6)\text{алкілу}$,

(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, при цьому кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z¹¹; та

с) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆)алкіл-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -(C₁-C₆)алкіл-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ та -(C₁-C₆)алкіл-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, де кожен R⁹ незалежно вибраний з H, (C₁-C₆)алкілу та (C₃-C₇)циклоалкілу, а кожен R¹⁰ незалежно вибраний з R¹¹, -(C₁-C₆)алкіл-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ та -C(=O)N(R⁹)R¹¹, де кожен R¹¹ незалежно вибраний з H, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

10 R^{5b} вибраний з:

а) -(C₁-C₆)алкіл-O-(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₇)карбоциклу, -(C₁-C₆)алкіл-S-(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₇)карбоциклу, -(C₁-C₆)алкіл-S(O)-(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₆)карбоциклу, -(C₁-C₆)алкіл-SO₂(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₇)карбоциклу, -(C₂-C₆)алкеніл-(C₁-C₆)галогеналкілу, -(C₂-C₆)алкініл-(C₁-C₆)галогеналкілу, -(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O-(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂O-арилу, -(C₂-C₆)алкеніл-(C₃-C₇)карбоциклу, -(C₂-C₆)алкеніл-арилу, -(C₂-C₆)алкеніл-гетероциклу, -(C₂-C₆)алкініл-(C₃-C₇)карбоциклу, -(C₂-C₆)алкініл-арилу, -(C₂-C₆)алкініл-гетероарилу, -(C₂-C₆)алкініл-гетероциклу, -(C₃-C₇)карбоцикл-Z¹ або -(C₁-C₆)галогеналкіл-Z³, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, арил або гетероарил окремо або у складі групи можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

б) спіробициклічного карбоциклу, конденсованого біциклічного карбоциклу та місткового біциклічного карбоциклу, де будь-який спіробициклічний карбоцикл, конденсований біциклічний карбоцикл або містковий біциклічний карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹, або де дві групи Z¹ разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють (C₃-C₇)карбоцикл або гетероцикл, де (C₃-C₇)карбоцикл або гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

с) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл заміщений однією або більше групами Z² та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

д) -X(C₁-C₆)алкілу, -X(C₁-C₆)галогеналкілу, -X(C₂-C₆)алкенілу, -X(C₂-C₆)алкінілу та -X(C₃-C₇)карбоциклу, де кожен -X(C₁-C₆)алкіл та -X(C₁-C₆)галогеналкіл незалежно заміщений однією або більше групами Z³ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹, а кожен -X(C₂-C₆)алкеніл, -X(C₂-C₆)алкініл та -X(C₃-C₇)карбоцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁴ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

е) арилу, гетероарилу, гетероциклу, -X-арилу, -X-гетероарилу та -X-гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл окремо або у складі групи незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁵ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

ф) (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, (C₂-C₆)алкенілу та (C₂-C₆)алкінілу, де кожен (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₂-C₆)алкеніл та (C₂-C₆)алкініл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁶ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

г) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆)алкіл-NR_eR_f, -(C₁-C₆)алкіл-C(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆)алкіл-O-C(O)-NR_eR_f та -(C₁-C₆)алкіл-SO₂NR_eR_f, де кожен (C₁-C₆)алкіл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁶ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

h) нітро групи та ціано групи;

i) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹⁵ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹; та

j) оксо групи;

R^{6a} вибраний з:

а) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-O-R¹¹, -O-R¹¹, -S-R¹¹, -S(O)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -(C₁-C₆)алкіл-R¹¹, -(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R¹¹, -(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-R¹¹, -(C₁-C₆)алкіл-O-R¹¹, -(C₁-C₆)алкіл-S-R¹¹, -(C₁-C₆)алкіл-S(O)-R¹¹ та -(C₁-C₆)алкіл-SO₂-R¹¹, де кожен R¹¹ незалежно вибраний з H, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z¹¹; та

b) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ та $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-N(R^9)R^{10}$, де кожен R^9 незалежно вибраний з H , $(C_1-C_6)\text{алкілу}$ та $(C_3-C_7)\text{циклоалкілу}$, а кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, при цьому кожен R^{11} незалежно вибраний з H , $(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $(C_3-C_7)\text{циклоалкілу}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіларилу}$, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

R^{6b} вибраний з:

a) $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-C(O)-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-O-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-S-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-S(O)-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-SO_2-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{14}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)-O-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S(O)-(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-(C_3-C_7)\text{галогенкарбоциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-\text{арилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-\text{гетероарилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-\text{гетероциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл}-\text{арилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл}-\text{гетероарилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл}-\text{гетероциклу}$, $-(C_3-C_7)\text{карбоцикл}-Z^1$, $-(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}-Z^3$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$ та $-NR_aSO_2O-\text{арилу}$, де будь-який $(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$, $(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $(C_2-C_6)\text{алкініл}$, арил, гетероцикл та гетероарил окремо або у складі групи можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

b) спіробициклічного карбоциклу, конденсованого біциклічного карбоциклу та місткового біциклічного карбоциклу, де будь-який спіробициклічний карбоцикл, конденсований біциклічний карбоцикл та містковий біциклічний карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 , або де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл, де $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

c) $(C_1-C_6)\text{алкілу}$, де $(C_1-C_6)\text{алкіл}$ заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^2 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

d) $-X(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $-X(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-X(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $-X(C_2-C_6)\text{алкінілу}$ та $-X(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, де кожен $-X(C_1-C_6)\text{алкіл}$ та $-X(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$ незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^3 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 , а кожен $-X(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $-X(C_2-C_6)\text{алкініл}$ та $-X(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$ незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^4 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

e) арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-X-\text{арилу}$, $-X-\text{гетероарилу}$ та $-X-\text{гетероциклу}$, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл окремо або у складі групи незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^5 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

f) $(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $(C_2-C_6)\text{алкеніла}$ та $(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, де кожен $(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$, $(C_2-C_6)\text{алкеніл}$ та $(C_2-C_6)\text{алкініл}$ незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

g) $-C(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-C(O)-NR_eR_f$ та $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2NR_eR_f$, де будь-який $(C_1-C_6)\text{алкіл}$ у складі групи можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

кожен X незалежно вибраний з O , $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)-$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)O-$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S(O)-$ та $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-$;

кожен Z^1 незалежно вибраний з галогену, $-NO_2$, $-OH$, $=NOR_a$, $-SH$, $-CN$, $(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $(C_3-C_7)\text{галогенкарбоциклу}$, арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-O(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $-O(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $-O(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $-O(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-O(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-O(C_3-C_7)\text{галогенкарбоциклу}$, $-O-\text{арилу}$, $-O-\text{гетероарилу}$, $-O-\text{гетероциклу}$, $-S(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $-S(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $-S(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $-S(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-S(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-S(C_3-C_7)\text{галогенкарбоциклу}$, $-S-\text{арилу}$, $-S-\text{гетероарилу}$, $-S-\text{гетероциклу}$, $-S(O)(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $-S(O)(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $-S(O)(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $-S(O)(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-S(O)(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-S(O)(C_3-C_7)\text{галогенкарбоциклу}$, $-SO_2(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $-S(O)\text{арилу}$, $-S(O)\text{карбоциклу}$, $-S(O)\text{гетероарилу}$, $-S(O)\text{гетероциклу}$, $-SO_2(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $-SO_2(C_2-C_6)\text{алкінілу}$, $-SO_2(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $-SO_2(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-SO_2(C_3-C_7)\text{галогенкарбоциклу}$, $-SO_2-\text{арилу}$, $-SO_2-\text{гетероарилу}$, $-SO_2-\text{гетероциклу}$, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-NR_aC(O)OR_b$,

- NR_aC(O)NR_cR_d-NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂O-арилу, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d та -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)галогенкарбоцикл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу Z¹, окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -гетероарилами, -гетероциклами, -O-гетероарилами, -O-гетероциклами, -NH-гетероарилами, -NH-гетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;
- кожен Z² незалежно вибраний з -NO₂, -CN, спіро-гетероциклу, місткового гетероциклу, спіробіциклічного карбоциклу, місткового біциклічного карбоциклу, NR_aSO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂-арилу, -NR_aSO₂-гетероарилу, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу та -NR_aSO₂O-арилу;
- кожен Z³ незалежно вибраний з -NO₂, -CN, -OH, оксо групи, =NOR_a, тіоксо групи, арилу, гетероциклу, гетероарилу, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O-арилу, -O-гетероциклу, -O-гетероарилу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S-арилу, -S-гетероциклу, -S-гетероарилу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)арилу, -S(O)гетероциклу, -S(O)гетероарилу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, SO₂-арилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂-гетероарилу, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу та -NR_aSO₂O-арилу;
- кожен Z⁴ незалежно вибраний з галогену, -(C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, -(C₁-C₆)галогеналкілу, -NO₂, -CN, -OH, оксо групи, =NOR_a, тіоксо групи, -арилу, -гетероциклу, -гетероарилу, -(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O-арилу, -O-гетероциклу, -O-гетероарилу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S-арилу, -S-гетероциклу, -S-гетероарилу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)арилу, -S(O)гетероциклу, -S(O)гетероарилу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, SO₂-арилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂-гетероарилу, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_a, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу та -NR_aSO₂O-арилу;
- кожен Z⁵ незалежно вибраний з -NO₂, -CN, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O-(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂O-арилу, -NR_aSO₂(C₁-C₆)алкілу, -NR_aSO₂(C₂-C₆)алкенілу, -NR_aSO₂(C₂-C₆)алкінілу, -NR_aSO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -NR_aSO₂-арилу, -NR_aSO₂-гетероарилу, -NR_aSO₂-гетероарилу, -NR_aSO₂-гетероциклу, -NR_aC(O)алкілу, -NR_aC(O)алкенілу, -NR_aC(O)алкінілу, -NR_aC(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aC(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -NR_aC(O)арилу, -NR_aC(O)гетероарилу, -NR_aC(O)гетероциклу, -NR_aC(O)NR_cR_d та -NR_aC(O)OR_b;
- кожен Z⁶ незалежно вибраний з -NO₂, -CN, -NR_aR_a, NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, -O-арилу, -O-гетероарилу, -O-гетероциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -S-арилу, -S-гетероарилу, -S-гетероциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)арилу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂-арилу, -SO₂-гетероарилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂-(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -NR_aSO₂-арилу, -NR_aSO₂-гетероарилу, -NR_aSO₂-гетероарилу, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу та -NR_aSO₂O-арилу, де будь-який арил, що входить до складу Z⁶, окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, -OH, -O(C₁-C₆)алкілами, -CN або -(C₁-C₆)алкілами;
- кожен Z⁷ незалежно вибраний з -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₁-C₆)алкіл-Z¹², -(C₂-C₆)алкеніл-Z¹², -(C₂-C₆)алкініл-Z¹², -(C₂-C₆)алкеніл-OH, -(C₂-C₆)алкініл-OH, -(C₁-C₆)галогеналкіл-Z¹², -(C₁-C₆)галогеналкіл-OH, -(C₃-C₇)карбоцикл-Z¹², -(C₃-C₇)карбоцикл-OH, -(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -(C₁-C₆)алкіл-NR_cR_d, -(C₁-C₆)алкіл-NR_aC(O)R_a, -(C₁-C₆)алкіл-NR_aSO₂R_a, арилу, гетероарилу, гетероциклу, -O(C₁-C₆)алкіл-Z¹², -O(C₂-C₆)алкенілу, -O(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O-арилу, -O(C₁-C₆)алкіл-NR_cR_d, -O(C₁-C₆)алкіл-NR_aC(O)R_a, -O(C₁-C₆)алкіл-NR_aSO₂R_a, -O-гетероарилу, -O-гетероциклу, -S(C₁-C₆)алкіл-Z¹², -S(C₂-C₆)алкенілу, -S(C₂-C₆)алкінілу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(C₁-C₆)алкіл-NR_cR_d, -S(C₁-C₆)алкіл-NR_aC(O)R_a, -S(C₁-C₆)алкіл-NR_aSO₂R_a, -S-арилу, -S-гетероарилу, -S-гетероциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₂-C₆)алкенілу, -S(O)(C₂-C₆)алкінілу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₁-C₆)алкіл-NR_cR_d, -S(O)(C₁-C₆)алкіл-NR_aC(O)R_a,

- S(O)(C₁-C₆)алкіл-NR_aSO₂R_a, -S(O)арилу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₂-C₆)алкенілу, -SO₂(C₂-C₆)алкінілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂-арилу, -SO₂-гетероарилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкіл-NR_cR_d, -SO₂(C₁-C₆)алкіл-NR_aC(O)R_a, -SO₂(C₁-C₆)алкіл-NR_aSO₂R_a, -SO₂NR_cR_d, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d, -NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O-(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂O-арилу, -OS(O)₂R_a, -C(O)NR_cR_d та -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу Z⁷, окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, гетероарилами, гетероциклами, -O-гетероарилами, -O-гетероциклами, -NH-гетероарилами, -NH-гетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;
- кожен Z⁸ незалежно вибраний з -NO₂ або -CN;
- кожен Z¹⁰ незалежно вибраний з
- i) галогену, оксо групи, тіоксо групи, (C₂-C₆)алкенілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу-, -OH, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -SH, -S(C₁-C₆)алкілу, -SO(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкілу та -N((C₁-C₆)алкіл)₂;
- ii) (C₁-C₆)алкілу, можливо заміщеного -OH, -O-(C₁-C₆)галогеналкілом або -O-(C₁-C₆)алкілом;
- та
- iii) арил, гетероциклу та гетероарилу, де арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщені галогеном, (C₁-C₆)алкілом або COOH;
- кожен Z¹¹ незалежно вибраний з Z¹⁰, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁-C₄)алкілу, -C(=O)-N((C₁-C₄)алкіл)₂, -C(=O)-арилу, -C(=O)-гетероциклу та -C(=O)-гетероарилу;
- кожен Z¹² незалежно вибраний з -NO₂, =NOR_a, тіоксо групи, арил, гетероциклу, гетероарилу, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, (C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O-арилу, -O-гетероциклу, -O-гетероарилу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S-арилу, -S-гетероциклу, -S-гетероарилу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)арилу, -S(O)гетероциклу, -S(O)гетероарилу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, SO₂-арилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂-гетероарилу, -NR_aR_a, -NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O-(C₃-C₇)карбоциклу та -NR_aSO₂O-арилу;
- кожен Z¹³ незалежно вибраний з -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, (C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₂-C₆)алкенілу, -O(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O-арилу, -O-гетероарилу, -O-гетероциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₂-C₆)алкенілу, -S(C₂-C₆)алкінілу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S-арилу, -S-гетероарилу, -S-гетероциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₂-C₆)алкенілу, -S(O)(C₂-C₆)алкінілу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)арилу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₂-C₆)алкенілу, -SO₂(C₂-C₆)алкінілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂-арилу, -SO₂-гетероарилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d-NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O-(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂O-арилу, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d та -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу Z¹³, окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, гетероарилами, гетероциклами, -O-гетероарилами, -O-гетероциклами, -NH-гетероарилами, -NH-гетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;
- кожен Z¹⁴ незалежно вибраний з -NO₂, =NOR_a, -CN, -(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоцикл, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O-(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂O-арилу, -OS(O)₂R_a, де будь-який -(C₃-C₇)галогенкарбоцикл, що входить до складу Z¹⁴, окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, гетероарилами, гетероциклами, -O-гетероарилами, -O-гетероциклами, -NH-гетероарилами, -NH-гетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;
- кожен Z¹⁵ незалежно вибраний з арил, гетероарилу, гетероциклу, -O-арилу, -O-гетероарилу, -O-гетероциклу, -O(C₁-C₆)алкіл-арилу, -O(C₁-C₆)алкіл-гетероарилу, -O(C₁-C₆)алкіл-гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹⁶ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹, а будь-який -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероцикл, -O(C₁-C₆)алкіл-

арил, $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероарил або $-O(C_1-C_6)$ алкіл-гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

кожен Z^{16} незалежно вибраний з $-NO_2$, $-OH$, $=NOR_a$, $-SH$, $-CN$, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_3-C_7) галогенкарбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S$ -арилу, $-S$ -гетероарилу, $-S$ -гетероциклу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(O)(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)$ арилу, $-S(O)$ карбоциклу, $-S(O)$ гетероарилу, $-S(O)$ гетероциклу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2$ -арилу, $-SO_2$ -гетероарилу, $-SO_2$ -гетероциклу, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_cR_d-NR_aSO_2R_b$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-OS(O)_2R_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_d$ та $-OC(O)NR_cR_d$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу Z^{16} , окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, (C_1-C_6) алкілами, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, гетероарилами, гетероциклами, $-O$ -гетероарилами, $-O$ -гетероциклами, $-NH$ -гетероарилами, $-NH$ -гетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;

кожен R_a незалежно являє собою H , (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил- (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил- (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил, що входить до складу R_a , окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, OH або ціано групами;

кожен R_b незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил- (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил- (C_1-C_6) алкіл-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил, що входить до складу R_b , окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, OH та ціано групами;

кожен R_c та R_d незалежно вибраний з H , (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, арил- (C_1-C_6) алкіла-, гетероциклу, гетероарила або гетероарил- (C_1-C_6) алкіла-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил, що входить до складу R_c або R_d , окремо або у складі групи можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, OH або ціано групами; або R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, при цьому будь-який гетероцикл, що складається з R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, OH або ціано групами;

кожен R_e незалежно вибраний з $-OR_a$, (C_1-C_6) алкілу або (C_3-C_7) карбоциклу, де кожен (C_1-C_6) алкіл та (C_3-C_7) карбоцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; (C_2-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_2-C_6) галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z_1 ; та арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z_5 ;

кожен R_f незалежно вибраний з $-R_g$, $-OR_a$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^6 , $-SO_2R_g$, $-C(O)R_g$, $C(O)OR_g$ та $-C(O)NR_eR_g$; та

кожен R_g незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил, гетероцикл або гетероарил, що входить до складу R_g , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z_1 ;

або її сіль.

У винаході також запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

У винаході також запропонований спосіб лікування (наприклад, запобігання, ослаблення або пригнічення) проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІД або відстрочки прояву СНІД або симптомів ARC (СНІД-асоційованого комплексу) у ссавця (наприклад, у людини), що включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі зазначеному ссавцеві.

5 У винаході також запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, у людини), що включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі зазначеному ссавцеві.

У винаході також запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, у людини), що включає введення ссавцеві, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних із групи, що складається із сполук, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації у капсиді та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ та їх комбінацій.

У винаході також запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для лікарської терапії (наприклад, для застосування для лікування (наприклад, запобігання, ослаблення або пригнічення) проліферації вірусу ВІЛ або СНІД або відстрочки прояву СНІД або симптомів ARC у ссавця (наприклад, у людини)).

У винаході також запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для лікарської терапії (наприклад, для застосування для лікування (наприклад, запобігання, ослаблення або пригнічення) ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, у людини)).

25 У винаході також запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для одержання лікарського засобу для лікування (наприклад, запобігання, ослаблення або пригнічення) проліферації вірусу ВІЛ або СНІД або відстрочки прояву СНІД або симптомів ARC у ссавця (наприклад, у людини).

У винаході також запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для профілактичного або терапевтичного лікування (наприклад, запобігання, ослаблення або пригнічення) проліферації вірусу ВІЛ або СНІД або для застосування для терапевтичного лікування для відстрочки прояву СНІД або симптомів ARC.

У винаході також запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для одержання лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, у людини).

35 У винаході також запропонована сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для профілактичного або терапевтичного лікування ВІЛ-інфекції у ссавця (наприклад, у людини).

У винаході також запропоновані способи та проміжні сполуки, описані у даній заявці, які підходять для одержання сполук формули I або їх солей.

40 Докладний опис винаходу
Визначення

Якщо не зазначене інше, передбачається, що наведені нижче терміни та фрази, використовувані у даному описі, мають наступні значення.

45 Якщо у даному описі використовують назви торговельних марок, тоді передбачається, що у заявку незалежно включений продукт, реалізований під торговельною маркою, та активний(і) фармацевтичний(і) інгредієнт(и) продукту, що реалізується під торговельною маркою.

"Алкіл" являє собою вуглеводень, що містить первинні, вторинні або третинні атоми. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₂₀)алкіл), від 1 до 10 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₁₀)алкіл), від 1 до 8 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₈)алкіл) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₆)алкіл). Приклади підходящих алкільних груп включають, але не обмежуються ними, метил (Me, -CH₃), етил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропіл (n-Pr, н-пропіл, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропіл (i-Pr, ізопропіл, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, ізобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил

(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) та октил (-CH₂)₇CH₃). "Алкіл" також відноситься до насиченого розгалуженого або лінійного вуглеводневого радикалу, що містить два одновалентних радикальних центри, отримані у результаті видалення двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю у вихідному алкані. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 10 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₁₀)алкіл), від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто (C₁-C₆)алкіл) або 1-3 атоми вуглецю (тобто (C₁-C₃)алкіл). Типові алкільні радикали включають, але не обмежуються зазначеними, метилен (-CH₂-), 1,1-етил (-CH(CH₃)-), 1,2-етил (-CH₂CH₂-), 1,1-пропіл (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропіл (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропіл (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) тощо.

Термін "галоген-" або "галоген", використовуваний у даному описі, відноситься до фтору, хлору, брому та йоду.

Термін "галогеналкіл", використовуваний у даному описі, відноситься до алкілу, такому як визначено у даному описі, де один або більше атомів водню замінені на галогеновий замісник. Наприклад, (C₁-C₆)галогеналкіл являє собою (C₁-C₆)алкіл, у якому один або більше атомів водню замінені на галогеновий замісник. У зазначений діапазон включені алкільні групи, що містять один галогеновий замісник, та повністю галогеновані алкільні групи.

Термін "арил", використовуваний у даному описі, відноситься до одного ароматичного кільця або до біциклічного або поліциклічного кільця. Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 12 атомів вуглецю. Арил включає фенільний радикал або орто-конденсований біциклічний або поліциклічний радикал, що містить від 9 до 14 атомів, у якому щонайменше одне кільце є ароматичним (наприклад, арил, конденсований з одним або більше арилами або карбоциклами). Зазначені біциклічні або поліциклічні кільця можуть бути заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами при будь-якому фрагменті карбоциклу біциклічного або поліциклічного кільця. Слід розуміти, що місце приєднання біциклічного або поліциклічного радикалу, визначеного вище, може знаходитися при будь-якому положенні кільця, включаючи арильний або карбоциклічний фрагмент кільця. Типові арильні групи включають, але не обмежуються зазначеними, феніл, інденіл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, антраценіл тощо.

"Арилалкіл" відноситься до алкільного радикалу, такого як визначено у даному описі, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, замінений на арильний радикал, описаний у даній заявці (тобто до арил-алкільного фрагменту). Алкільна група "арилалкілу", як правило, містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто арил-(C₁-C₆)алкіл). Арилалкільні групи включають, але не обмежуються зазначеними, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 1-фенілпропан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл тощо.

Термін "гетероарил", використовуваний у даному описі, відноситься до одного ароматичного кільця або до декількох конденсованих кілець. Термін включає одне ароматичне кільце, що містить приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю та приблизно 1-4 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, у кільці. Атоми сірки та азоту можуть міститися у окисленій формі за умови, що кільце залишається ароматичним. Зазначені кільця включають, але не обмежуються зазначеними, піридил, піримідиніл, оксазоліл або фурил. Термін також включає системи декількох конденсованих кілець (наприклад, системи кілець, що містять 2 або 3 кільця), де гетероарильна група, така як визначено вище, може бути конденсована з одним або більше гетероарилами (наприклад, нафтиридиніл), карбоциклами (наприклад, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл) або арилами (наприклад, індазоліл) з утворенням декількох конденсованих кілець. Зазначені системи декількох конденсованих кілець можуть бути заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами при карбоциклічних фрагментах конденсованих кілець. Слід розуміти, що місце приєднання гетероарильної системи декількох конденсованих кілець, визначеної вище, може бути при будь-якому положенні кільця, включаючи гетероарильний, арильний або карбоциклічний фрагмент кільця. Типові гетероарили включають, але не обмежуються ними, піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразоліл, тієніл, індоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, фурил, оксадіазоліл, тіадіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індазоліл, хіноксаліл, хіназоліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл, бензофураніл, бензімідазоліл та тіанафтеніл.

Термін "гетероцикл" або "гетероцикл", використовуваний у даному описі, відноситься до одному насиченого або частково ненасиченого кільця або до декількох конденсованих кілець. Термін включає одне насичене або частково ненасичене кільце (наприклад, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце), що містить приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю та приблизно від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, у кільці. Кільце може бути заміщене однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами, а атоми сірки та азоту також можуть міститися у окислених формах. Зазначені кільця включають, але не обмежуються

ними, азетидиніл, тетрагідрофураніл або піперидиніл. Термін також включає системи декількох конденсованих кілець (наприклад, системи кілець, що містять 2 або 3 кільця), де гетероциклічна група (визначена вище) може бути приєднана через два сусідніх атоми (конденсований гетероцикл) з одним або більше гетероциклами (наприклад, декагідронафтиридиніл), гетероарилами (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтиридиніл), карбоциклами (наприклад, декагідрокхіноліл) або арилами. Слід розуміти, що місце приєднання гетероциклічної системи декількох конденсованих кілець може знаходитися при будь-якому положенні кільця, включаючи гетероциклічний гетероарильний, арильний або карбоциклічний фрагмент кільця. Типові гетероцикли включають, але не обмежуються зазначеними, азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідрофураніл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,2,3,4-тетрагідрокхіноліл, бензоксазиніл, дигідрооксазоліл, хроманіл, 1,2-дигідропіридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл та 1,4-бензодіоксаніл.

Термін "містковий гетероцикл", використовуваний у даному описі, відноситься до 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклу, такого як визначено у даному описі, з'єднаного через два несусідні атоми 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклу з одним або більше (наприклад, з 1 або 2) 3-, 4-, 5- або 6-членими гетероциклами або (C_3 - C_7)карбоциклами, такими як визначено у даному описі. Зазначені місткові гетероцикли включають біциклічні та трициклічні системи кілець (наприклад, 2-азабіцикло[2.2.1]гептан та 4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан).

Термін "спірогетероцикл", використовуваний у даному описі, відноситься до 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклу, такого як визначено у даному описі, з'єднаного через один або більше (наприклад, 1 або 2) окремих атомів 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклу з одним або більше (наприклад, з 1 або 2) 3-, 4-, 5-, 6-членими гетероциклами або (C_3 - C_7)карбоциклами, такими як визначено у даному описі. Зазначені спірогетероцикли включають біциклічні та трициклічні системи кілець (наприклад, 1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-еніл).

Термін "макрогетероцикл", використовуваний у даному описі, відноситься до насиченого або частково ненасиченого 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членного кільця, що містить приблизно від 5 до 11 атомів вуглецю та приблизно від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту та сірки, у кільці, яке може бути конденсоване через два сусідніх атоми макрогетероциклу з одним або більше (наприклад, з 1, 2 або 3) арилами, карбоциклами, гетероарилами або гетероциклами. Макрогетероцикл може бути заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами, а також атоми сірки та азоту можуть міститися у окислених формах.

"Гетероарилалкіл" відноситься до алкільного радикалу, такого як визначено у даному описі, у якому один з атомів водню, приєднаних до атому вуглецю, замінений на гетероарильний радикал, описаний у даній заявці (тобто до гетероарил-алкільного фрагменту). Алкільна група "гетероарилалкілу", як правило, містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто гетероарил(C_1 - C_6)алкіл). Гетероарилалкільні групи включають, але не обмежуються зазначеними, гетероарил- CH_2 -, гетероарил- $CH(CH_3)$ -, гетероарил- CH_2CH_2 -, 2-(гетероарил)етан-1-іл та т.д., де "гетероарильний" фрагмент включає будь-які гетероарильні групи, описані вище. Спеціалістам у даній галузі техніки буде зрозуміло, що гетероарильна група може бути приєднана до алкільного фрагменту гетероарилалкілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Приклади гетероарилалкілів включають як приклад, але не обмеження, 5-членні сірко-, кисень- та/або азот-вмісні гетероарили, такі як тіазолілметил, 2-тіазолілетан-1-іл, імідазолілметил, оксазолілметил, тіадіазолілметил та т.д., 6-членні сірко-, кисень- та/або азот-вмісні гетероарили, такі як піридинілметил, піридізилметил, піримідилметил, піразинілметил тощо.

"Гетероцикліалкіл" відноситься до алкільного радикалу, такого як визначено у даному описі, у якому один з атомів водню, приєднаних до атому вуглецю, замінений на гетероциклільний радикал, описаний у даній заявці (тобто до гетероцикліл-алкільного фрагменту). Алкільна група "гетероцикліалкілу", як правило, містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто гетероцикліл(C_1 - C_6)алкіл). Типові гетероцикліалкільні групи включають, але не обмежуються зазначеними, гетероцикліл- CH_2 -, гетероцикліл- $CH(CH_3)$ -, гетероцикліл- CH_2CH_2 -, 2-(гетероцикліл)етан-1-іл та т.д., де "гетероциклільний фрагмент" включає будь-які гетероциклільні групи, описані вище. Спеціалістам у даній галузі техніки буде зрозуміло, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкільного фрагменту гетероцикліалкілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Приклади гетероцикліалкілів включають як приклад, але не обмеження, 5-членні сірко-, кисень- та/або азот-вмісні гетероцикли, такі як

тетрагідрофуранілметил та піролідинілметил та т.д., та 6-членні сірко-, кисень- та/або азот-вмісні гетероцикли, такі як піперидинілметил, піперазинілметил, морфолінілметил тощо.

Термін "карбоцикл" або "карбоцикліл" відноситься до насиченого (тобто до циклоалкільного) або частково ненасиченого (наприклад, до циклоалкенільного, циклоалкадієнільного та т.д.) кільця, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю у вигляді моноциклічної або поліциклічної системи кілець. У одному з варіантів реалізації карбоцикл являє собою моноцикл, що містить 3-6 атомів вуглецю (тобто (C₃-C₆)карбоцикл). Карбоцикл включає поліциклічні карбоцикли, що містять від 7 до 12 атомів вуглецю у випадку біциклу та приблизно до 20 атомів вуглецю у випадку поліциклу за умови, що найбільш велике кільце поліциклічного карбоциклу може містити 7 атомів вуглецю. Термін "спіробіциклічний карбоцикл" відноситься до карбоциклічної біциклічної системи кілець, де кільця біциклічної системи кілець з'єднані за допомогою одного атому вуглецю (наприклад, до спіропентану, спіро[4,5]декану, спіро[4,5]декану та т.д.). Термін "конденсований біциклічний карбоцикл" відноситься до карбоциклічної біциклічної системи кілець, де кільця біциклічної системи кілець з'єднані за допомогою двох сусідніх атомів вуглецю, такої як біцикло[4,5], [5,5], [5,6] або [6,6]система, або до системи, у якій 9 або 10 атомів розподілені у вигляді біцикло[5,6] або [6,6]системи (наприклад, до декагідронафталіну, норсабінану, норкарану). Термін "містковий біциклічний карбоцикл" відноситься до карбоциклічної біциклічної системи кілець, де кільця біциклічної системи кілець з'єднані за допомогою двох несусідніх атомів вуглецю (наприклад, до норборнану, біцикло[2.2.2]октану тощо). "Карбоцикл" або "карбоцикліл" можуть бути заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами. Необмежуючі приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл та 1-циклогекс-3-еніл.

Термін "галогенкарбоцикл", використовуваний у даному описі, відноситься до карбоциклу, такому як визначено у даному описі, у якому один або більше атомів водню замінені на галогеновий замісник. Наприклад, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл являє собою (C₃-C₇)карбоцикл, у якому один або більше атомів водню замінені на галогеновий замісник. У зазначений діапазон включені карбоциклільні групи, що містять один галогеновий замісник, та повністю галогеновані карбоциклільні групи.

Термін "макрокарбоцикл", використовуваний у даному описі, відноситься до насиченого або частково ненасиченого 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членного кільця, що містить від 8 до 12 атомів вуглецю, яке може бути конденсоване через два сусідніх атоми макрокарбоциклу з одним або більше (наприклад, з 1, 2 або 3) арилами, карбоциклами, гетероарислами або гетероциклами. Макрокарбоцикл може бути заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами.

"Карбоцикліалкіл" відноситься до алкільного радикалу, такого як визначено у даному описі, у якому один з атомів водню, з'єднаних з атомом вуглецю, замінений на карбоциклільний радикал, описаний у даній заявці (тобто до карбоцикліл-алкільного фрагменту). Алкільна група "карбоцикліалкілу", як правило, містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто карбоцикліл(C₁-C₆)алкіл). Типові карбоцикліалкільні групи включають, але не обмежуються ними, карбоцикліл-CH₂-, карбоцикліл-CH(CH₃)-, карбоцикліл-CH₂CH₂-, 2-(карбоцикліл)етан-1-іл та т.д., де "карбоциклільний" фрагмент включає будь-які карбоциклільні групи, описані вище.

Слід розуміти, що якщо змінна є заміщеною та, наприклад, описана фразою "(C₁-C₆)алкіл окремо або у складі групи можливо заміщений", тоді фраза означає, що змінна, (C₁-C₆)алкіл, може бути заміщена, якщо використовується окремо, а також може бути заміщена, якщо змінна, "(C₁-C₆)алкіл", є частиною більш великої групи, такої як, наприклад, арил-(C₁-C₆)алкільна або -(C₁-C₆)алкіл-SO₂-(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₇)карбоциклільна група. Аналогічно і інші змінні (наприклад, (C₁-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкініл, арил, гетероарил, гетероцикл та т.д.) також можуть бути заміщеними "окремо або у складі групи", якщо це зазначено у описі.

Слід розуміти, що певні змінні у формулі I, які зв'язують дві хімічні групи, можуть бути орієнтовані у обох напрямках. Таким чином, у випадку групи X у формулі I (наприклад, O, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -(C₁-C₆)алкіл-O-, -(C₁-C₆)алкіл-C(O)-, -(C₁-C₆)алкіл-C(O)O-, -(C₁-C₆)алкіл-S-, -(C₁-C₆)алкіл-S(O)- та -(C₁-C₆)алкіл-SO₂-) певні значення X, які є несиметричними, можуть бути орієнтовані у обох напрямках. Наприклад, -C(O)O- може бути орієнтований як -C(O)O- або -OC(O)- відносно груп, які він з'єднує.

Слід розуміти, що атом азоту, який включений у склад ядра сполуки формули I, може бути присутнім у окисленій формі. Наприклад, атом азоту тіазолу у G¹ або G² у формулі I може являти собою N-оксид. Відповідно, у винахід включена сполука формули I (така як визначено у короткому описі винаходу) або її сіль або N-оксид.

Для спеціалістів у даній галузі техніки буде очевидно, що слід вибирати замісники та інші фрагменти сполук формули I, які забезпечують сполуку, що має достатню стабільність для

забезпечення фармацевтично підходящої сполуки, яку можна вводити у склад прийнятної стабільної фармацевтичної композиції. Мається на увазі, що сполуки формули I, які мають зазначену стабільність, включені у обсяг даного винаходу.

Визначення "приблизно", використовуване відносно кількості, включає зазначене значення та має значення, обумовлене контекстом (наприклад, включає похибку вимірювання конкретної кількості).

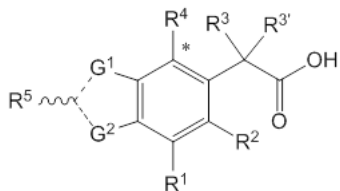
Термін "хіральний" відноситься до молекул, які мають властивість несумісності зі своїм дзеркальним відбиттям, тоді як термін "ахіральний" відноситься до молекул, які є сумісними зі своїм дзеркальним відбиттям.

Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають однаковий хімічний склад, але різне розташування атомів або груп у просторі.

"Діастереомери" відноситься до стереоізомерів, що мають два або більше центрів або осей хіральності, молекули яких не є дзеркальними відбиттями один одного. Діастереомери, як правило, мають різні фізичні властивості, наприклад, температуру плавлення, температуру кипіння, спектральні властивості та реакційну здатність. Суміші діастереомерів можна розділяти за допомогою аналітичних способів з високим розділенням, таких як електрофорез та хроматографія.

"Енантіомери" відносяться до двох стереоізомерів сполуки, які є несумісними дзеркальними відбиттями один одного.

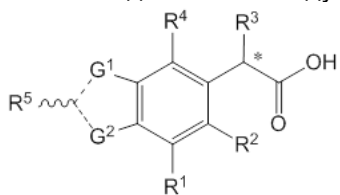
Певні сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді атропізомерів. Наприклад, виявили, що атропізомери існують у певних замісників у положенні R^4 у формулі I, відзначеному * у наведеній нижче формулі.



Хіральність, яка обумовлена атропізомерією замісників у положенні, відзначеному *, є відмінною ознакою певних сполук згідно з даним винаходом. Відповідно, у винахід включені всі атропізомери сполук згідно з даним винаходом, включаючи суміші атропізомерів, а також суміші, збагачені одним з атропізомерів, та окремі атропізомери, де суміші та сполуки забезпечують корисні властивості, описані у даній заявці.

У одному з варіантів реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять більше 50 % одного з атропізомерів заміснику R^4 у положенні, відзначеному *. У одному з варіантів реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 60 % одного з атропізомерів заміснику R^4 у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 70 % одного з атропізомерів заміснику R^4 у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 80 % одного з атропізомерів заміснику R^4 у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 90 % одного з атропізомерів заміснику R^4 у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 95 % одного з атропізомерів заміснику R^4 у положенні, відзначеному *. У одному з варіантів реалізації атом вуглецю, відзначений *, що містить замісник R^4 , показаний вище у Формулі I, має (R)-конфігурацію. У іншому варіанті реалізації атом вуглецю, відзначений *, що містить замісник R^4 , показаний вище у Формулі I, має (S)-конфігурацію.

У певних сполуках згідно з даним винаходом стереохімія атому вуглецю, що містить замісник R^3 , визначений для формули I, відзначеного * у наведеній нижче формулі, є іншим аспектом даного винаходу.



У одному з варіантів реалізації атом вуглецю, відмічений *, показаний вище у Формулі I, має (S)-конфігурацію. У іншому варіанті реалізації атом вуглецю, відмічений *, показаний вище у Формулі I, має (R)-конфігурацію.

У одному з варіантів реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять більше 50 % одного зі стереоізомерів, що містять асиметричний атом вуглецю у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 60 % одного зі стереоізомерів, що містять асиметричний атом вуглецю у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 70 % одного зі стереоізомерів, що містять асиметричний атом вуглецю у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 80 % одного зі стереоізомерів, що містять асиметричний атом вуглецю у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 90 % одного зі стереоізомерів, що містять асиметричний атом вуглецю у положенні, відзначеному *. У іншому варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом, що мають формулу I, містять щонайменше 95 % одного зі стереоізомерів, що містять асиметричний атом вуглецю у положенні, відзначеному *.

Термін "лікування" або "виліковувати", якщо він відноситься до захворювання або стану, включає запобігання виникненню захворювання або стану, пригнічення захворювання або стану, усунення захворювання або стану та/або ослаблення одного або більше симптомів захворювання або стану.

Стереохімічні визначення та умовні позначки, використовувані у даному описі, у цілому, наведені у S. P. Parker, Ed., McGraw-hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-hill Book Company, New York; та Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Багато органічних сполук існують у оптично активних формах, тобто мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки попередні показники (D та L) або (R та S) використовують для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно хірального(их) центру(ів). Попередні показники d та l або (+) та (-) використовують для позначення знаку обертання плоскополяризованого світла сполукою, де (-) або l означають, що сполука є лівообертальною. Сполука, позначена (+) або d, є правообертальною. Для даної хімічної структури зазначені стереоізомери є однаковими за винятком того, що вони є дзеркальними відбиттями один одного. Конкретний стереоізомер також можна називати енантіомером, а суміш зазначених ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш 50:50 енантіомерів, яку називають рацемічною сумішшю або рацематом, може утворюватися у результаті нестереоселективних або нестереоспецифічних хімічних реакцій або процесів. Терміни "рацемічна суміш" та "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерних сполук, що не має оптичної активності.

Захисні групи

У контексті даного винаходу захисні групи включають фрагменти проліків та хімічні захисні групи.

"Захисна група" відноситься до фрагменту сполуки, яка маскує або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки у цілому. Хімічні захисні групи та стратегії введення/зняття захисту добре відомі у даній галузі техніки. Див., наприклад, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Захисні групи часто використовують для маскування реакційної здатності певних функціональних груп, для підвищення ефективності цільових хімічних реакцій, наприклад, створення та руйнування хімічних зв'язків у потрібному порядку запланованим чином. Введення захисту функціональних груп сполуки змінює інші фізичні властивості крім реакційної здатності функціональної групи, що захищається, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність), та інші властивості, які можна виміряти за допомогою стандартних способів аналізу. Хімічно захищені проміжні сполуки самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними.

Захищені сполуки також можуть мати змінені, а у деяких випадках, поліпшені властивості *in vitro* та *in vivo*, такі як проникність через клітинні мембрани та стійкість до ферментативного розкладання або руйнування. Захищені сполуки, що виконують цю роль та що забезпечують бажану терапевтичну дію, можна називати проліками. Іншою функцією захисної групи є перетворення вихідного лікарського засобу у проліки, де вихідний лікарський засіб вивільняється у результаті конверсії проліків *in vivo*. Так як усмоктування активних проліків може відбуватися більш ефективно у порівнянні з вихідним лікарським засобом, проліки можуть забезпечувати більш високу активність *in vivo* у порівнянні з вихідним лікарським засобом. Захисні групи видаляють *in vitro* у випадку хімічних проміжних сполук або *in vivo* у випадку

проліків. У випадку хімічних проміжних сполук не так важливо, щоб продукти, одержувані після зняття захисту, наприклад, спирти, були фізіологічно прийнятними, хоча у цілому бажано, щоб продукти були фармакологічно нешкідливими.

Захисні групи є доступними, загальновідомими та широко застосовними, та їх можна застосовувати для запобігання побічних реакцій групи, що захищається, під час синтезу, тобто у маршрутах або способах одержання сполук згідно з даним винаходом. Головним чином, рішення про те, яку групу захищати, коли вводити захист, а також про природу хімічної захисної групи "PG", залежить від хімізму реакції, від проходження якої потрібно проводити захист (наприклад, від кислотних, основних, окисних, відновних та інших умов), та передбачуваного напрямку синтезу. PG не обов'язково повинні бути, та, як правило, не є однаковими, якщо сполука заміщена декількома PG. У цілому, PG використовують для захисту функціональних груп, таких як карбоксильна, гідроксильна, тіо- або аміногрупи, та для запобігання у такий спосіб побічних реакцій або підвищення ефективності синтезу яким-небудь іншим способом. Порядок зняття захисту з одержанням вільних незахищених груп залежить від передбачуваного напрямку синтезу та використовуваних умов проведення реакції, зняття захисту можна проводити у будь-якому порядку залежно від рішення спеціаліста.

Можна захищати різні функціональні групи сполук згідно з даним винаходом. Наприклад, захисні групи -ОН груп (гідроксильних, груп карбонових кислот, фосфонових кислот та інших функціональних груп) включають "групи, що утворюють прості або складні ефіри". Групи, що утворюють прості або складні ефіри, можна застосовувати як хімічні захисні групи у схемах синтезу, наведених у даному описі. Проте, деякі гідроксил- та тіозахисні групи не є групами, що утворюють прості або складні ефіри, що буде зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, та включають аміді, описані нижче.

Дуже велике число гідроксил-захисних груп та груп, що утворюють аміді, та відповідні реакції хімічного розщеплення описані у Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Див. також Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), зміст якої включено у дану заявку у всій повноті за допомогою посилання. Зокрема, див. Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, стор. 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, стор. 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, стор. 95- 117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, стор. 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, стор. 155-184. Опис захисних груп карбонових кислот, фосфонових кислот, фосфонатів, сульфокислот та інших захисних груп кислот див. у Greene нижче.

Стереоізомери

Сполуки згідно з даним винаходом можуть мати хіральні центри, наприклад, хіральні атоми вуглецю або фосфору. Сполуки згідно з даним винаходом, таким чином, включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включаючи енантіомери, діастереомери та атропізомери. Крім того, сполуки згідно з даним винаходом включають суміші, збагачені одним з оптичних ізомерів, або розділені оптичні ізомери, що містять які-небудь або всі асиметичні хіральні атоми. Іншими словами на зображеннях, у яких очевидна наявність хіральних центрів, наведені хіральні ізомери або рацемічні суміші. Рацемічні та діастереомерні суміші, а також окремі виділені або синтезовані оптичні ізомери, що по суті не містять свого енантіомерного або діастереомерного партнера, включені у обсяг даного винаходу. Рацемічні суміші можна розділяти на індивідуальні по суті оптично чисті ізомери за допомогою добре відомих способів, таких як, наприклад, розділення діастереомерних солей, одержуваних з використанням оптично активних реагентів, наприклад, кислот або основ, та наступне перетворення назад у оптично активні речовини. У більшості випадків бажаний оптичний ізомер синтезують за допомогою стереоспецифічних реакцій з використанням відповідного стереоізомеру бажаної вихідної речовини.

Сполуки згідно з даним винаходом у певних випадках також можуть існувати у вигляді таутомерів. Незважаючи на те, що може бути зображена тільки одна делокалізована структура, мається на увазі, що всі зазначені форми включені у обсяг даного винаходу. Наприклад, енамінові таутомери можуть існувати для пуринових, піримідинових, імідазольних гуанідинових, амідінових та тетразольних систем, та всі можливі таутомерні форми включені у обсяг даного винаходу.

Солі та гідрати

Приклади фармацевтично прийнятних солей сполук згідно з даним винаходом включають солі, отримані з відповідної основи, такі як солі лужних металів (наприклад, натрію), лужноземельних металів (наприклад, магнію), амонію та NX_4^+ (де X являє собою C_1 - C_4 алкіл). Фармацевтично прийнятні солі приєднання до атому водню або аміногрупи включають, наприклад, солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, бензойна, молочна, фумарова,

винна, малеїнова, маленова, яблучна, ізетіонова, лактобіонова та бурштинова кислоти; органічних сульфокислот, таких як метансульфокислота, етансульфокислота, бензолсульфокислота та п-толуолсульфокислота; та неорганічних кислот, таких як хлороводнева, бромоводнева, сірчана, фосфорна та сульфамінова кислоти. Фармацевтично прийнятні солі сполуки, що містить гідроксигрупу, включають аніон зазначеної сполуки у комбінації з підходящим катіоном, таким як Na^+ та NX_4^+ (де X незалежно вибраний з H та $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкільної групи).

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів, сполук згідно з даним винаходом, як правило, є фармацевтично прийнятними, тобто являють собою солі, отримані з фізіологічно прийнятною кислотою або основою. Проте, солі кислот або основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можна застосовувати, наприклад, для одержання або очищення сполуки формули I або іншої сполуки згідно з даним винаходом. Усі солі незалежно від того, отримані вони з фізіологічно прийнятною кислотою або основою або ні, включені у обсяг даного винаходу.

Солі металів, як правило, одержують шляхом взаємодії гідроксиду металу із сполукою згідно з даним винаходом. Прикладами солей металів, які одержують таким чином, є солі, що містять Li^+ , Na^+ та K^+ . Солі металів з меншою розчинністю можна осаджувати з розчину більш розчинної солі після додавання підходящої сполуки металу.

Крім того, солі можна одержувати шляхом приєднання певних органічних та неорганічних кислот, наприклад, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 або органічних сульфокислот, до основних центрів, як правило, до амінів, або до кислотних груп. Нарешті, слід розуміти, що композиції, описані у даній заявці, містять сполуки згідно з даним винаходом у неіонізованій, а також у цвітер-іонній формі, а також їх комбінації із стехіометричними кількостями води у формі гідратів.

Також у обсяг даного винаходу включені солі вихідних сполук та однієї або більше амінокислот. Підходять будь-які природні або штучні амінокислоти, зокрема, природні амінокислоти, що є компонентами білків, незважаючи на те, що амінокислота, як правило, містить бічний ланцюг, що містить основну або кислотну групу, наприклад, лізин, аргінін або глутамінова кислота, або нейтральну групу, така як гліцин, серін, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

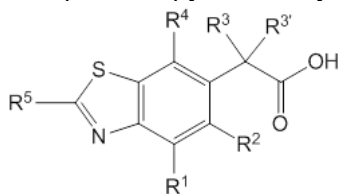
Конкретні значення радикалів, замісників та діапазонів, перераховані нижче для варіантів реалізації даного винаходу, наведені винятково для ілюстрації; вони не виключають інші певні значення або інші значення, що входять у певні діапазони радикалів та замісників.

Ізотопи

Спеціалісти у даній галузі техніки розуміють, що у даний винахід також включені будь-які заявлені сполуки, будь-які або всі атоми яких можуть бути збагачені у порівнянні із природними ізотопними співвідношеннями одним або більше ізотопами, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, дейтерій (^2H або D). Як необмежуючий приклад група $-\text{CH}_3$ може бути замінена на $-\text{CD}_3$.

Сполуки формули I.

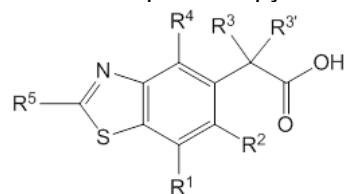
Конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ia:



Ia

або їх солі.

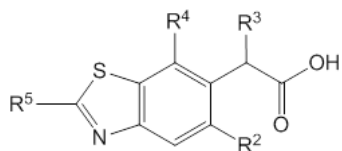
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ib:



Ib

або їх солі.

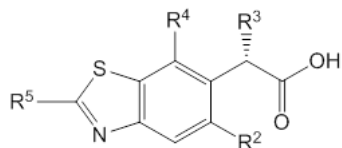
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ic:



Ic

де R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл, або їх солі.

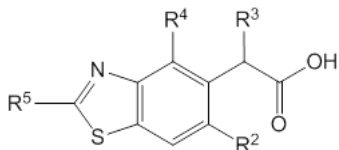
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ic':



Ic'

5 де R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл, або їх солі.

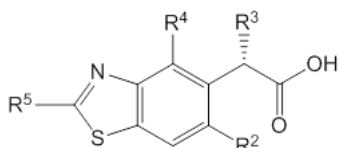
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Id:



Id

де R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл, або їх солі.

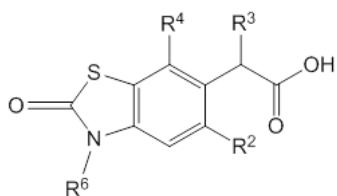
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Id':



Id'

10 де R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл, або їх солі.

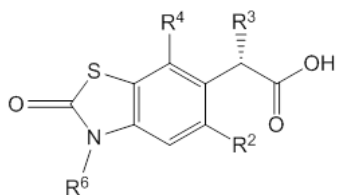
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ie:



Ie

або їх солі.

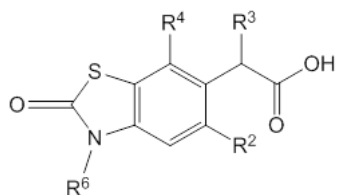
15 Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ie':



Ie'

або їх солі.

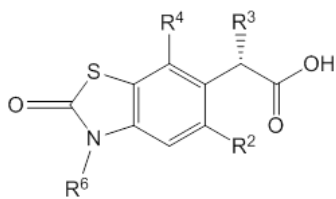
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули If:



If

20 де R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл, або їх солі.

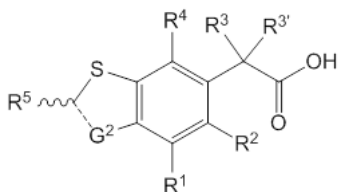
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули If':



If'

де R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл, або їх солі.

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ig:



Ig

5

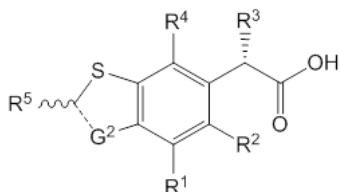
де:

G^2 являє собою N, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок, а хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

G^2 являє собою NR^6 , пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок, хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою подвійний зв'язок, а R^5 являє собою кисень (наприклад, "хвиляста лінія)- R^5 " являє собою " $=O$ ").

10

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ig':



Ig'

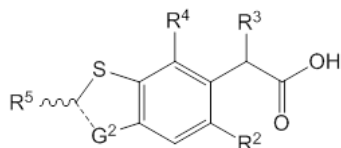
де:

G^2 являє собою N, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок, а хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

G^2 являє собою NR^6 , пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок, хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою подвійний зв'язок, а R^5 являє собою кисень (наприклад, "хвиляста лінія)- R^5 " являє собою " $=O$ ").

15

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ih:



Ih

20

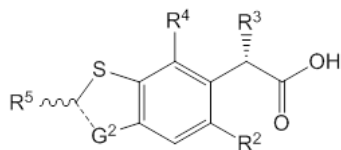
де:

G^2 являє собою N, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок, а хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

G^2 являє собою NR^6 , пунктирна лінія, зв'язана з G^2 , являє собою простий зв'язок, хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою подвійний зв'язок, а R^5 являє собою кисень (наприклад, "хвиляста лінія)- R^5 " являє собою " $=O$ ").

25

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули Ih':



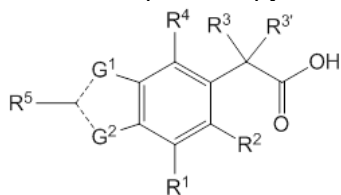
Ih'

де:

G^2 являє собою N, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок, а хвиляста лінія, зв'язана з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

G^2 являє собою NR^6 , пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок, хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою подвійний зв'язок, а R^5 являє собою кисень (наприклад, “(хвиляста лінія)- R^{5n} ” являє собою “=O”).

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули li:



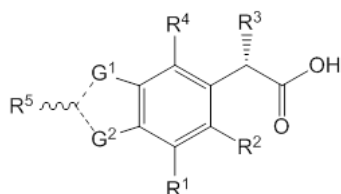
li

де:

G^1 являє собою S; G^2 являє собою N; пунктирна лінія, з'єднана з G^1 , являє собою простий зв'язок, а пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок; або

G^1 являє собою N; G^2 являє собою S; пунктирна лінія, з'єднана з G^1 , являє собою подвійний зв'язок, а пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок; або їх солі.

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки формули lj:



lj

або їх солі.

Конкретні варіанти реалізації даного винаходу (наприклад, варіанти реалізації) та конкретні значення, перераховані нижче, є варіантами реалізації та значеннями для сполук формули I, включаючи всі сполуки підформули формули I (наприклад, сполук формул Ia, Ib, Ic, Ic', Id, Id', Ie, Ie', If, If', Ig, Ig', Ih, Ih' та Ia100-Ia145).

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких щонайменше один з R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 або R^5 вибраний з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , $R^{3b'}$, R^{4b} або R^{5b} .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 або R^5 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , $R^{3b'}$, R^{4b} або R^{5b} .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких щонайменше три з R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 або R^5 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , $R^{3b'}$, R^{4b} або R^{5b} .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких щонайменше чотири з R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 або R^5 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , $R^{3b'}$, R^{4b} або R^{5b} .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких щонайменше п'ять з R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 або R^5 вибрані з R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , $R^{3b'}$, R^{4b} або R^{5b} .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 та R^5 являють собою R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , $R^{3b'}$, R^{4b} та R^{5b} .

Конкретним значенням R^1 є H.

Іншими конкретними значеннями R^1 є H або галоген.

Іншими конкретними значеннями R^1 є H або F.

Конкретним значенням R^3 є H.

Конкретним значенням R^3 є R^{3b} .

Конкретними значеннями R^{3b} є $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-O(C_1-C_6)алкіл-O-C(O)-NH_2$, $-O(C_1-C_6)алкіл-O-C(O)-N(CH_3)_2$ або $-O(C_1-C_6)алкіл-O-C(O)-NH(феніл)$.

Іншими конкретними значеннями R^{3b} є $-(C_1-C_6)алкіл-OH$ або $-O(C_1-C_6)алкіл-O-C(O)-NR_cR_d$.

Іншим конкретним значенням R^3 є R^{3a} .

Конкретними значеннями R^{3a} є $(C_1-C_6)алкіл$, $(C_2-C_6)алкеніл$ або $-O(C_1-C_6)алкіл$, де будь-який $(C_1-C_6)алкіл$ або $(C_2-C_6)алкеніл$, що входить до складу R^{3a} , можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з $-O(C_1-C_6)алкілу$, галогену, оксо та $-CN$.

Іншим конкретним значенням R^{3a} є $-OC(CH_3)_3$.

Конкретним значенням R^3 є $R^{3b'}$.

Конкретними значеннями $R^{3b'}$ є $(C_1-C_6)алкіл$ або $-O(C_1-C_6)алкіл$.

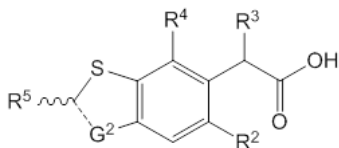
Конкретним значенням R^3 є $R^{3a'}$.

Конкретним значенням $R^{3a'}$ є H.

Конкретними значеннями R^3 є (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або $-O(C_1-C_6)$ алкіл, де будь-який (C_1-C_6) алкіл або (C_2-C_6) алкеніл, що входить до складу R^{3a} , можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з $-O(C_1-C_6)$ алкілу, галогену, оксо та $-CN$.

Конкретним значенням R^3 є $-OC(CH_3)_3$.

5 Конкретною групою сполук формули I є сполуки, що мають формулу Ih:



Ih

де:

G^2 являє собою N, пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок, а хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою простий зв'язок; або

10 G^2 являє собою NR^6 , пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок, хвиляста лінія, з'єднана з R^5 , являє собою подвійний зв'язок, а R^5 являє собою кисень.

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3b} та $R^{3b'}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл; де (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

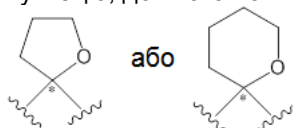
15 Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3b} та $R^{3b'}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл; де (C_3-C_6) карбоцикл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

20 Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3b} та $R^{3b'}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C_4-C_6) карбоцикл або 5- або 6-членний гетероцикл; де (C_4-C_6) карбоцикл або 5- або 6-членний гетероцикл можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

25 Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3b} та $R^{3b'}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероцикл; де 5- або 6-членний гетероцикл можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3b} та $R^{3b'}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють тетрагідропіран або тетрагідрофуран, можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

30 Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{3b} та $R^{3b'}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють:

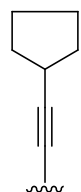


кожен з яких можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ; та де "*" позначає місце приєднання до атому вуглецю сполуки формули I.

Конкретним значенням R^4 є R^{4b} .

35 Конкретними значеннями R^{4b} є (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл; де кожен (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

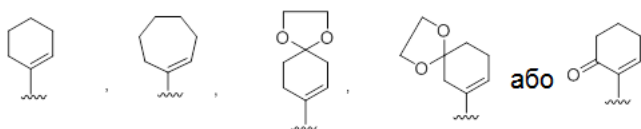
Іншим конкретним значенням R^{4b} є:



40 можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

Іншим конкретним значенням R^{4b} є (C_3-C_7) карбоцикл; де (C_3-C_7) карбоцикл можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ; або де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до яких вони приєднані, можливо утворюють (C_3-C_6) карбоцикл або 5-6-членний гетероцикл.

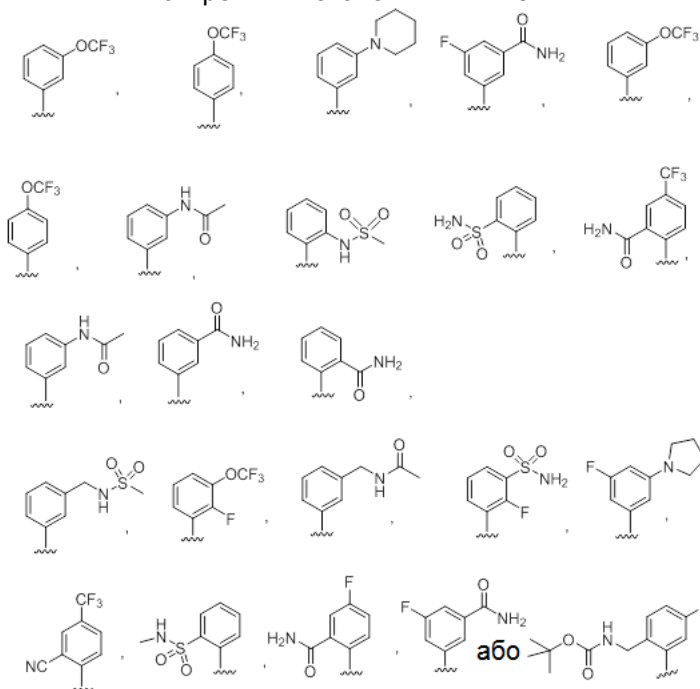
Іншими конкретними значеннями R^{4b} є:



кожен з яких можливо заміщений однією або більше групами Z^1 .

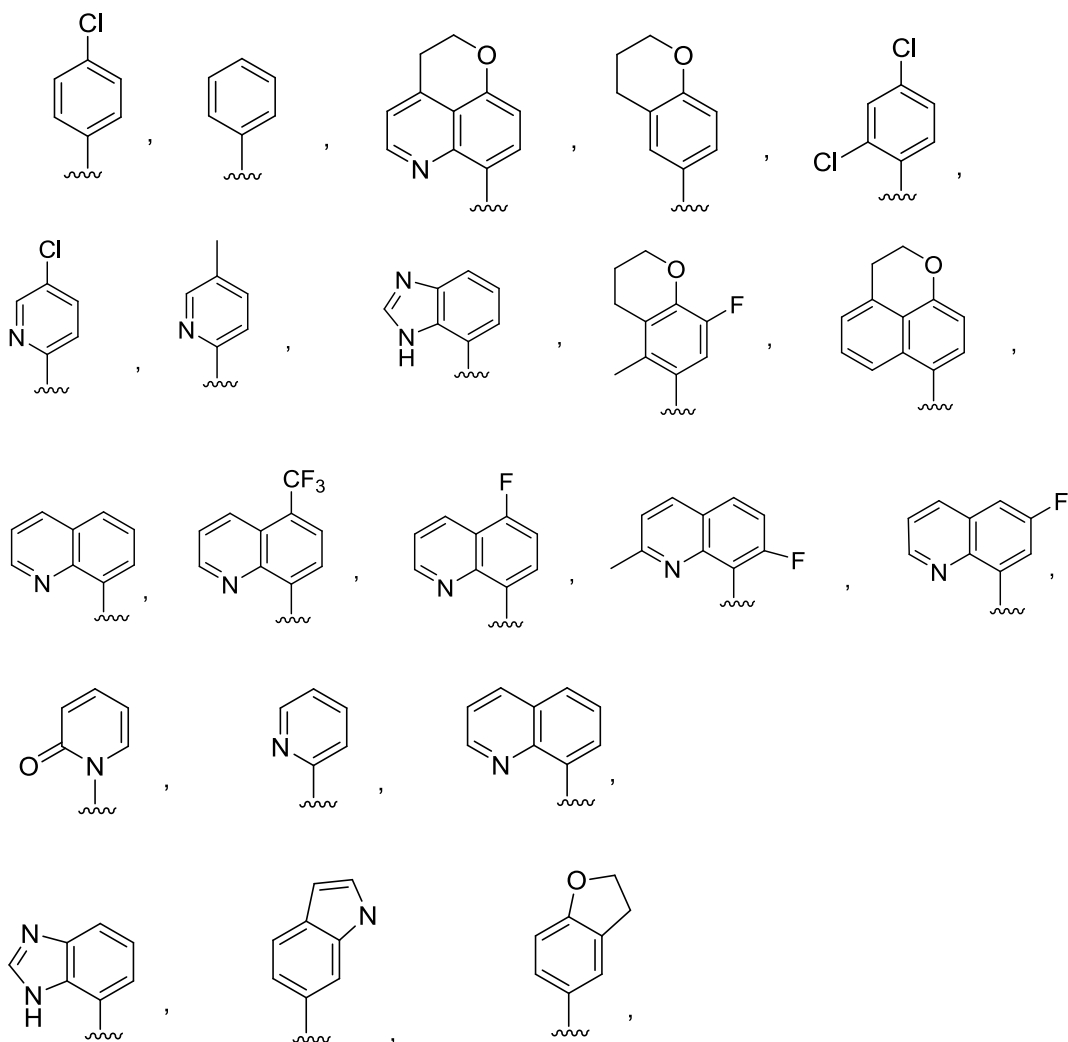
- Іншими конкретними значеннями R^{4b} є арил, гетероцикл або гетероарил; де кожен арил, гетероцикл та гетероарил незалежно заміщений однією або більше групами Z^1 .

Іншими конкретними значеннями R^{4b} є:

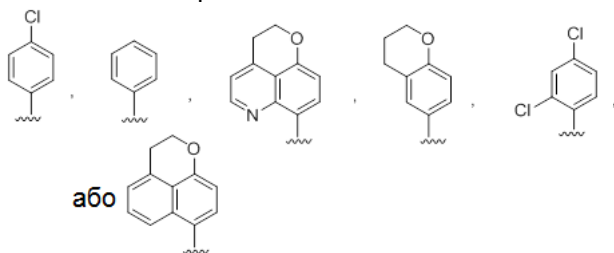


Іншим конкретним значенням R^4 є R^{4a} .

Конкретними значеннями R^{4a} є:

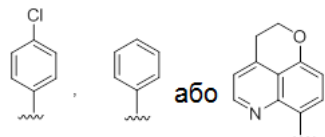


Іншими конкретними значеннями R^{4a} є:



5

Іншими конкретними значеннями R^4 є:



Конкретні значення R^4 вибрані з:

- а) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл та гетероарил, що входить до складу R^4 , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу та $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл можливо заміщений гідрокси групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано групою або оксо групою; та
- б) арилу, гетероарилу, спіро-, конденсованого або місткового гетероциклу; де кожен арил, гетероарил або спіро-, конденсований або містковий гетероцикл незалежно заміщений однією

або більше групами Z^7 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 .

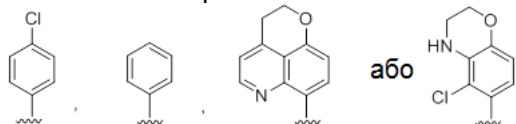
Інші конкретні значення R^4 вибрані з:

а) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл та гетероарил, що входить до складу R^4 , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу та $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл можливо заміщений гідрокси групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано групою або оксо групою; та

б) арилу та гетероарилу, де кожен арил та гетероарил незалежно заміщений однією або більше групами Z^7 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 .

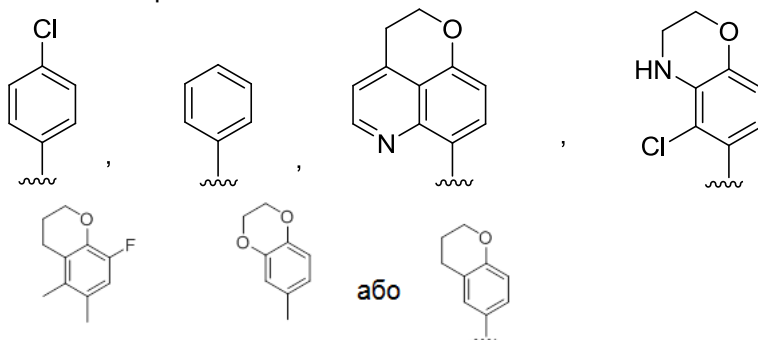
Інші конкретні значення R^4 вибрані з арилу, гетероциклу та гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл та гетероарил, що входить до складу R^4 , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами, кожна з яких незалежно вибрана з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) циклоалкілу, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу та $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, де (C_1-C_6) алкіл можливо заміщений гідрокси групою, $-O(C_1-C_6)$ алкілом, ціано групою або оксо групою.

Іншими конкретними значеннями R^4 є:



20

Іншими конкретними значеннями R^4 є:



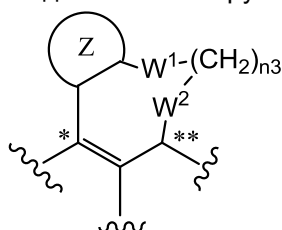
25

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^4 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл, де будь-який макрогетероцикл або макрокарбоцикл, що складається з R^4 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, може бути заміщений однією або більше групами Z^1 ; та R^3 являє собою H, (C_1-C_6) алкіл або $-O(C_1-C_6)$ алкіл.

30

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^4 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл, де будь-який макрогетероцикл або макрокарбоцикл, що складається з R^4 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, може бути заміщений однією або більше групами Z^1 ; а R^3 являє собою H.

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^4 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл, який додатково конденсований з групою Z;

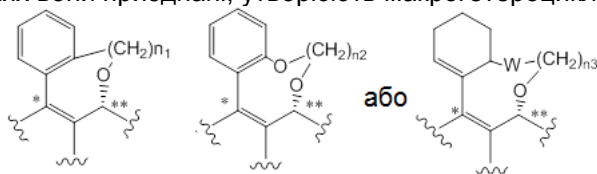


де:

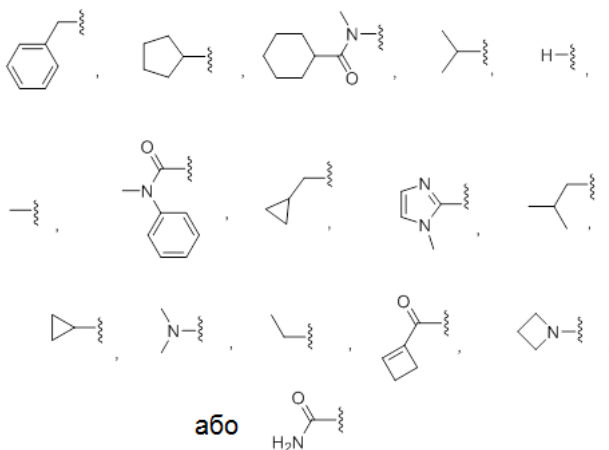
Z являє собою арил, гетероарил або (C_3-C_6) карбоцикл;

- п3 дорівнює 2, 3 або 4;
кожен W^1 та W^2 незалежно являє собою O, NH або CH_2 ; та
де "*" позначає місце приєднання макрогетероциклу або макрокарбоциклу у положенні R^4
сполуки формули I, а "***" позначає місце приєднання макрогетероциклу або макрокарбоциклу у
5 положенні R^3 сполуки формули I; при цьому макрогетероцикл або макрокарбоцикл можливо
заміщений однією або більше групами Z^1 .

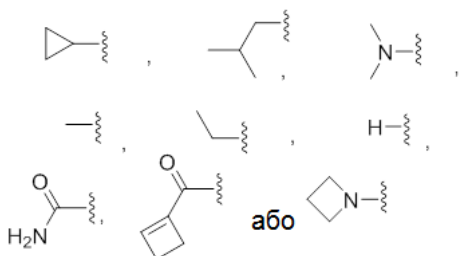
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^4 та R^3 разом з атомами, до
яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл:



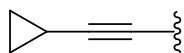
- 10 де:
п1 дорівнює 3 або 4; п2 дорівнює 2, 3 або 4; п3 дорівнює 2, 3 або 4; W являє собою O, NH
або $N(C_1-C_4)$ алкіл; та де "*" позначає місце приєднання макрогетероциклу у положенні R^4
сполуки формули I, а "***" позначає місце приєднання макрогетероциклу у положенні R^3 сполуки
формули I; при цьому макрогетероцикл або макрокарбоцикл можливо заміщений однією або
15 більше групами Z^1 .
Конкретним значенням R^2 є R^{2b} .
Іншим конкретним значенням R^2 є R^{2a} .
Конкретними значеннями R^{2a} є H, галоген або $-CH_3$.
Іншим конкретним значенням R^{2a} є Cl.
20 Конкретними значеннями R^2 є галоген, H або (C_1-C_6) алкіл.
Іншими конкретними значеннями R^2 є галоген, H або $-CH_3$.
Іншими конкретними значеннями R^2 є H або $-CH_3$.
Іншими конкретними значеннями R^2 є H або (C_1-C_6) алкіл.
Іншим конкретним значенням R^2 є (C_1-C_6) алкіл.
25 Іншим конкретним значенням R^2 є $-CH_3$.
Іншим конкретним значенням R^5 є R^{5a} .
Іншими конкретними значеннями R^{5a} є H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} ,
 $C(=O)-R^{11}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, гетероцикл або гетероарил, де гетероарил можливо
заміщений однією або більше групами Z^{11} .
30 Іншими конкретними значеннями R^{5a} є H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, $-C(=O)-R^{11}$,
 $N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ або гетероцикл.
Іншими конкретними значеннями R^{5a} є H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл або $-(C_1-C_6)$ алкіл-
 R^{11} .
Конкретним значенням R^{11} є арил.
35 Іншими конкретними значеннями R^{11} є карбоцикл або арил.
Іншим конкретним значенням R^{11} є карбоцикл.
Іншим конкретним значенням R^{5a} є $-N(R^9)R^{10}$.
Конкретними значеннями R^9 є H або (C_1-C_6) алкіл.
Конкретними значеннями R^{10} є H або (C_1-C_6) алкіл.
40 Іншими конкретними значеннями R^9 є H, (C_1-C_6) алкіл або $-C(=O)-R^{11}$.
Іншими конкретними значеннями R^{10} є H, (C_1-C_6) алкіл або $-C(=O)-R^{11}$.
Значення Z^9 визначається наступним виразом: "кожен Z^9 незалежно вибраний з $-(C_1-$
 $C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу".
Конкретними значеннями R^{5a} є:



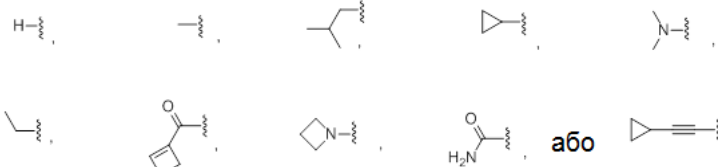
Іншими конкретними значеннями R^{5a} є:



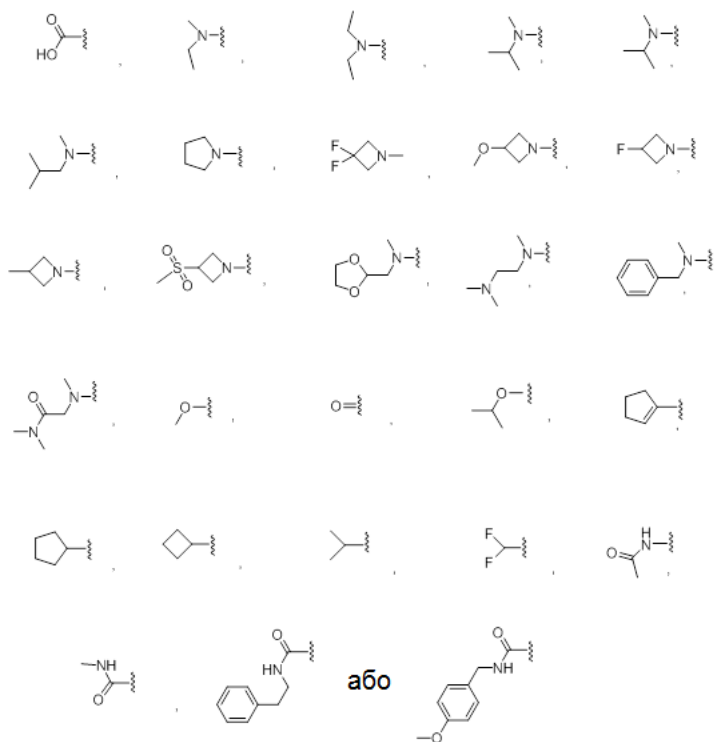
- 5 Конкретним значенням R^5 є R^{5b} .
Іншим конкретним значенням R^{5b} є $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл.
Іншим конкретним значенням R^{5b} є:



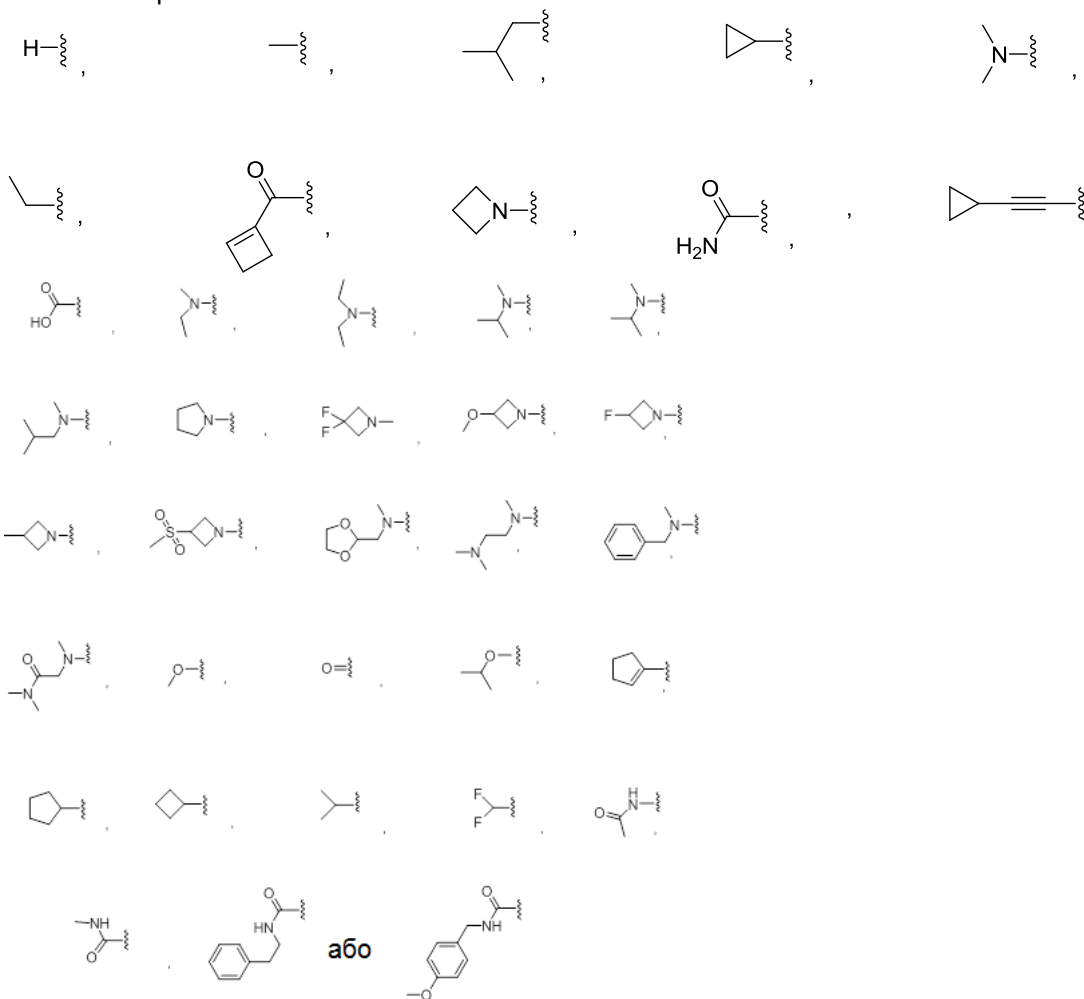
- 10 Конкретними значеннями R^5 є H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, $-C(=O)-R^{11}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, гетероцикл або $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл.
Конкретними значеннями R^5 є:



Іншими конкретними значеннями R^5 є:



Іншими конкретними значеннями R⁵ є:



5 Конкретні значення R⁵ вибрані з:

a) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(O)-R^{11}$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл- SO_2-R^{11} , де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

b) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2-N(R^9)R^{10}$; де кожен R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу; та кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

c) $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(O)-(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_6) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2(C_1-C_6)$ алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O-(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероциклу, $-(C_3-C_7)$ карбоцикл- Z^1 або $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл- Z^3 , де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил або гетероарил окремо або у складі групи можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

d) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(O)-NR_eR_f$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл- $SO_2NR_eR_f$, де кожен (C_1-C_6) алкіл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

e) оксо групи.

Інші конкретні значення R^5 вибрані з:

a) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$ та $-O-R^{11}$; де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

b) $-N(R^9)R^{10}$ та $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$; де кожен R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу; а кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

c) $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, де $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

d) $-NR_eR_f$ та $-C(O)NR_eR_f$; та

e) оксо групи.

Інші конкретні значення R^5 вибрані з:

a) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$ та $-O-R^{11}$; де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

b) $-N(R^9)R^{10}$ та $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$; де кожен R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу; та кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

c) $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, де $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

d) $-NR_eR_f$ та $-C(O)NR_eR_f$.

Інші конкретні значення R^5 вибрані з:

a) H, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, гетероциклу, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$ та $-O-R^{11}$, де гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} , а кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил,

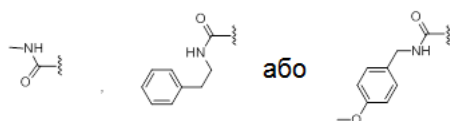
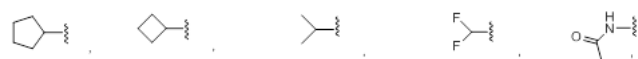
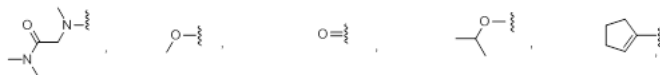
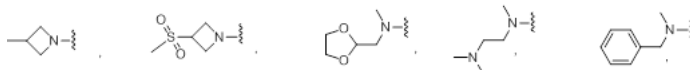
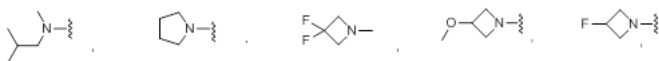
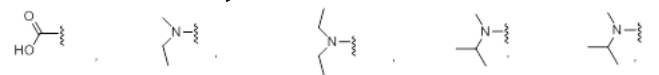
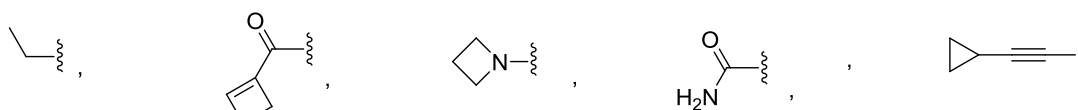
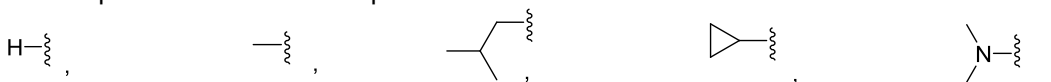
гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

5 б) $-N(R^9)R^{10}$ та $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$; де кожен R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу; а кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

с) $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, де $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

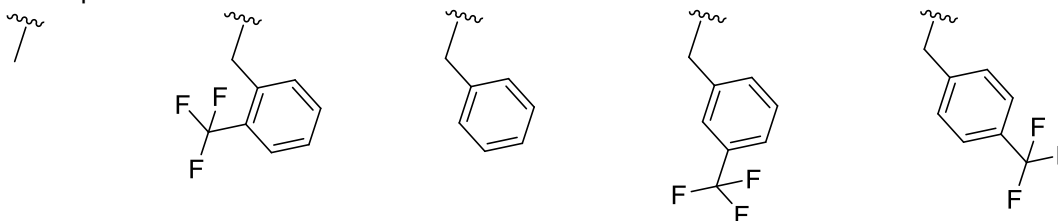
10 d) $-NR_eR_f$ та $-C(O)NR_eR_f$.

Інші конкретні значення R^5 вибрані з:



15 Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^5 являє собою оксо групу, а R^6 вибраний з R^{11} та $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R⁵ являє собою оксо групу, а R⁶ вибраний з:



Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{4b} вибраний з:

а) (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

б) (C_3-C_{14}) карбоциклу, де (C_3-C_{14}) карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

с) спірогетероциклу або місткового гетероциклу, де спірогетероцикл або містковий гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

д) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил незалежно заміщений однією або більше групами Z^7 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 .

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{4b} вибраний з:

а) (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

б) (C_3-C_{14}) карбоциклу, де (C_3-C_{14}) карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють (C_3-C_7) карбоцикл або гетероцикл; та

с) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^7 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 .

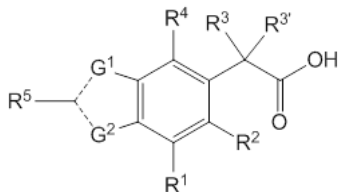
Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких R^{4b} вибраний з:

а) (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл або (C_2-C_6) алкініл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

б) (C_3-C_{14}) карбоциклу, де (C_3-C_{14}) карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

с) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^7 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 .

У іншому варіанті реалізації у винаході запропонована сполука згідно з даним винаходом, яка являє собою сполуку формули I:



де:

G^1 являє собою S; G^2 являє собою N; пунктирна лінія, з'єднана з G^1 , являє собою простий зв'язок, а пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою подвійний зв'язок; або

G^1 являє собою N; G^2 являє собою S; пунктирна лінія, з'єднана з G^1 , являє собою подвійний зв'язок, а пунктирна лінія, з'єднана з G^2 , являє собою простий зв'язок;

R^1 являє собою R^{1a} або R^{1b} ;

R^2 являє собою R^{2a} або R^{2b} ;

R^3 являє собою R^{3a} або R^{3b} ;

$R^{3'}$ являє собою $R^{3a'}$ або $R^{3b'}$;

R^4 являє собою R^{4a} або R^{4b} ;

R^5 являє собою R^{5a} або R^{5b} ;

R^{1a} вибраний з:

а) галогену;

б) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- R^{11} та $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- R^{11} ; де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ; та

с) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- $N(R^9)R^{10}$; де кожен R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу; а кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$, де кожен

R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

R^{1b} вибраний з:

а) $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_6) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- (C_1-C_6) алкіл-Z¹³, $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл-Z¹³, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл-Z¹³, $-S-(C_1-C_6)$ алкіл-Z¹³, $-S(O)-(C_1-C_6)$ алкіл-Z¹³, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ алкіл-Z¹⁴, $-(C_1-C_6)$ алкіл-C(O)- (C_1-C_6) алкіл-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ алкіл-C(O)-O- (C_1-C_6) алкіл-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл-Z¹³, $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- (C_1-C_6) алкіл-Z¹³, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-гетероциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-арилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероарилу, $-(C_2-C_6)$ алкініл-гетероциклу, $-(C_3-C_7)$ карбоцикл-Z¹ або -галоген- (C_1-C_6) алкіл-Z³; де кожен (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

б) спіробициклічного карбоциклу, конденсованого біциклічного карбоциклу та місткового біциклічного карбоциклу; де спіробициклічний карбоцикл, конденсований біциклічний карбоцикл або містковий біциклічний карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹; де дві групи Z¹ разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють карбоцикл або гетероцикл, при цьому карбоцикл або гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

с) (C_1-C_6) алкілу; де (C_1-C_6) алкіл заміщений однією або більше групами Z² та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

д) $-X(C_1-C_6)$ алкілу, $-X(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-X(C_2-C_6)$ алкенілу, $-X(C_2-C_6)$ алкінілу та $-X(C_3-C_7)$ карбоциклу; де кожен (C_1-C_6) алкіл та (C_1-C_6) галогеналкіл заміщений однією або більше групами Z³ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹; а кожен (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл та (C_3-C_7) карбоцикл заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁴ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹;

е) арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-X$ -арилу, $-X$ -гетероарилу та $-X$ -гетероциклу; де кожен арил, гетероарил та гетероцикл заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁵ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹;

ф) (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу; де кожен (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_2-C_6) алкеніл та (C_2-C_6) алкініл заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁶ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹;

г) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ алкіл-C(O)- NR_eR_f , $-(C_1-C_6)$ алкіл-O-C(O)- NR_eR_f та $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- NR_eR_f ; де кожен (C_1-C_6) алкіл заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁶ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹; та

h) нітро групи та ціано групи;

R^{2a} вибраний з:

а) галогену;

б) R^{11} , $C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(O)-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)-O- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-O- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- R^{11} та $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- R^{11} ; де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z¹¹; та

с) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)- $N(R^9)R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкіл-O-C(=O)- $N(R^9)R^{10}$ та $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- $N(R^9)R^{10}$, де кожен R^9 незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу та (C_3-C_7) циклоалкілу; кожен R^{10} незалежно вибраний з R^{11} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ та $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; де кожен R^{11} незалежно вибраний з H, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу;

R^{2b} вибраний з:

а) $-(C_1-C_6)$ алкіл-О- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-S- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-S(O)- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_7) карбоциклу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_1-C_6) галогеналкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл-SO₂- (C_1-C_6) алкіл-Z¹³, $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл-Z¹³, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл-

- Z^{13} , $-S-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-S(O)-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-SO_2-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{14}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)-O(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{13}$, $-(C_3-C_7)\text{галогенкарбоциклу}$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-NR_aSO_2O\text{-арилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл-арилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл-гетероарилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкеніл-гетероциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл}-(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл-арилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл-гетероарилу}$, $-(C_2-C_6)\text{алкініл-гетероциклу}$, $-(C_3-C_7)\text{карбоцикл}-Z^1$ або $-\text{галоген}-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^3$; де кожен $(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$, $(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $(C_2-C_6)\text{алкініл}$, арил або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- b) спіробициклічного карбоциклу, конденсованого біциклічного карбоциклу та місткового біциклічного карбоциклу, де спіробициклічний карбоцикл, конденсований біциклічний карбоцикл або містковий біциклічний карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл, при цьому $(C_3-C_6)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- c) $(C_1-C_6)\text{алкілу}$; де $(C_1-C_6)\text{алкіл}$ заміщений однією або більше групами Z^2 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- d) $-X(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $X(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $X(C_2-C_6)\text{алкенілу}$, $-X(C_2-C_6)\text{алкінілу}$ та $-X(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$; де кожен $(C_1-C_6)\text{алкіл}$ та $(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$ заміщений однією або більше групами Z^3 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; а кожен $(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $(C_2-C_6)\text{алкініл}$ та $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$ заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^4 та можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ;
- e) арилу, гетероарилу, гетероциклу, $-X\text{-арилу}$, $-X\text{-гетероарилу}$ та $-X\text{-гетероциклу}$; де кожен арил, гетероарил та гетероцикл заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^5 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- f) $(C_1-C_6)\text{галогеналкілу}$, $(C_3-C_7)\text{карбоциклу}$, $(C_2-C_6)\text{алкенілу}$ та $(C_2-C_6)\text{алкінілу}$; де кожен $(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$, $(C_2-C_6)\text{алкеніл}$ та $(C_2-C_6)\text{алкініл}$ заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
- g) $-NR_eR_f$, $-C(O)NR_eR_f$, $-OC(O)NR_eR_f$, $-SO_2NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-C(O)-NR_eR_f$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-C(O)-NR_eR_f$ та $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2NR_eR_f$; де кожен $(C_1-C_6)\text{алкіл}$ заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^6 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та
- h) нітро групи та ціано групи;
- R^{3a} являє собою $(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $(C_2-C_6)\text{алкініл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{циклоалкіл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл-арил}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероцикл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероарил}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-O(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $-O(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $-O(C_2-C_6)\text{алкініл}$, $-O(C_3-C_7)\text{циклоалкіл}$, $-O\text{-арил}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{циклоалкіл}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл-арил}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероцикл}$ та $-O(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероарил}$; де будь-який $(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $(C_2-C_6)\text{алкініл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{циклоалкіл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл-арил}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероцикл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероарил}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-O(C_1-C_6)\text{галогеналкіл}$, $-O(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $-O(C_2-C_6)\text{алкініл}$, $-O(C_3-C_7)\text{циклоалкіл}$, $-O\text{-арил}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл}-(C_3-C_7)\text{циклоалкіл}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл-арил}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероцикл}$ або $-O(C_1-C_6)\text{алкіл-гетероарил}$, що входить до складу R^{3a} , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами, вибраними з $(C_1-C_6)\text{алкілу}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкілу}$, галогену, оксо групи та $-CN$; та
- $R^{3a'}$ являє собою H;
- R^{3b} являє собою $-(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$, арил, гетероарил, гетероцикл, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-OH$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{12}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-O-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-Z^{12}$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-O-(C_2-C_6)\text{алкініл}-Z^{12}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{12}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-Z^{12}$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-S-(C_2-C_6)\text{алкініл}-Z^{12}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S(O)-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{12}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-S(O)-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-Z^{12}$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-S(O)-(C_2-C_6)\text{алкініл}-Z^{12}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-(C_1-C_6)\text{алкіл}-Z^{12}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2-(C_2-C_6)\text{алкеніл}-Z^{12}$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-SO_2-(C_2-C_6)\text{алкініл}-Z^{12}$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-NR_aR_b$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-OC(O)-NR_cR_d$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-NR_a-C(O)-OR_b$, $-(C_2-C_6)\text{алкіл}-NR_a-C(O)-NR_aR_b$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-SO_2NR_cR_d$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2O(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2O\text{-арил}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2-(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2\text{-галоген}-(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2-(C_2-C_6)\text{алкеніл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2-(C_2-C_6)\text{алкініл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2-(C_3-C_7)\text{карбоцикл}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2\text{-арил}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2\text{-гетероарил}$, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aSO_2\text{-гетероцикл}$, $-O(C_1-C_6)\text{алкіл}-NR_aR_b$,

- $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-OC(O)-NR}_c\text{R}_d$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-C(O)-OR}_b$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-C(O)-NR}_b\text{R}_b$,
 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-галоген-(C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$,
 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-(C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-(C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$,
 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-галоген-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$,
5 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-арил}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-гетероарил}$,
 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-гетероцикл}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-NR}_b\text{R}_b$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$,
 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-галоген-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{-SO}_2\text{-арил}$,
 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{SO}_2\text{O(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-NR}_a\text{SO}_2\text{O-арил}$,
10 $-\text{O-гетероарил}$, $-\text{O-гетероцикл}$, $-\text{S-гетероарил}$, $-\text{S-гетероцикл}$, $-\text{S(O)-гетероарил}$,
 $-\text{S(O)-гетероцикл}$, $-\text{SO}_2\text{-гетероарил або -SO}_2\text{-гетероцикл}$; де будь-який $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, арил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$,
гетероарил або гетероцикл, що входить до складу R^{3b} , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та
 R^{3b} являє собою H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$ або $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$; або
 R^{3b} та R^{3b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$,
15 де гетероцикл або $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$, що складається з R^{3b} та R^{3b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані,
можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
 R^{4a} вибраний з арилу, гетероциклу та гетероарилу, де будь-який арил, гетероцикл та гетероарил,
що входить до складу R^{4a} , можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами,
20 кожна з яких незалежно вибрана з галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкенілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкілу}$,
 $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-(C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-\text{SH}$,
 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$ та $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл})_2$; де $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$ можливо заміщений
гідрокси групою, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілом}$, ціано групою або оксо групою;
 R^{4b} вибраний з:
25 а) $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкенілу}$ та $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкінілу}$; де кожен $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$ або
 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$ можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
б) $(\text{C}_3\text{-C}_{14})\text{карбоциклу}$; де $(\text{C}_3\text{-C}_{14})\text{карбоцикл}$ можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5)
групами Z^1 ; де дві групи Z^1 разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють
30 $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл;
в) спірогетероциклу або місткового гетероциклу; де спірогетероцикл або містковий гетероцикл
можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; або де дві групи Z^1 разом з атомом
або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{карбоцикл}$ або гетероцикл; та
д) арилу, гетероарилу, спіро-, конденсованого або місткового гетероциклу; де кожен арил, гетероарил
35 або спіро-, конденсований або містковий гетероцикл незалежно заміщений однією або більше групами Z^7
та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; або
 R^4 та R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють макрогетероцикл або макрокарбоцикл,
де будь-який макрогетероцикл або макрокарбоцикл, що складається з R^4 та R^3 разом з атомами,
40 до яких вони приєднані, може бути заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;
та R^{3b} являє собою H або $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$;
 R^{5a} вибраний з:
а) галогену;
б) R^{11} , $-\text{C(=O)-R}^{11}$, $-\text{C(=O)-O-R}^{11}$, $-\text{O-R}^{11}$, $-\text{S-R}^{11}$, $-\text{S(O)-R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{-R}^{11}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-R}^{11}$,
45 $-(\text{C}_6)\text{алкіл-C(=O)-R}^{11}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-C(=O)-O-R}^{11}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-O-R}^{11}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-S-R}^{11}$,
 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-S(O)-R}^{11}$ та $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-SO}_2\text{-R}^{11}$; де кожен R^{11} незалежно вибраний з H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$,
 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкенілу}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкінілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкілу}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{карбоциклу}$, арилу, гетероциклу та гетероарилу,
де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ; та
50 в) $-\text{N(R}^9)\text{R}^{10}$, $-\text{C(=O)-N(R}^9)\text{R}^{10}$, $-\text{O-C(=O)-N(R}^9)\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{-N(R}^9)\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-N(R}^9)\text{R}^{10}$,
 $-(\text{C}_6)\text{алкіл-C(=O)-N(R}^9)\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-O-C(=O)-N(R}^9)\text{R}^{10}$ та $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-SO}_2\text{-N(R}^9)\text{R}^{10}$; де кожен
 R^9 незалежно вибраний з H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$ та $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$; а кожен R^{10} незалежно вибраний з
 R^{11} , $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{-R}^{11}$, $-\text{C(=O)-R}^{11}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$ та $-\text{C(=O)N(R}^9)\text{R}^{11}$; де кожен
 R^{11} незалежно вибраний з H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкенілу}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкінілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкілу}$,
55 $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$, арилу, гетероциклу та гетероарилу;
 R^{5b} вибраний з:
а) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоциклу}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-S-(C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоциклу}$,
 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-S(O)-(C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-(C}_3\text{-C}_6)\text{карбоциклу}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоциклу}$,
 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл-(C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл-(C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкілу}$,
60 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{галогеналкілу}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{галогенкарбоциклу}$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O-(C}_3\text{-C}_7)\text{карбоциклу}$,

-NR_aSO₂O-арилу, -(C₂-C₆)алкеніл-(C₃-C₇)карбоциклу, -(C₂-C₆)алкеніл-арилу, -(C₂-C₆)алкеніл-гетероарилу, -(C₂-C₆)алкеніл-гетероциклу, -(C₂-C₆)алкініл-(C₃-C₇)карбоциклу, -(C₂-C₆)алкініл-арилу, -(C₂-C₆)алкініл-гетероарилу, -(C₂-C₆)алкініл-гетероциклу, -(C₃-C₇)карбоцикл-Z¹ або -галоген-(C₁-C₆)алкіл-Z³; де кожен (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, арил або гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

b) спіробициклічного карбоциклу, конденсованого біциклічного карбоциклу та місткового біциклічного карбоциклу; де спіробициклічний карбоцикл, конденсований біциклічний карбоцикл або містковий біциклічний карбоцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹; де дві групи Z¹ разом з атомом або атомами, до якого(их) вони приєднані, можливо утворюють (C₃-C₇)карбоцикл або гетероцикл, при цьому (C₃-C₇)карбоцикл або гетероцикл можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

c) (C₁-C₆)алкілу; де (C₁-C₆)алкіл заміщений однією або більше групами Z² та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

d) -X(C₁-C₆)алкілу, -X(C₁-C₆)галогеналкілу, -X(C₂-C₆)алкенілу, -X(C₂-C₆)алкінілу та -X(C₃-C₇)карбоциклу; де кожен (C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)галогеналкіл заміщений однією або більше групами Z³ та можливо заміщений однією або більше групами Z¹; а кожен (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл та (C₃-C₇)карбоцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁴ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

e) арилу, гетероарилу, гетероциклу, -X-арилу, -X-гетероарилу та -X-гетероциклу; де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁵ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

f) (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, (C₂-C₆)алкенілу та (C₂-C₆)алкінілу; де кожен (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₂-C₆)алкеніл та (C₂-C₆)алкініл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁶ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹;

g) -NR_eR_f, -C(O)NR_eR_f, -OC(O)NR_eR_f, -SO₂NR_eR_f, -(C₁-C₆)алкіл-NR_eR_f, -(C₁-C₆)алкіл-C(O)-NR_eR_f, -(C₁-C₆)алкіл-O-C(O)-NR_eR_f та -(C₁-C₆)алкіл-SO₂NR_eR_f; де кожен (C₁-C₆)алкіл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z⁶ та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z¹; та

h) нітро групи та ціано групи; або R¹ та R² разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл; де кожен 5- або 6-членний карбоцикл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z⁷ або Z⁸; та якщо дві групи Z⁷ розташовані при одному атомі, тоді дві групи Z⁷ разом з атомом, до якого вони приєднані, можливо утворюють (C₃-C₇)карбоцикл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл;

X незалежно вибраний з O, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -(C₁-C₆)алкіл-O-, -(C₁-C₆)алкіл-C(O)-, -(C₁-C₆)алкіл-C(O)O-, -(C₁-C₆)алкіл-S-, -(C₁-C₆)алкіл-S(O)-, -(C₁-C₆)алкіл-SO₂-;

кожен Z¹ незалежно вибраний з галогену, -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₁-C₆)галогеналкілу, (C₃-C₇)карбоциклу, -(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -арилу, -гетероарилу, -гетероциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₂-C₆)алкенілу, -O(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)галогеналкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O-арилу, -O-гетероарилу, -O-гетероциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₂-C₆)алкенілу, -S(C₂-C₆)алкінілу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S-арилу, -S-гетероарилу, -S-гетероциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₂-C₆)алкенілу, -S(O)(C₂-C₆)алкінілу, -S(O)(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -S(O)арилу, -S(O)карбоциклу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -SO₂(C₂-C₆)алкенілу, -SO₂(C₂-C₆)алкінілу, -SO₂(C₁-C₆)галогеналкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂-арилу, -SO₂-гетероарилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d-NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)карбоциклу, -NR_aSO₂O-арилу, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d та -OC(O)NR_cR_d, де будь-який (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)галогенкарбоцикл, (C₃-C₇)карбоцикл, (C₃-C₇)галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу Z¹, можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -гетероарилами, -гетероциклами, -O-гетероарилами, -O-гетероциклами, -NH-гетероарилами, -NH-гетероциклами або -S(O)₂NR_cR_d;

кожен Z^2 незалежно вибраний з $-NO_2$, $-CN$, спірогетероциклу, місткового гетероциклу, спіробициклічного карбоциклу, місткового біциклічного карбоциклу, $NR_aSO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2$ -арилу, $-NR_aSO_2$ -гетероарилу, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу та $-NR_aSO_2O$ -арилу;

5 кожен Z^3 незалежно вибраний з $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, оксо групи, $=NOR_a$, тіоксо групи, арилу, гетероциклу, -гетероарилу, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O$ -галоген (C_3-C_7) карбоциклу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероциклу, $-O$ -гетероарилу, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S$ -арилу, $-S$ -гетероциклу, $-S$ -гетероарилу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(O)$ арилу, $-S(O)$ гетероциклу, $-S(O)$ гетероарилу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, SO_2 -арилу, $-SO_2$ -гетероциклу, $-SO_2$ -гетероарилу, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b$, $-C(O)NR_cR_d$, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу та $-NR_aSO_2O$ -арилу;

кожен Z^4 незалежно вибраний з галогену, $-(C_1-C_6)$ алкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, -галоген (C_1-C_6) алкілу, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, оксо, $=NOR_a$, тіоксо, -арилу, -гетероциклу, -гетероарилу, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероциклу, $-O$ -гетероарилу, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S$ -арилу, $-S$ -гетероциклу, $-S$ -гетероарилу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(O)$ арилу, $-S(O)$ гетероциклу, $-S(O)$ гетероарилу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, SO_2 -арилу, SO_2 -гетероциклу, SO_2 -гетероарилу, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_a$, $-C(O)NR_cR_d$, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу та $-NR_aSO_2O$ -арилу;

кожен Z^5 незалежно вибраний з $-NO_2$, $-CN$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O-(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-NR_aSO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2$ -арилу, $-NR_aSO_2$ -гетероарилу, $-NR_aSO_2$ -гетероарилу, $-NR_aSO_2$ -гетероциклу, $-NR_aC(O)$ алкілу, $-NR_aC(O)$ алкенілу, $-NR_aC(O)$ алкінілу, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aC(O)$ арилу, $-NR_aC(O)$ гетероарилу, $-NR_aC(O)$ гетероциклу, $-NR_aC(O)NR_cR_d$ та $-NR_aC(O)OR_b$;

кожен Z^6 незалежно вибраний з $-NO_2$, $-CN$, $-NR_aR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $-C(O)NR_cR_d$, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, -арилу, -гетероарилу, -гетероциклу, -O-арилу, -O-гетероарилу, -O-гетероциклу, -O(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -O(C₁-C₆)алкілу, -O(C₃-C₇)карбоциклу, -O-галоген(C₁-C₆)алкілу, -S-арилу, -S-гетероарилу, -S-гетероциклу, -S(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(C₁-C₆)алкілу, -S(C₃-C₇)карбоциклу, -S(C₁-C₆)галогеналкілу, -S(O)арилу, -S(O)гетероарилу, -S(O)гетероциклу, -S(O)(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -S(O)(C₁-C₆)алкілу, -S(O)(C₃-C₇)карбоциклу, -S(O)-галоген(C₁-C₆)алкілу, -SO₂-арилу, -SO₂-гетероарилу, -SO₂-гетероциклу, -SO₂(C₁-C₆)алкілу, -SO₂-галоген(C₁-C₆)алкілу, -SO₂(C₃-C₇)карбоциклу, -SO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂(C₃-C₇)галогенкарбоциклу, -NR_aSO₂-арилу, -NR_aSO₂-гетероарилу, -NR_aSO₂-гетероарилу, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O-(C₃-C₇)карбоциклу та -NR_aSO₂O-арилу;

кожен Z^7 незалежно вибраний з $-NO_2$, $=NOR_a$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкеніл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкеніл-ОН, $-(C_2-C_6)$ алкініл- Z^{12} , $-(C_2-C_6)$ алкініл-ОН, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл- Z^{12} , $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл-ОН, $-(C_3-C_7)$ карбоцикл- Z^{12} , $-(C_3-C_7)$ карбоцикл-ОН, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_{cR_d} , $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aC(O)R_a$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2R_a$, арилу, -гетероарилу, -гетероциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O$ -арилу, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- NR_{cR_d} , $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aC(O)R_a$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2R_a$, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкіл- Z^{12} , $-S(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкіл- NR_{cR_d} , $-S(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aC(O)R_a$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2R_a$, $-S$ -арилу, $-S$ -гетероарилу, $-S$ -гетероциклу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(O)(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкіл- NR_{cR_d} , $-S(O)(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aC(O)R_a$, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2R_a$, $-S(O)$ арилу, $-S(O)$ гетероарилу, $-S(O)$ гетероциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2$ -арилу, $-SO_2$ -гетероарилу, $-SO_2$ -гетероциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл- NR_{cR_d} , $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aC(O)R_a$, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл- $NR_aSO_2R_a$, $-SO_2NR_{cR_d}$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_{cR_d}$, $-NR_aSO_2R_b$, $-NR_aSO_2NR_{cR_d}$, $-NR_aSO_2O-(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-OS(O)_2R_a$, $-C(O)NR_{cR_d}$ та $-OC(O)NR_{cR_d}$, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу Z^7 , можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, -гетероарилами, -гетероциклами, $-O$ -гетероарилами, $-O$ -гетероциклами, $-NH$ -гетероарилами, $-NH$ -гетероциклами або $-S(O)_2NR_{cR_d}$;

60 кожен Z^8 незалежно вибраний з $-NO_2$ або $-CN$;

кожен Z^9 незалежно вибраний з $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу;

кожен Z^{10} незалежно вибраний з

i) галогену, оксо групи, тіоксо групи, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу та $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;

ii) (C_1-C_6) алкілу, можливо заміщеного $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілом або $-O(C_1-C_6)$ алкілом;

та
iii) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщені галогеном, (C_1-C_6) алкілом або $COOH$;

кожен Z^{11} незалежно вибраний з Z^{10} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_1-C_4)$ алкілу, $-C(=O)-N((C_1-C_4)алкіл)_2$, $-C(=O)-$ арилу, $-C(=O)-$ гетероциклу та $-C(=O)-$ гетероарилу;

кожен Z^{12} незалежно вибраний з $-NO_2$, $=NOR_a$, тіоксо групи, $-$ арилу, $-$ гетероциклу, $-$ гетероарилу, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O$ -галоген (C_3-C_7) карбоциклу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероциклу, $-O$ -гетероарилу, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S$ -галоген (C_3-C_7) карбоциклу, $-S$ -арилу, $-S$ -гетероциклу, $-S$ -гетероарилу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)$ галоген (C_3-C_7) карбоциклу, $-S(O)$ арилу, $-S(O)$ -гетероциклу, $-S(O)$ гетероарилу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, SO_2 -арилу, $-SO_2$ -гетероциклу, $-SO_2$ -гетероарилу, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(O)R_b$, $-C(O)NR_cR_d$, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу та $-NR_aSO_2O$ -арилу;

кожен Z^{13} незалежно вибраний з $-NO_2$, $-OH$, $=NOR_a$, $-SH$, $-CN$, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_2-C_6)$ алкенілу, $-O(C_2-C_6)$ алкінілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклу, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S$ -арилу, $-S$ -гетероарилу, $-S$ -гетероциклу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкенілу, $-S(O)(C_2-C_6)$ алкінілу, $-S(O)(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-S(O)(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(O)$ арилу, $-S(O)$ гетероарилу, $-S(O)$ гетероциклу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкенілу, $-SO_2(C_2-C_6)$ алкінілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SO_2(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2$ -арилу, $-SO_2$ -гетероарилу, $-SO_2$ -гетероциклу, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_cR_d$, $-NR_aC(O)R_a$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_cR_d$, $-NR_aSO_2R_b$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-OS(O)_2R_a$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_d$ та $-OC(O)NR_cR_d$; де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_3-C_7) галогенкарбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що входить до складу Z^{13} , можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, $-$ гетероарилами, $-$ гетероциклами, $-O$ -гетероарилами, $-O$ -гетероциклами, $-NH$ -гетероарилами, $-NH$ -гетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;

кожен Z^{14} незалежно вибраний з $-NO_2$, $=NOR_a$, $-CN$, $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-O(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-S(O)(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-SO_2(C_3-C_7)$ галогенкарбоциклу, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ карбоциклу, $-NR_aSO_2O$ -арилу, $-OS(O)_2R_a$; де будь-який $-(C_3-C_7)$ галогенкарбоцикл, що входить до складу Z^{14} , можливо заміщений одним або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) атомами галогенів, $-OH$, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aC(O)_2R_b$, $-$ гетероарилами, $-$ гетероциклами, $-O$ -гетероарилами, $-O$ -гетероциклами, $-NH$ -гетероарилами, $-NH$ -гетероциклами або $-S(O)_2NR_cR_d$;

кожен R_a незалежно являє собою H , (C_1-C_6) алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил- (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил- (C_1-C_6) алкіл-; де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил, що входить до складу R_a , можливо заміщений галогеном, OH та ціано групою;

кожен R_b незалежно являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил, арил- (C_1-C_6) алкіл-, гетероарил або гетероарил- (C_1-C_6) алкіл-; де будь-який (C_1-C_6) алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил, що входить до складу R_b , можливо заміщений галогеном, OH та ціано групою;

кожен R_c та R_d незалежно вибраний з H , (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_7) карбоциклу, арилу, арил- (C_1-C_6) алкіла-, гетероциклу, гетероарилу або гетероарил- (C_1-C_6) алкілу-, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, (C_3-C_7) карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил, що входить до складу R_c або R_d , можливо заміщений галогеном, OH та ціано групою; або R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,

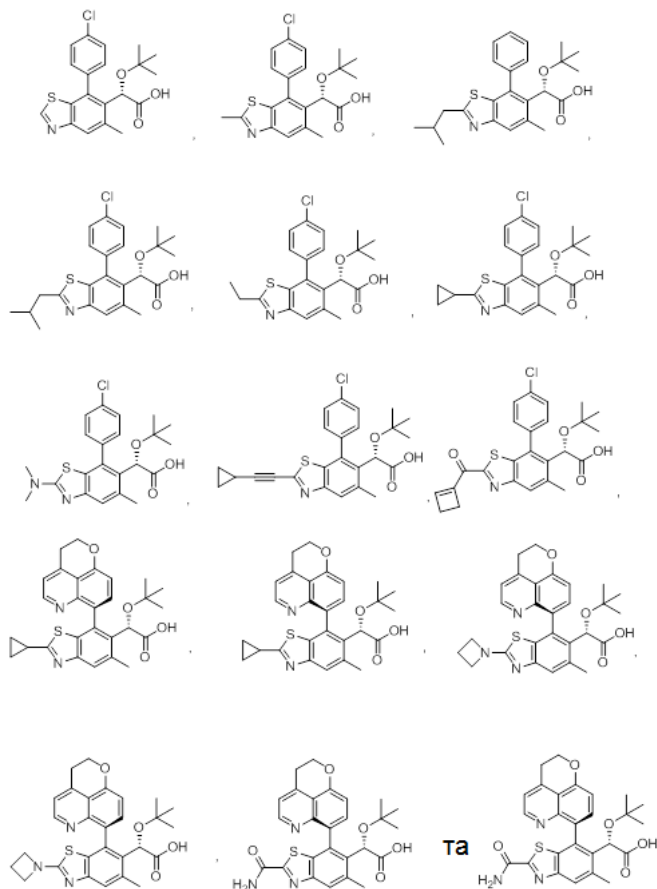
утворюють гетероцикл; при цьому будь-який гетероцикл, що складається з R_c та R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можливо заміщений галогеном, OH або ціано групою;

- кожен R_e незалежно вибраний з $-OR_a$, (C_1-C_6) алкілу або (C_3-C_7) карбоциклу, де (C_1-C_6) алкіл або (C_3-C_7) карбоцикл заміщений одним або більше Z_6 та можливо заміщений одним або більше Z_1 ; $-(C_2-C_6)$ галогеналкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу або $-(C_2-C_6)$ алкінілу, де будь-який галогеналкіл, алкеніл або алкініл можливо заміщений одним або більше Z_1 ; арилу, гетероциклу або гетероарилу, де арил, гетероцикл або гетероарил заміщений одним або більше Z_5 ;

кожен R_f незалежно вибраний з $-R_g$, $-OR_a$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^6 , $-SO_2R_g$, $-C(O)R_g$, $C(O)OR_g$ або $-C(O)NR_eR_g$; та

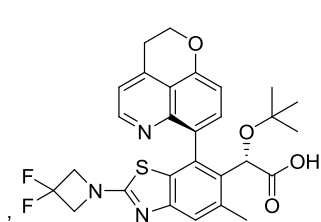
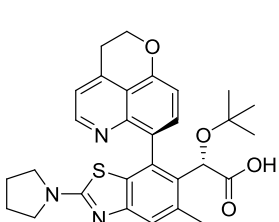
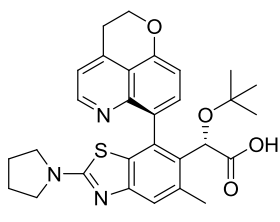
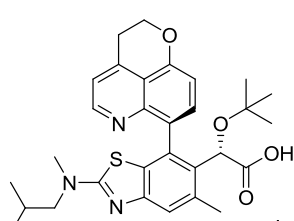
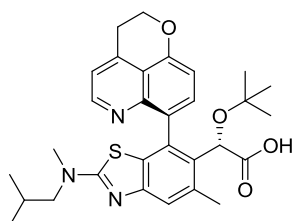
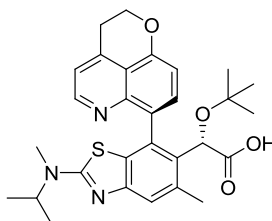
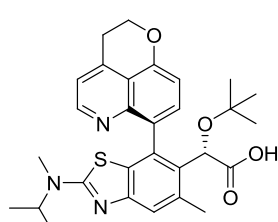
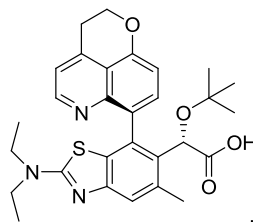
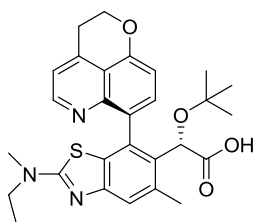
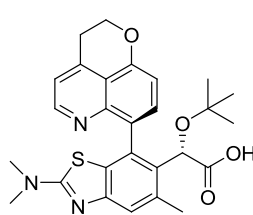
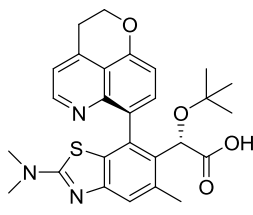
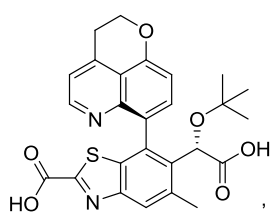
- кожен R_g незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_7) карбоциклу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, арилу, гетероциклу або гетероарилу, де будь-який (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, арил, гетероцикл або гетероарил, що входить до складу R_g , можливо заміщений однією або більше групами Z^1 ; або її сіль.

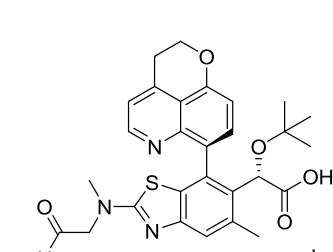
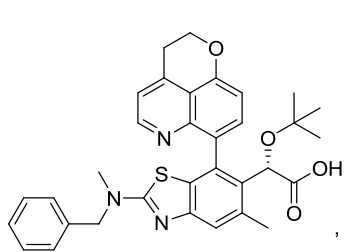
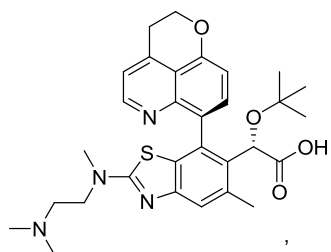
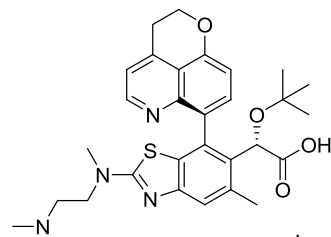
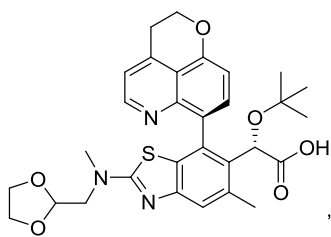
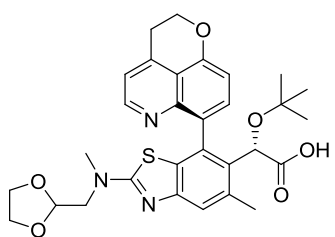
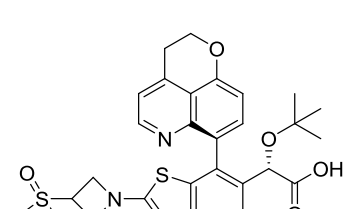
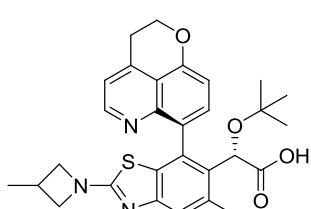
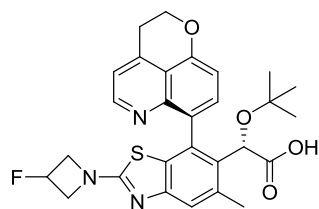
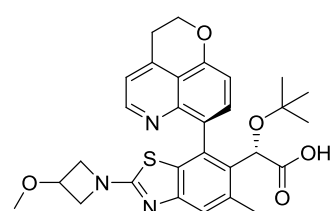
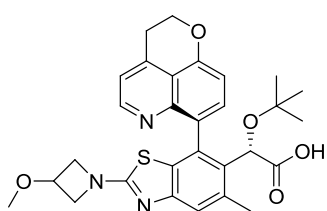
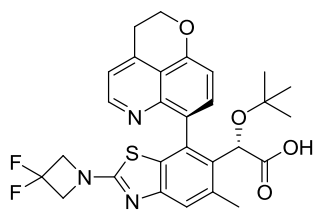
- У одному з варіантів реалізації сполуки формули I вибрані з:

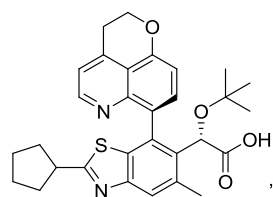
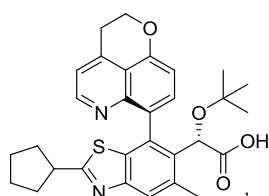
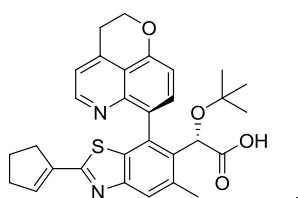
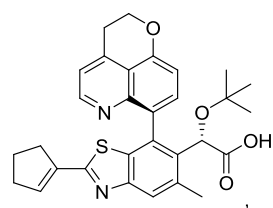
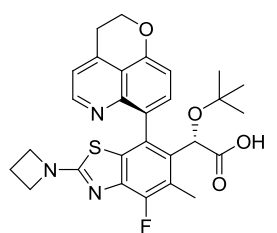
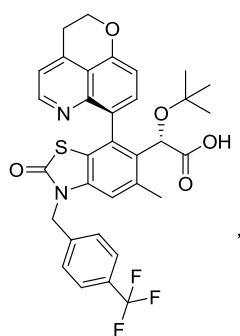
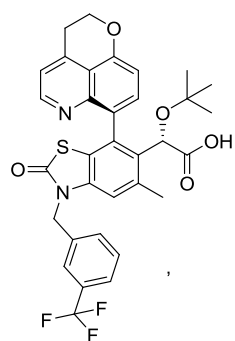
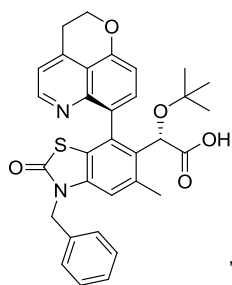
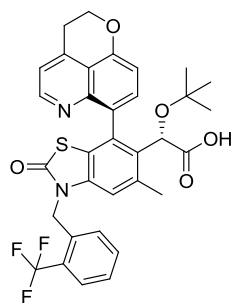
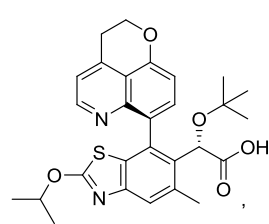
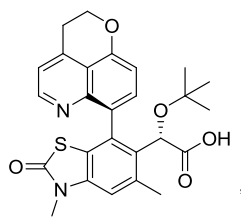
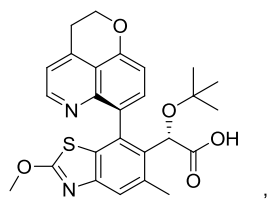


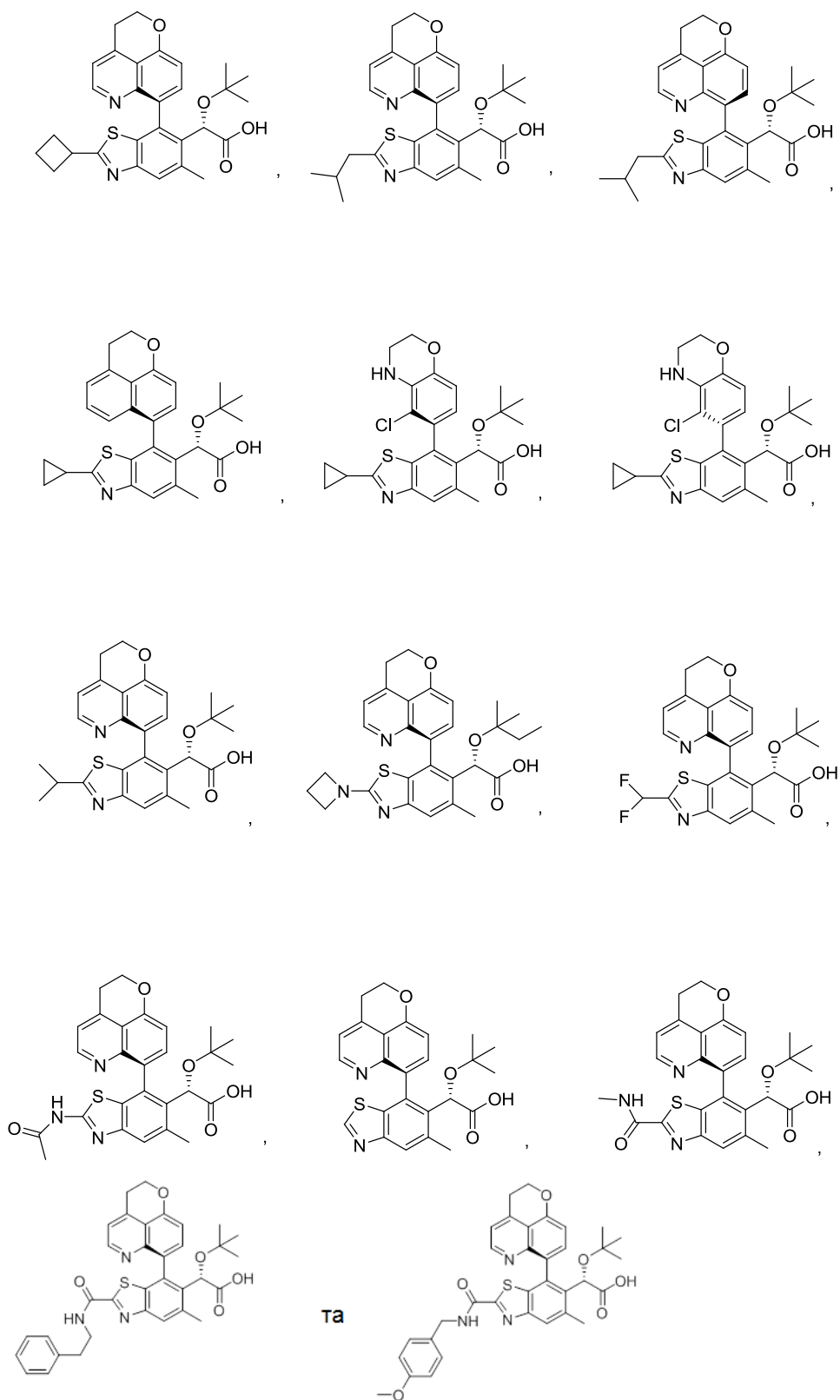
та їх солей.

У одному з варіантів реалізації сполуки формули I вибрані з:



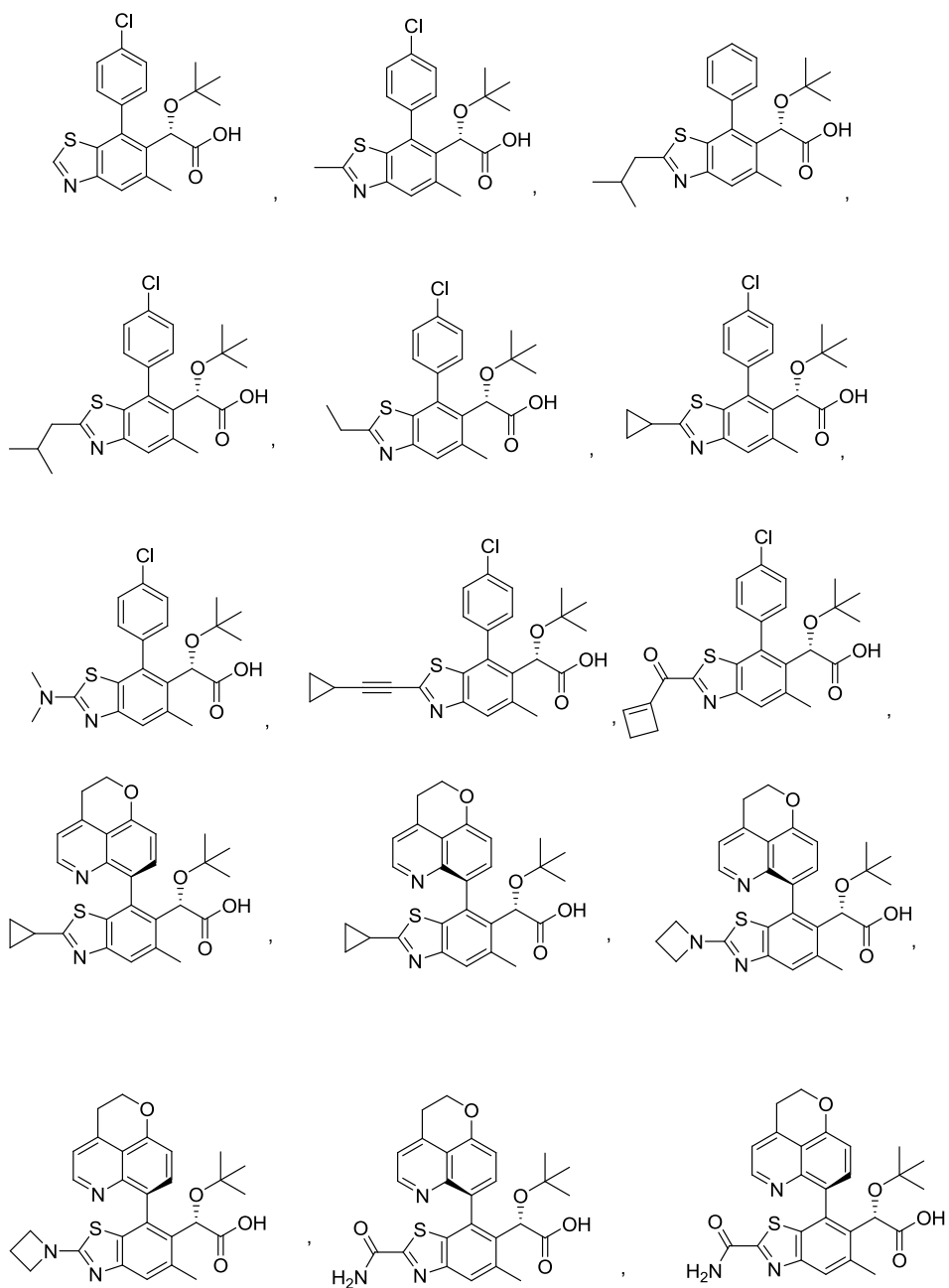


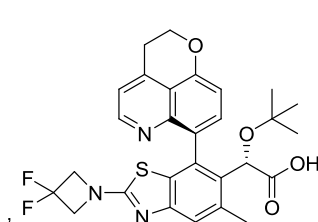
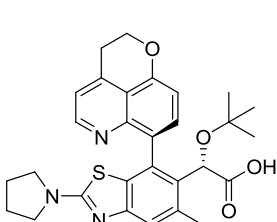
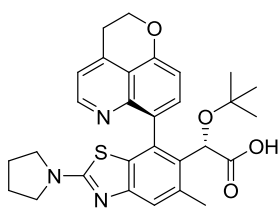
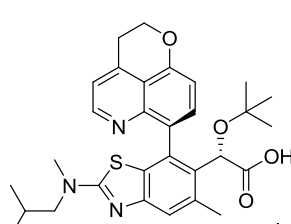
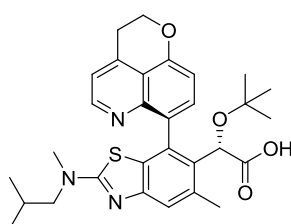
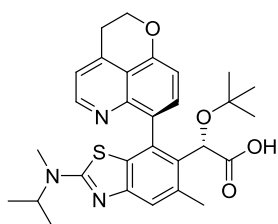
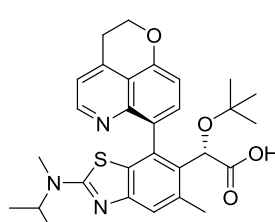
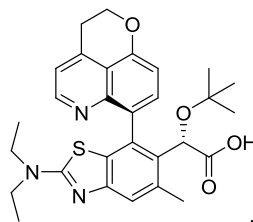
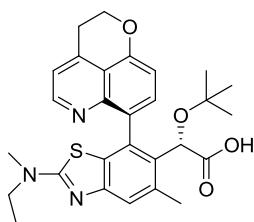
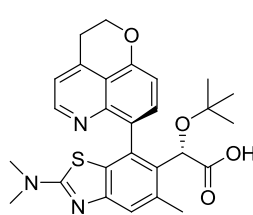
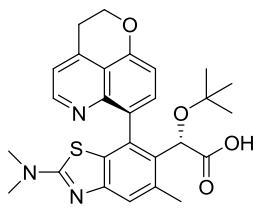
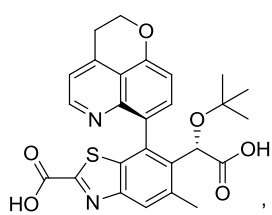


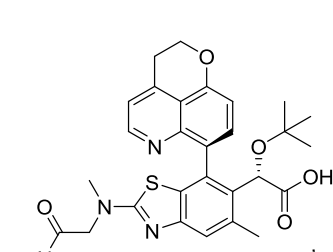
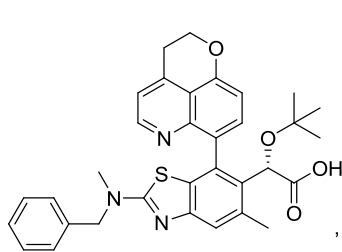
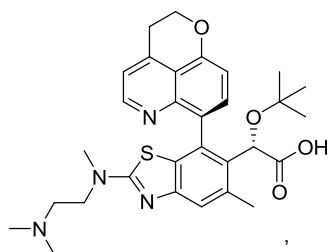
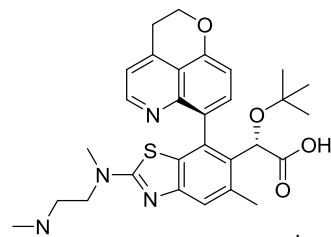
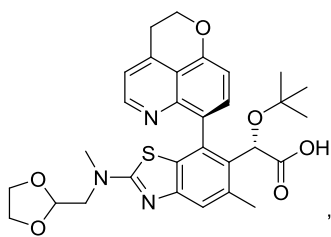
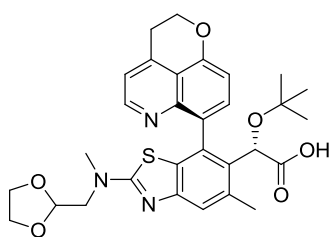
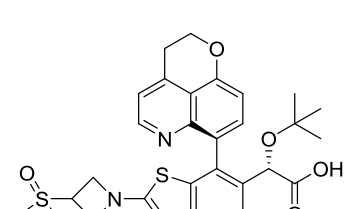
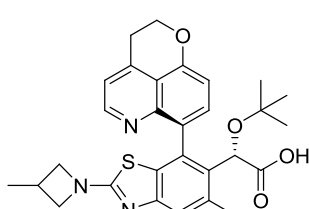
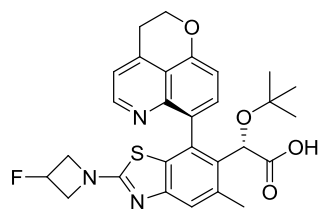
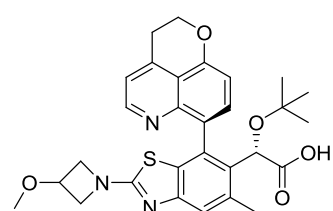
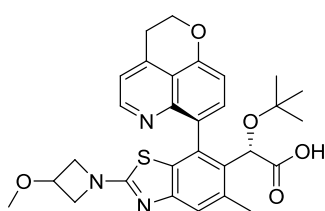
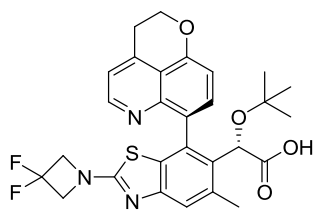


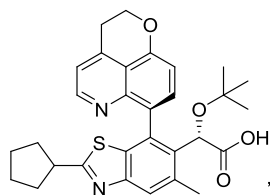
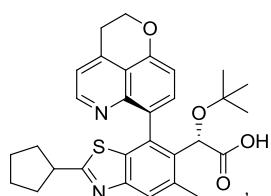
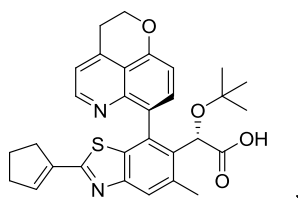
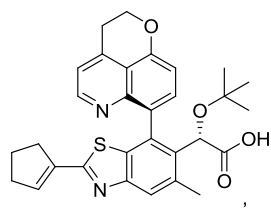
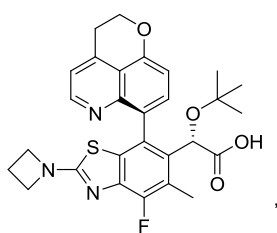
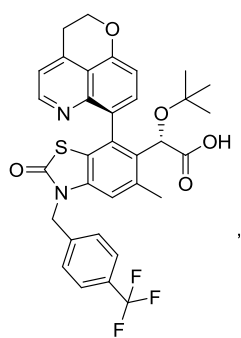
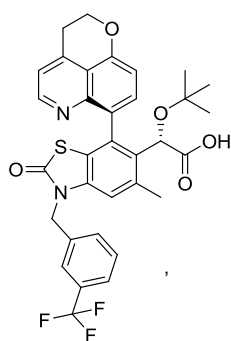
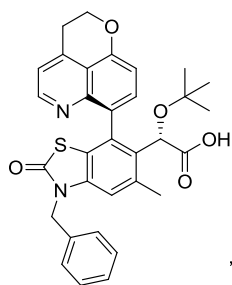
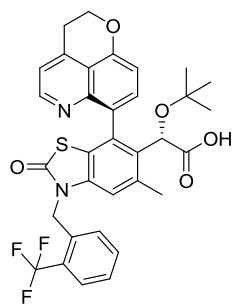
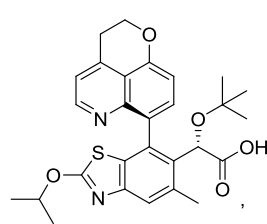
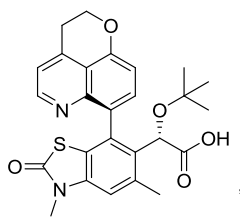
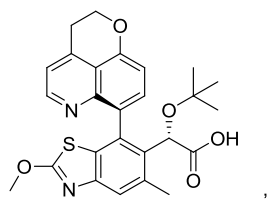
та їх солей.

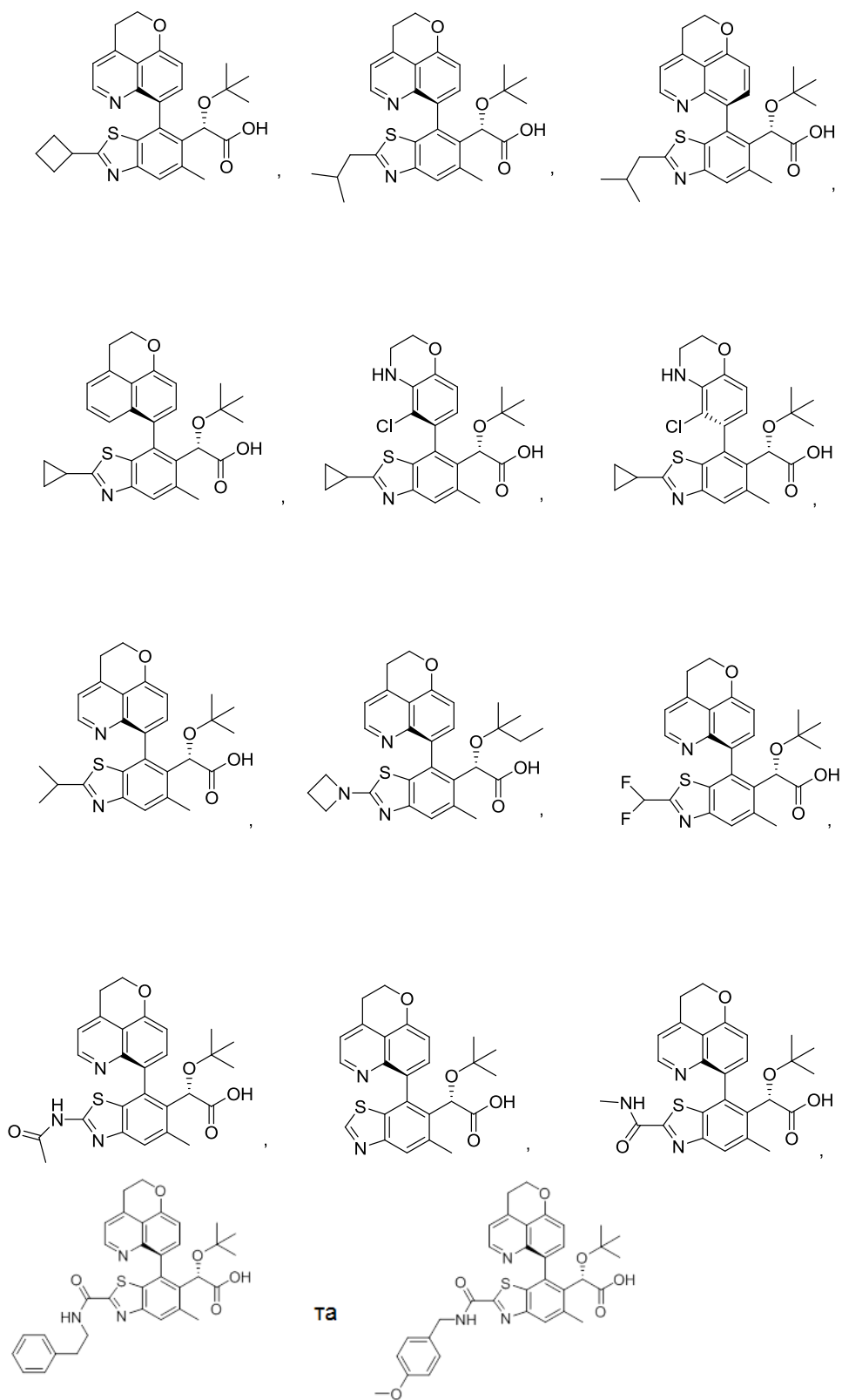
У одному з варіантів реалізації сполуки формули I вибрані з:





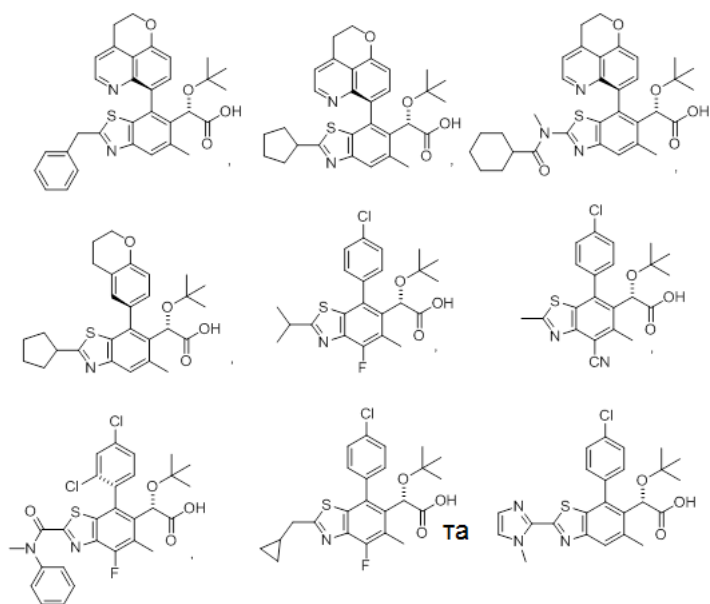






та їх солей.

У іншому варіанті реалізації сполуки формули I вибрані з:



та їх солей.

Загальні способи синтезу

- 5 Схеми 1, 2, 3, 4, 5, 6 та 7, які запропоновані як додаткові варіанти реалізації даного винаходу, ілюструють загальні способи, які застосовували для одержання сполук формули I та які можна застосовувати для одержання додаткових сполук формули I.

Схема 1

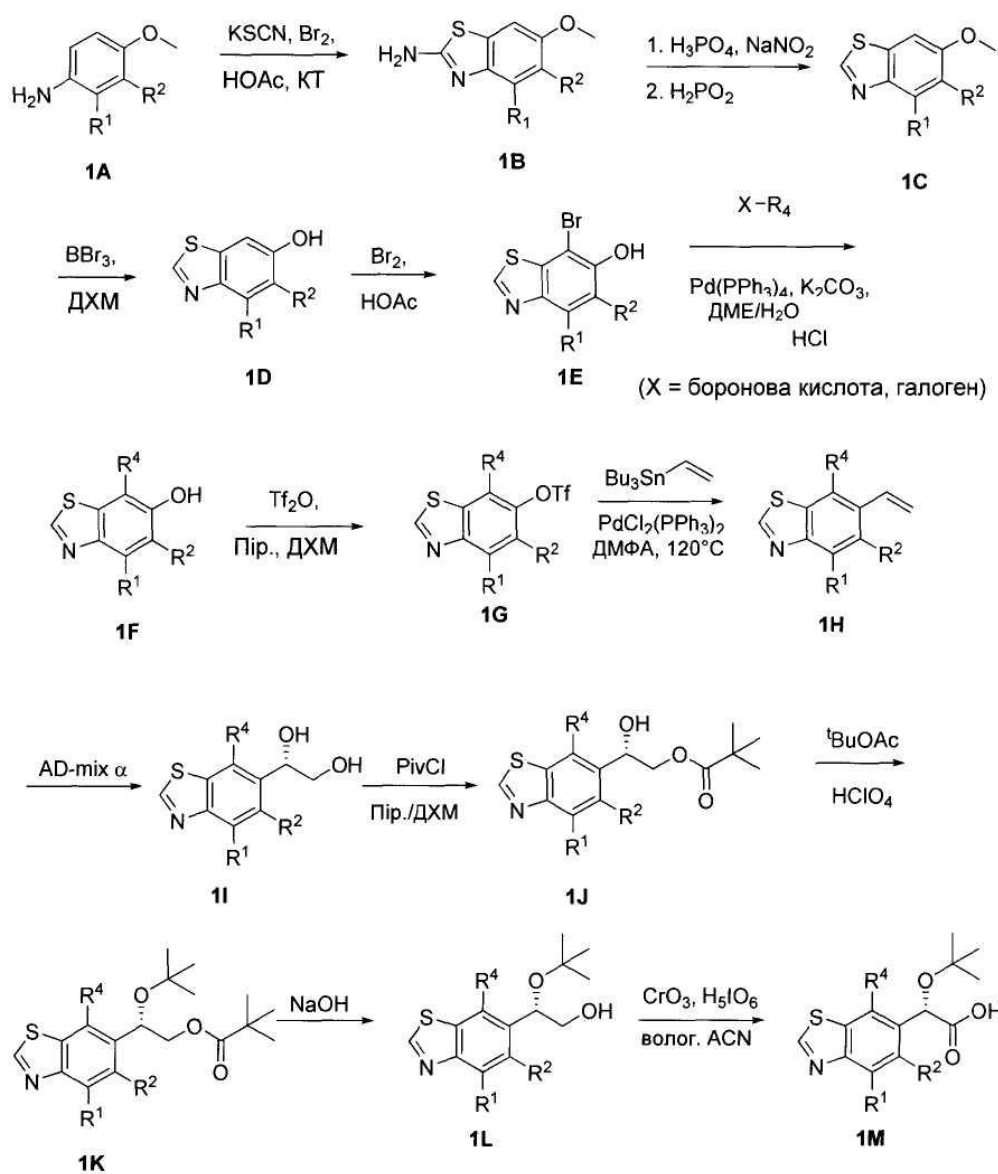


Схема 2

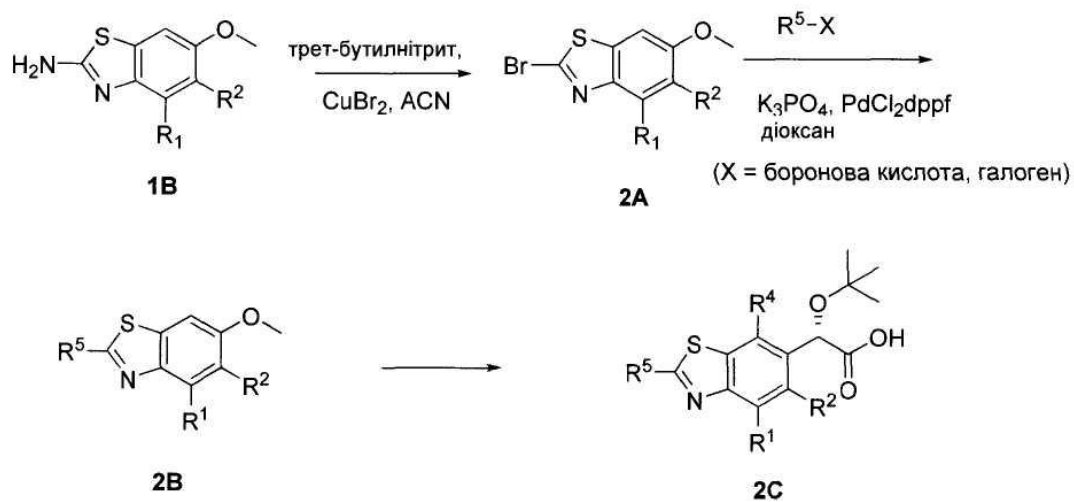
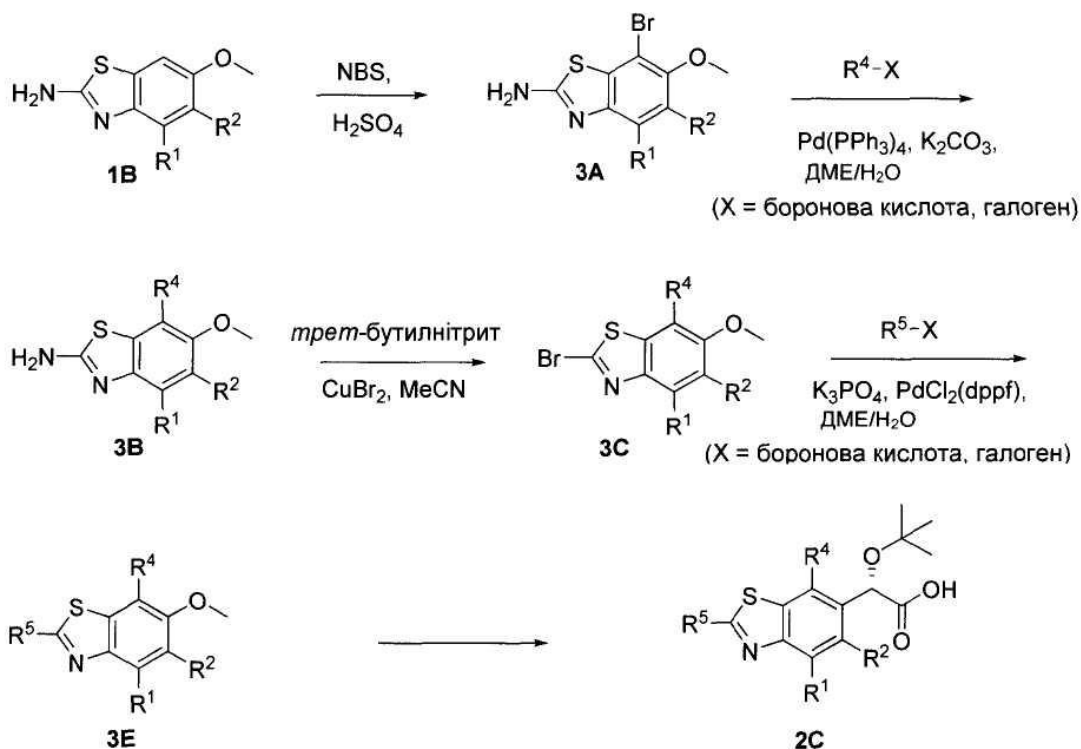
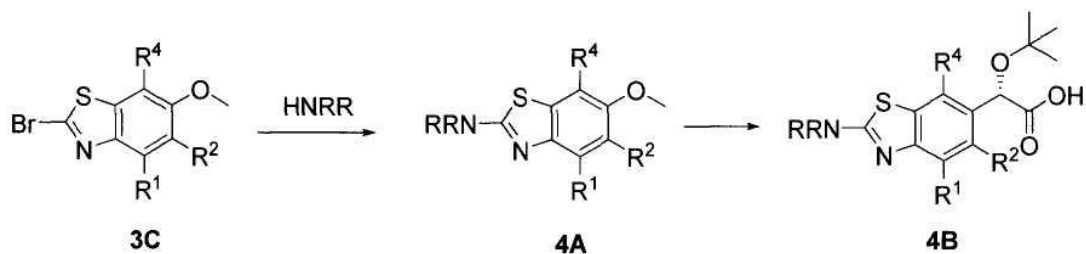


Схема 3



Проміжний бензотіазол 3E можна перетворювати у кінцеву сполуку 2C за допомогою способів, використовуваних для перетворення 1C у 1D та 1F у 1M, відмічених на Схемі 1.

Схема 4



Проміжний бензотіазол 4A можна перетворювати у кінцеву сполуку 4B за допомогою способів, використовуваних для перетворення 1C у 1D та 1F у 1M, відмічених на Схемі 1, де HNRR являє собою $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$, HNR_eR_f або гетероцикл (якщо R та R разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце).

Схема 5

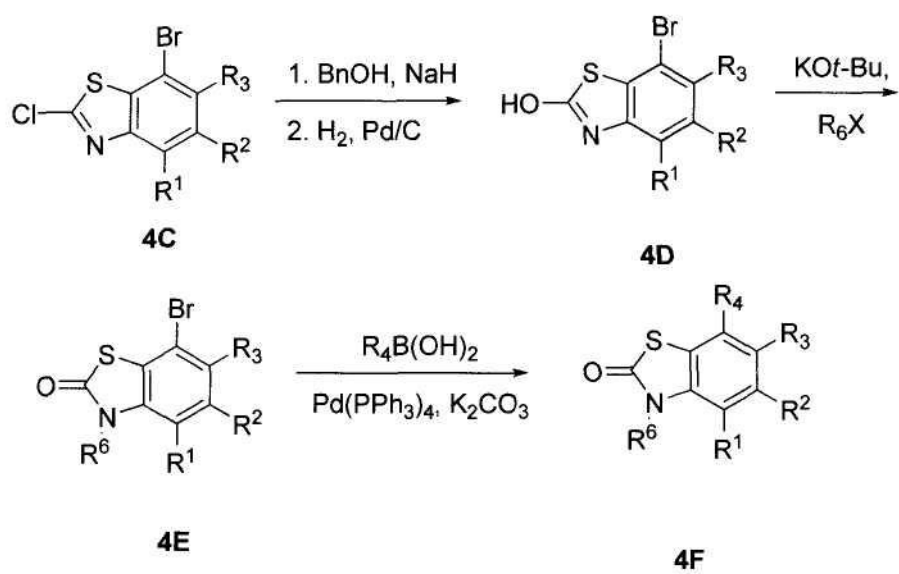
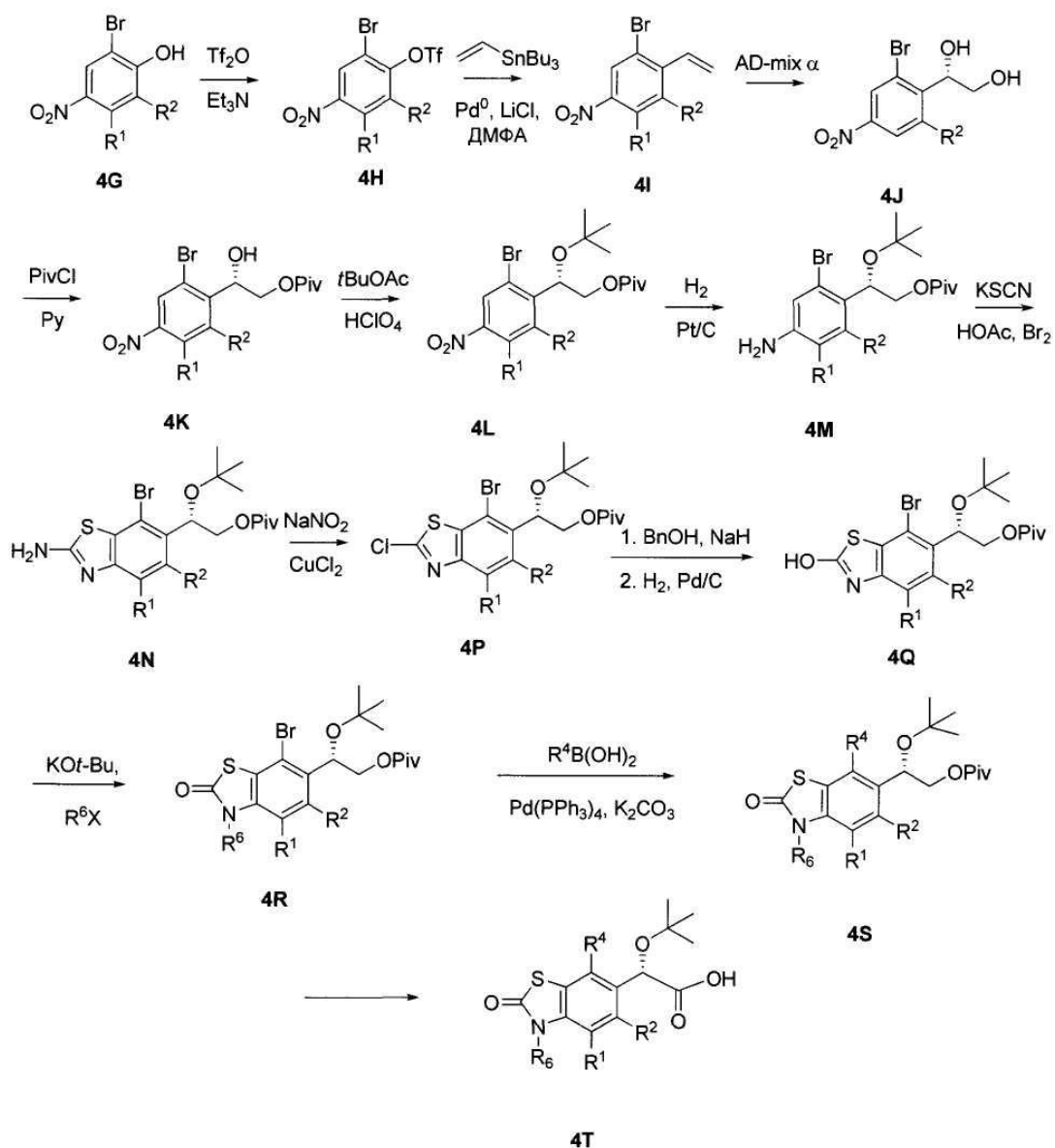
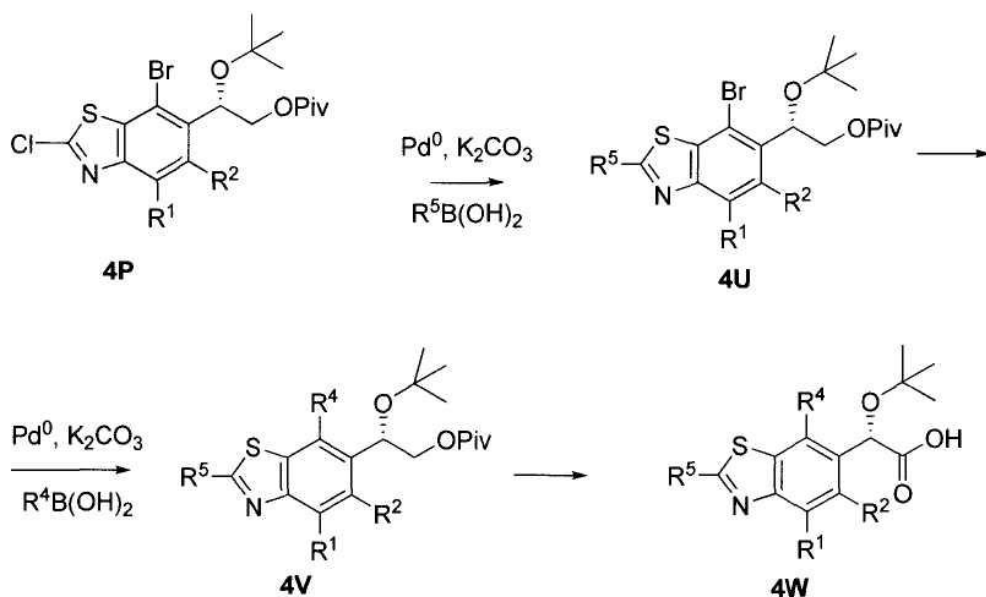


Схема 6



Проміжний бензотіазолін 4S можна перетворювати у кінцеву сполуку 4T за допомогою способів, використовуваних для перетворення 1C у 1M, відмічених на Схемі 1.

Схема 7



Проміжний бензотіазолін 4V можна перетворювати у кінцеву сполуку 4W за допомогою способів, використовуваних для перетворення 1C у 1M, відмічених на Схемі 1.

Конкретні значення R^5 вибрані з:

а) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

б) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^5 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

с) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^{15} та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 .

Конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких:

R^5 вибраний з:

а) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

б) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^5 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

с) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^{15} та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

R^3 являє собою H.

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких:

R^5 вибраний з:

а) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

б) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^5 та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ; та

с) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^{15} та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

R^3 являє собою H; R^1 являє собою H; та

R^2 являє собою H або (C_1-C_6) алкіл.

Іншою конкретною групою сполук формули I є сполуки, у яких:

R^5 вибраний з:

а) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де кожен арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) групами Z^{11} ;

с) арилу, гетероарилу та гетероциклу, де кожен арил, гетероарил та гетероцикл незалежно заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^{15} та можливо заміщений однією або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) групами Z^1 ;

R^3 являє собою H; R^1 являє собою H;

5 R^2 являє собою H або (C_1-C_6) алкіл;

R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл;

кожен Z^{10} незалежно вибраний з:

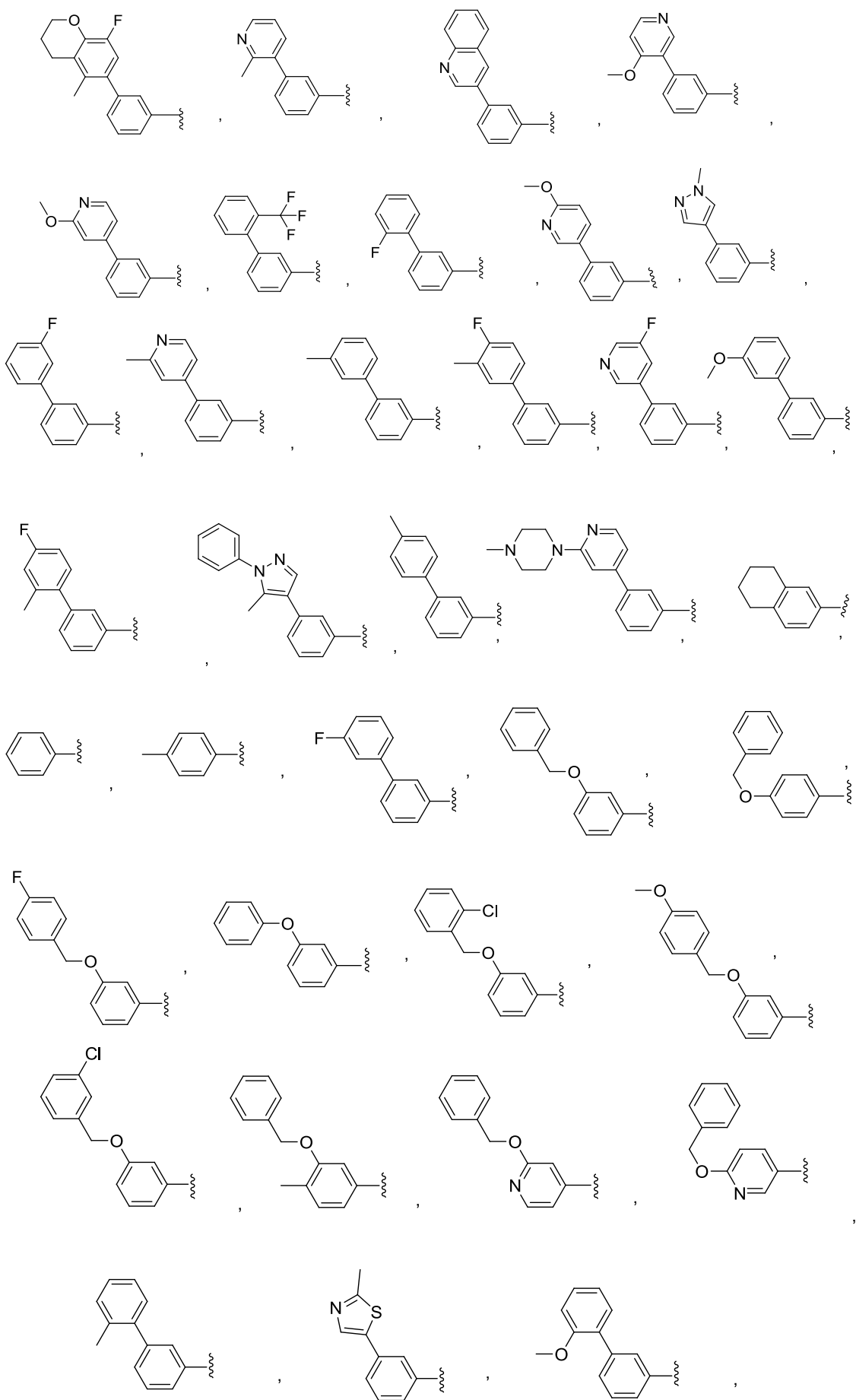
і) галогену, оксо групи, тіоксо групи, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу-, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_6)$ галогеналкілу, $-SH$, $-S(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу та $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;

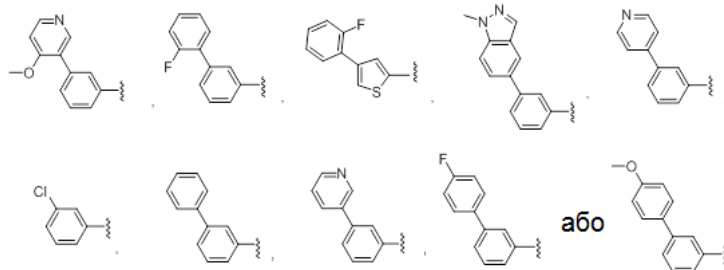
ii) (C_1-C_6) алкілу, заміщеного $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ галогеналкілом або $-O-(C_1-C_6)$ алкілом; та

iii) арилу, гетероциклу та гетероарилу, де арил, гетероцикл та гетероарил можливо заміщені галогеном, (C_1-C_6) алкілом або $COOH$; та

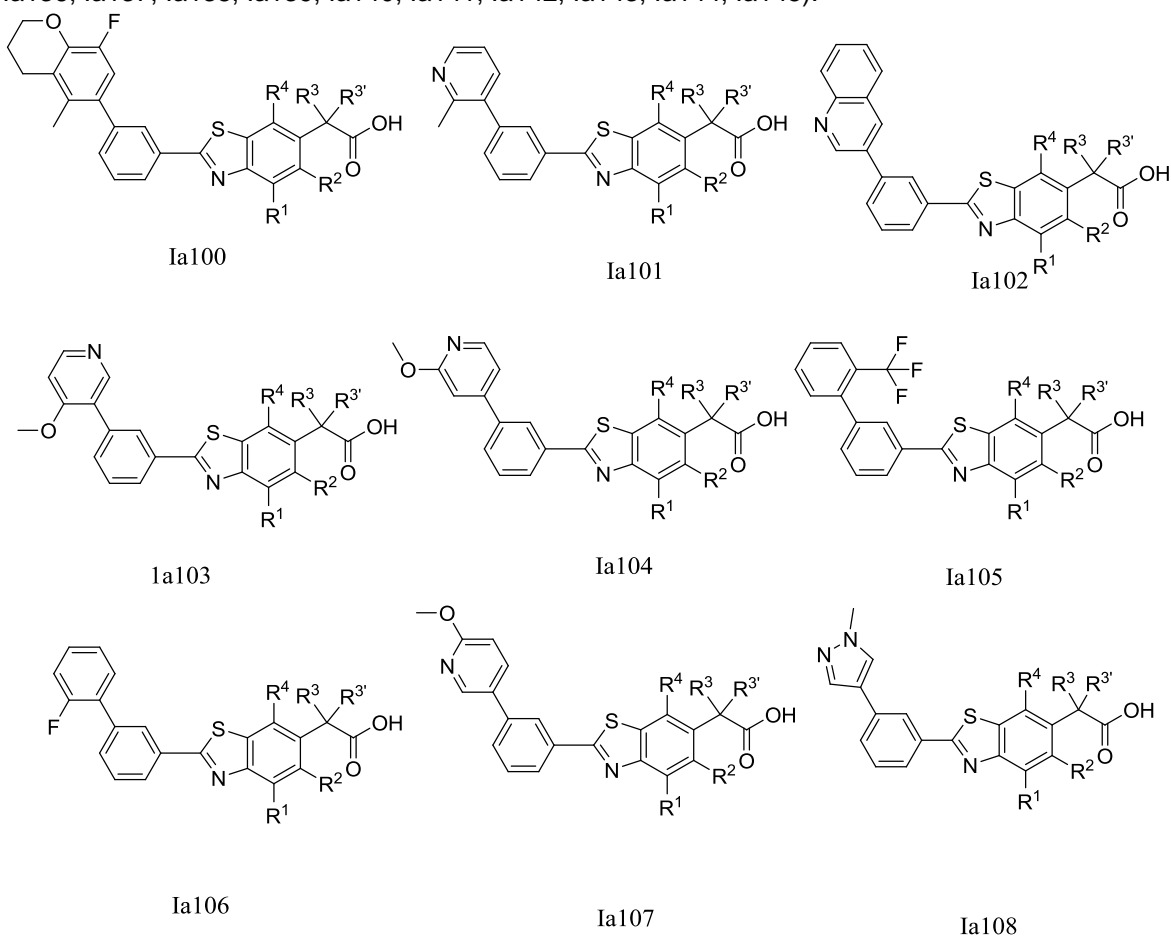
15 кожен Z^{11} незалежно вибраний з Z^{10} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_1-C_4)алкілу$, $-C(=O)-N((C_1-C_4)алкіл)_2$, $-C(=O)-арилу$, $-C(=O)-гетероциклу$ та $-C(=O)-гетероарилу$.

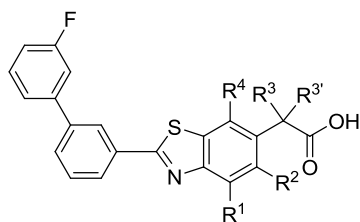
Іншими конкретними значеннями R^5 є:



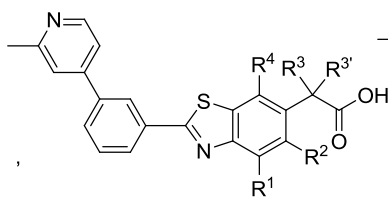


У одному з варіантів реалізації даного винаходу сполука формули I вибрана зі сполук формул Ia100-Ia145 (наприклад, зі сполук Ia100, Ia101, Ia102, Ia103, Ia104, Ia105, Ia106, Ia107, Ia108, Ia109, Ia110, Ia111, Ia112, Ia113, Ia114, Ia115, Ia116, Ia117, Ia118, Ia119, Ia120, Ia121, Ia122, Ia123, Ia124, Ia125, Ia126, Ia127, Ia128, Ia129, Ia130, Ia131, Ia132, Ia133, Ia134, Ia135, Ia136, Ia137, Ia138, Ia139, Ia140, Ia141, Ia142, Ia143, Ia144, Ia145):

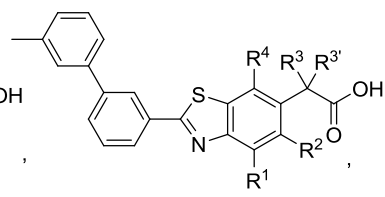




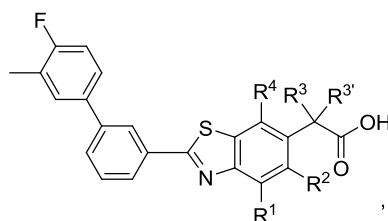
Ia109



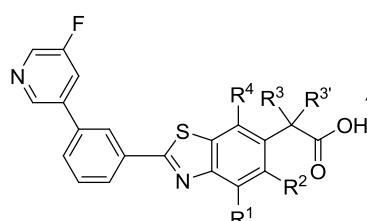
Ia110



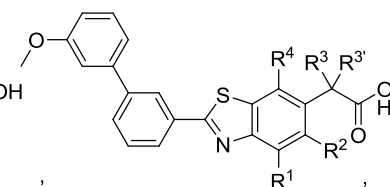
Ia111



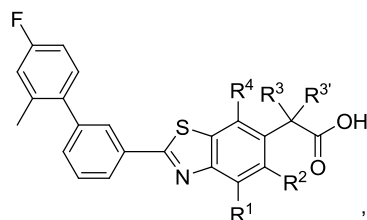
Ia112



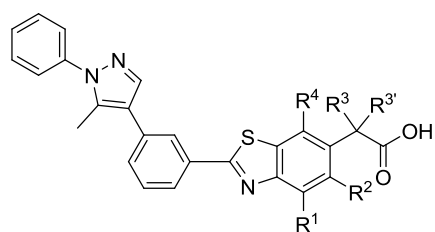
Ia113



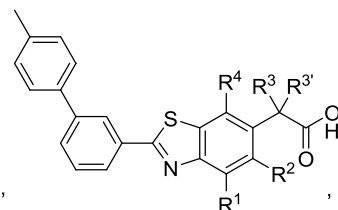
Ia114



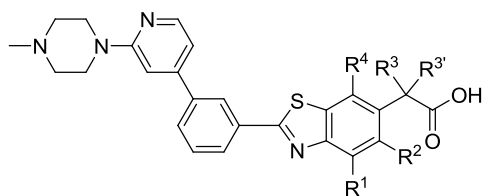
Ia115



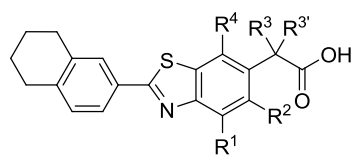
Ia116



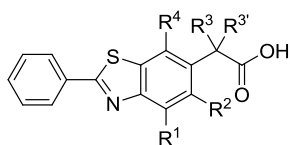
Ia117



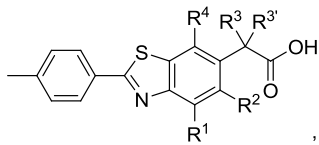
Ia118



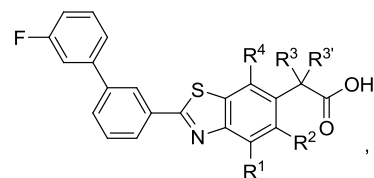
Ia119



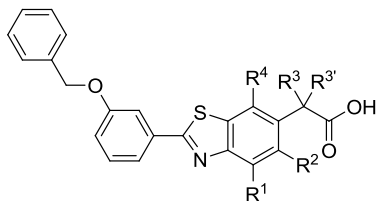
Ia120



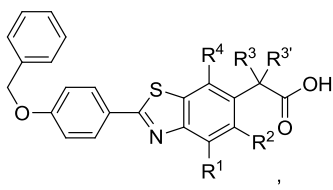
Ia121



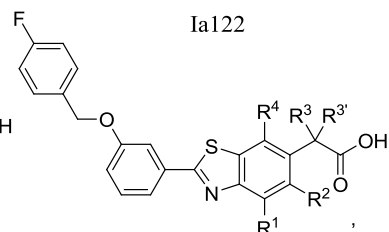
Ia122



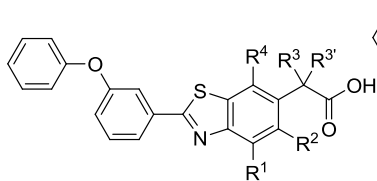
Ia123



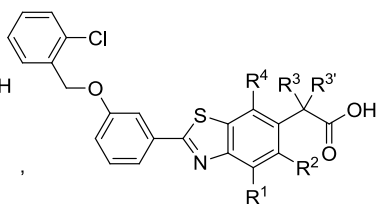
Ia124



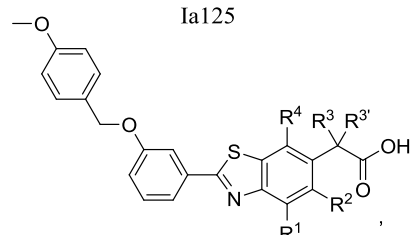
Ia125



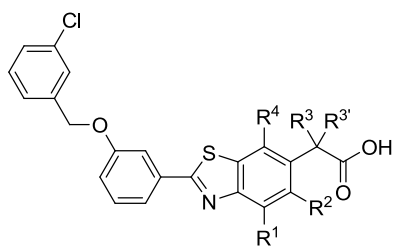
Ia126



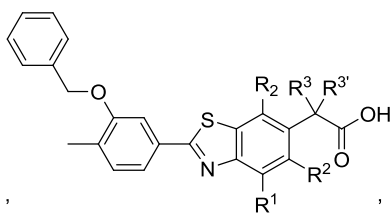
Ia127



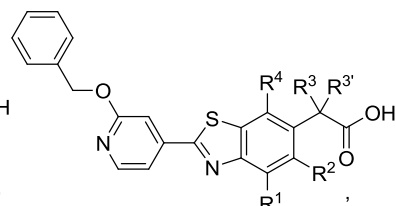
Ia128



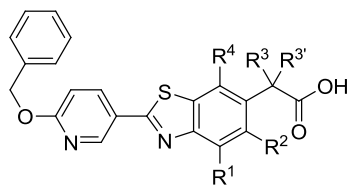
Ia129



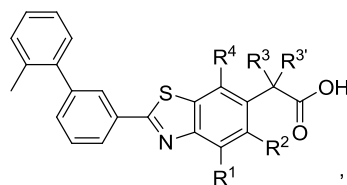
Ia130



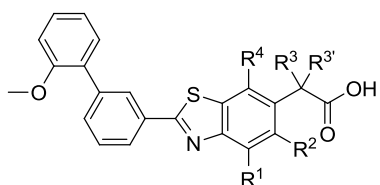
Ia131



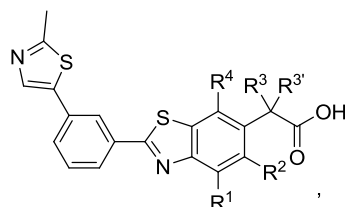
Ia132



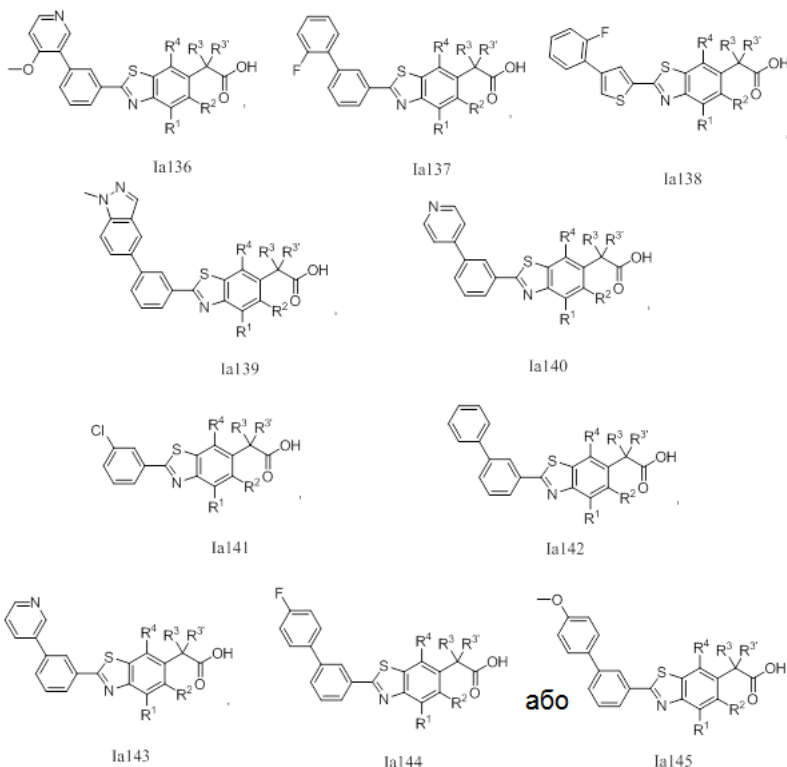
Ia133



Ia134



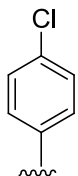
Ia135



та їх солей.

У одному з варіантів реалізації сполуки формули I вибрані з сполук формул Ia100-Ia145, де:
 R^1 являє собою H; R^2 являє собою метил; R^{3*} являє собою H; R^3 являє собою -OtBu; та
 R^4 являє собою:

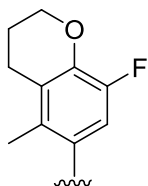
5



та їх солей.

У іншому варіанті реалізації сполуки формули I вибрані з сполук формул Ia100-Ia145, де:
 R^1 являє собою H; R^2 являє собою метил; R^{3*} являє собою H; R^3 являє собою -OtBu; та
 R^4 являє собою:

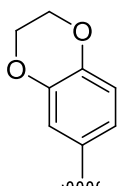
10



та їх солей.

У іншому варіанті реалізації сполуки формули I вибрані з сполук формул Ia100-Ia145, де:
 R^1 являє собою H; R^2 являє собою метил; R^{3*} являє собою H; R^3 являє собою -OtBu; та
 R^4 являє собою:

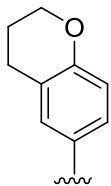
15



та їх солей.

У іншому варіанті реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані з сполук формул Ia100-Ia145, де:

R^1 являє собою H; R^2 являє собою метил, R^3 являє собою H; R^3 являє собою -OtBu; та R^4 являє собою:



5

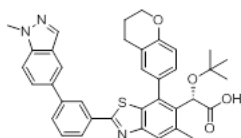
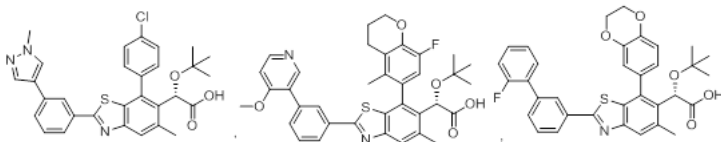
та їх солей.

У одному з варіантів реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, де R^3 являє собою H; R^3 являє собою -O(C₁-C₆)алкіл, а атом вуглецю, що містить групу R^3 (-O(C₁-C₆)алкіл), має (S)-конфігурацію.

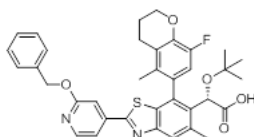
10

У іншому варіанті реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані зі сполук формул Ia100-Ia145, де R^3 являє собою H; R^3 являє собою -O(C₁-C₆)алкіл, а атом вуглецю, що містить групу R^3 (-O(C₁-C₆)алкіл), має (R)-конфігурацію.

У одному з варіантів реалізації даного винаходу сполуки формули I вибрані з:



та



15

та їх солей.

Проліки

У одному з варіантів реалізації у винаході запропоновані проліки сполуки згідно із даним винаходом. Термін "проліки", використовуваний у даному описі, відноситься до будь-якої сполуки, яка після введення у біологічну систему вивільняє сполуку згідно із даним винаходом, яка пригнічує реплікацію ВІЛ ("активна інгібуюча сполука"). Сполука може утворюватися із проліків у результаті: (i) спонтанної(их) хімічної(их) реакції(ій), (ii) каталізованої(их) ферментної(их) хімічної(их) реакції(ій), (iii) фотолізу, і/або (iv) метаболічної(их) хімічної(их) реакції(ій).

20

"Фрагмент проліків" відноситься до лабільної функціональної групи, яка відділяється від активної інгібуючої сполуки при метаболізмі, всередині клітини, у результаті гідролізу, ферментного розщеплення або деяких інших процесів (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Ферменти, які здатні запускати механізм ферментної активації проліків сполук згідно із даним винаходом, включають, але не обмежуються зазначеними, амідази, естерази, мікробні ферменти, фосфоліпази, холінестерази та фосфази. Фрагменти проліків можна застосовувати для підвищення розчинності, усмоктуваності та ліпофільності для оптимізації доставки лікарського засобу, біодоступності та ефективності. Фрагмент проліків може включати активний метаболіт або лікарський засіб, як такий.

30

35

Типові фрагменти проліків включають чутливі до гідролізу або лабільні ацилоксиметильні складні ефіри -CH₂-C(=O)R⁹⁹ та ацилоксиметилкарбонати -CH₂-C(=O)OR⁹⁹, де R⁹⁹ являє собою C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ заміщений алкіл, C₆-C₂₀ арил або C₆-C₂₀ заміщений арил. Ацилоксиалкільний складний ефір уперше використовували як пролікарський захист карбонових кислот, а потім застосовували для захисту фосфатів та фосфонатів, див. Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 24; також патенти США №4816570, 4968788, 5663159 і 5792756. Згодом ацилоксиалкільні складні ефіри стали застосовувати для доставки фосфонових кислот через клітинні мембрани та для підвищення пероральної біодоступності. Схожий з ацилоксиалкільним складним ефіром алкоксикарбонілоксиалкільний складний ефір (карбонат) також може підвищувати пероральну біодоступність при використанні як фрагмент проліків у сполуках комбінацій, що входять до

40

складу, згідно із даним винаходом. Типовим ацилоксиметильним складним ефіром є півалоїлоксиметокси, (POM), $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Типовим ацилоксиметилкарбонатним фрагментом проліків є півалоїлоксиметилкарбонат (POC), $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Повідомлялося, що складні арильні ефіри фосфор-вмісних груп, зокрема, фенільні ефіри, підвищують пероральну біодоступність (De Lombaert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Також були описані складні фенільні ефіри, що містять складний ефір карбонової кислоти у орто-положенні стосовно фосфату (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Повідомлялося, що складні бензильні ефіри вивільняють вихідні фосфонові кислоти. У деяких випадках замісники у орто- або пара-положенні можуть прискорювати гідроліз. Бензильні аналоги, що містять ацильований фенол або алкільований фенол, під дією ферментів, наприклад, естераз, оксидаз тощо, можуть вивільняти фенольну сполуку, яка у свою чергу зазнає розщеплення по бензильному зв'язку C-O з вивільненням фосфорної кислоти та проміжного метиду хінону. Приклади цього класу проліків описані у Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721. Були описані інші бензильні проліки, що містять групу, яка містить складний ефір карбонової кислоти, приєднану до метиленової групи бензилу (Glazier WO 91/19721). Повідомлялося, що тіо-вмісні проліки підходять для внутрішньоклітинної доставки фосфонатних лікарських засобів. Зазначені складноефірні фрагменти проліків містять етилтіогрупу, у якій тіольна група може бути етерифікована з ацильною групою або об'єднана з іншою тіольною групою з утворенням дисульфідів. Деетерифікація або відновлення дисульфідів вивільняє вільну проміжну тіосполуку, яка потім розкладається на фосфорну кислоту та епісультід (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

Комбінована терапія

У одному з варіантів реалізації у винаході запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які підходять для лікування ВІЛ-інфекції.

У одному з варіантів реалізації у винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом та фармацевтично прийнятний носій. Наприклад, терапевтичний агент, застосовуваний у комбінації зі сполукою згідно із даним винаходом, може являти собою будь-який агент проти ВІЛ.

У одному з варіантів реалізації у винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним із групи, що складається зі сполук, інгібуючих протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації у капсиді та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ та їх комбінацій, та фармацевтично прийнятний носій.

У іншому варіанті реалізації у винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним із групи, що складається з:

(1) сполук, інгібуючих протеазу ВІЛ, вибраних із групи, що складається з ампренавиру, атазанавиру, фосампренавиру, індинавиру, лопінавиру, ритонавиру, нелфінавиру, сахінавиру, типранавиру, брекранавиру, дарунавиру, TMC-126, TMC-114, мозенавиру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 та AG 1859;

(2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренцу, невіпарину, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 та TMC-120, рилпівірену, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 та RDEA806;

(3) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, залцитабіну, ламівудину, абакавиру, амдоксовиру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, фозивудину тидоксилу, априцитибіну (AVX754), амдоксовиру, KP-1461 та фосалвудину тидоксилу (попередня назва HDP 99.0003);

(4) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з тенофовиру, тенофовиру дізопропксилфумарату, GS-7340 (Gilead Sciences), адефовиру, адефовиру дипівоксиу, CMX-001 (Chimerix) або CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібіторів інтегрази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, фенетилового ефіру кофєїнової кислоти, похідних фенетилового ефіру кофєїнової кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812 та L-870810, ралтегравіру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011 та долутегравіру;

(6) інгібіторів gp41, вибраних з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, FB006M та TRI-1144;

(7) інгібітору CXCR4 AMD-070;

(8) інгібітору входу SP01A;

(9) інгібітору gp120 BMS-488043;

(10) інгібітору G6PD та НАДН-оксидази імунітину;

(11) інгібіторів CCR5, вибраних з групи, що складається з аплавіроку, вікрівіроку, маравіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;

(12) інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, вибраних з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевірімат), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (іпіліумаб), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040).

У іншому варіанті реалізації у винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації із двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами. Наприклад, сполуку згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами, вибраними з різних класів сполук, інгібуючих протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації у капсиді та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ. Два, три, чотири або більше терапевтичних агентів можуть являти собою різні терапевтичні агенти, вибрані з одного класу терапевтичних агентів, або вони можуть бути вибрані з різних класів терапевтичних агентів.

У одному з варіантів реалізації у даному винаході запропонований комбінований фармацевтичний агент, що містить:

а) сполуку згідно із даним винаходом (наприклад, сполуку Формули I) або її фармацевтично прийнятну сіль; та

б) щонайменше один додатковий активний агент, який підходить для лікування ВІЛ-інфекції.

У іншому варіанті реалізації у винаході запропонований комбінований фармацевтичний агент, що містить:

а) сполуку згідно із даним винаходом (наприклад, сполуку Формули I) або її фармацевтично прийнятну сіль; та

б) щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний із групи, що складається зі сполук, інгібуючих протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації у капсиді та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

Також можна об'єднувати яку-небудь сполуку згідно із даним винаходом з одним або більше іншими активними терапевтичними агентами у стандартній лікарській формі для одночасного або послідовного введення пацієнтові. Комбіновану терапію можна проводити згідно зі схемою з одночасним або послідовним введенням. При послідовному введенні комбінацію можна вводити за два або більше разів.

Також можна вводити сполуку згідно із даним винаходом разом з одним або більше іншими активними терапевтичними агентами. Спільне введення сполуки згідно із даним винаходом та одного або більше інших активних терапевтичних агентів, у цілому, відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки згідно із даним винаходом та одного або більше інших активних терапевтичних агентів, у результаті якого у організмі пацієнта одночасно присутні

терапевтично ефективні кількості сполуки згідно з даним винаходом та одного або більше інших активних терапевтичних агентів.

Спільне введення включає введення стандартних дозувань сполук згідно із даним винаходом до або після введення стандартних дозувань одного або більше інших активних терапевтичних агентів, наприклад, сполуку згідно із даним винаходом вводять із секундним, хвилинним або годинним інтервалом до або після введення одного або більше інших активних терапевтичних агентів. Наприклад, спочатку можна вводити стандартну дозу сполуки згідно із даним винаходом, а потім через кілька секунд або хвилин вводити стандартну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів. У якості альтернативи спочатку можна вводити стандартну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів, а потім через кілька секунд або хвилин вводити стандартну дозу сполуки згідно із даним винаходом. У деяких випадках може бути бажаним первісне введення стандартної дози сполуки згідно із даним винаходом та наступне введення через кілька годин (наприклад, через 1-12 годин) стандартної дози одного або більше інших активних терапевтичних агентів. У інших випадках може бути бажаним первісне введення стандартної дози одного або більше інших активних терапевтичних агентів та наступне введення через кілька годин (наприклад, через 1 - 12 годин) стандартної дози сполуки згідно із даним винаходом.

Комбінована терапія може забезпечувати "синергію" та "синергічну дію", тобто ефект, що досягається при спільному використанні активних інгредієнтів, перевищує суму ефектів, що виникають при окремому використанні сполук. Синергічна дія може бути досягнута, якщо активні інгредієнти: (1) входять у один склад, та їх вводять або доставляють одночасно у об'єднаному складі; (2) доставляють послідовно або одночасно у вигляді роздільних складів; або (3) вводять відповідно до деяких інших схем. У випадку доставки за допомогою поперемінної терапії синергічна дія може бути досягнута, якщо сполуки вводять або доставляють послідовно, наприклад, у вигляді окремих таблеток, пігулок або капсул, або за допомогою різних ін'єкцій, що вводяться з використанням різних шприців. У цілому, при поперемінній терапії ефективно дозування кожного активного інгредієнту вводять послідовно, тобто періодично, тоді як при комбінованій терапії ефективно дозування двох або більше активних інгредієнтів вводять спільно.

У іншому варіанті реалізації у даній заявці запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятої солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних із групи, що складається зі сполук, інгібуючих протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації у капсиді та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

У іншому варіанті реалізації у даній заявці запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятої солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних із групи, що складається з:

(1) сполук, інгібуючих протеазу ВІЛ, вибраних з групи, що складається з ампренавиру, атазанавиру, фосампренавиру, індинавиру, лопінавиру, ритонавиру, нелфінавиру, сахінавиру, типранавиру, брекранавиру, дарунавиру, TMC-126, TMC-114, мозенавиру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 та AG 1859;

(2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з капривіну, емівірину, делавіридину, ефавіренцу, невірапіну, (+) каланоліду А, етравірину, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 та TMC-120, рилпівірену, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 та RDEA806;

(3) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, залцитабіну, ламівудину, абакавиру, амдоксовиру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, фозивудину тидоксилу, априцитибіну (AVX754), амдоксовиру, KP-1461 та фосалфудину тидоксилу (попередня назва HDP 99.0003);

(4) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з тенофовиру, тенофовиру дізопроксилфумарату, GS-7340 (Gilead Sciences), адефовиру, адефовиру дипівоксилу CMX-001 (Chimerix) або CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібіторів інтегрази ВІЛ, вибраних з групи, що складається з куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, фенетилового ефіру кофеїнової кислоти, похідних фенетилового ефіру кофеїнової кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812 та L-870810, ралтегравіру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011 та долутегравіру;

(6) інгібіторів gr41, вибраних з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, FB006M та TRI-1144;

(7) інгібітору CXCR4 AMD-070;

(8) інгібітору входу SP01A;

(9) інгібітору gr120 BMS-488043;

(10) інгібітору G6PD та НАДН-оксидази імунітину;

(11) інгібіторів CCR5, вибраних з групи, що складається з аплавіроку, вікрівіроку, маравіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;

(12) інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, вибраних з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевіримат), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (іпілімумаб), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040).

Фармацевтичні складки

Сполуки згідно з даним винаходом включають у складки разом з традиційними носіями та наповнювачами, які вибирають у відповідності з традиційною практикою. Таблетки містять наповнювачі, гліданти, речовини-наповнювачі, зв'язуючі речовини тощо. Водні сполуки одержують у стерильній формі, а якщо вони призначені для доставки, відмінної від перорального введення, тоді, як правило, є ізотонічними. Усі сполуки можливо містять наповнювачі, такі як наведені у Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Наповнювачі включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринову кислоту та т.д. рН сполук знаходиться у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 11, але, як правило, становить приблизно від 7 до 10.

Незважаючи на те, що активні інгредієнти можна вводити окремо, може бути бажаним вводити їх у вигляді фармацевтичних сполук. Сполуки згідно із даним винаходом, призначені для застосування у тварин та людини, містять щонайменше один активний інгредієнт, такий як визначено вище, разом з одним або більше прийнятними носіями та можливо іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(і) повинен(ні) бути "прийнятним(и)" з погляду сумісності з іншими інгредієнтами сполуки та фізіологічно безпечним(и) для споживача.

Складки включають сполуки, що підходять для вищевказаних способів введення. Сполуки традиційно можуть бути представлені у вигляді стандартної лікарської форми, та їх можна одержувати за допомогою будь-яких способів, добре відомих у галузі фармацевтики. Способи та складки, у цілому, можна знайти у Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Зазначені способи включають стадію приведення у взаємодію активного інгредієнту та носія, який складається з одного або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому, сполуки одержують шляхом однорідного та ретельного приведення у взаємодію активного інгредієнту з рідкими носіями або дрібнодисперсними твердими носіями або з обома видами носіїв, а потім при необхідності надання форми продукту.

Сполуки згідно із даним винаходом, що підходять для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих часток, таких як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту; порошок або гранул; розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або емульсії типу масло-у-воді або емульсії типу вода-у-маслі. Активний інгредієнт також можна вводити у вигляді болюсу, кашки або пасти.

Таблетки можна одержувати шляхом пресування або лиття можливо з використанням одного або більше допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можна одержувати шляхом пресування активного інгредієнту у вільно-текучій формі, такий як порошок або гранули, можливо у суміші із сполучною речовиною, змащуючою речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхово-активною або диспергуючою речовиною, у підходящому обладнанні. Литі таблетки можна одержувати шляхом лиття суміші порошкового активного інгредієнту, зволоженого інертним рідким розріджувачем, у підходящому обладнанні. Таблетки можуть бути покриті оболонкою або містити насічку, також вони можуть мати сполуку, що забезпечує уповільнене або контрольоване вивільнення активного інгредієнту.

Для введення у очі або інші зовнішні тканини, наприклад, у ротову порожнину або на шкіру, сполуки переважно наносять у вигляді місцевої мазі або крему, що містить активний(і) інгредієнт(и) у кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % (мас./мас.) (включаючи вміст активного(их) інгредієнту(ів) у діапазоні від 0,1 % до 20 % із кроком зміни границь діапазону 0,1 % (мас./мас.), наприклад, 0,6 % (мас./мас.), 0,7 % (мас./мас.) і т.д.), переважно від 0,2 до 15 % (мас./мас.), а найбільш переважно від 0,5 до 10 % (мас./мас.). При введенні до складу мазі активні інгредієнти можна застосовувати разом з парафіновою основою або основою мазі, що змішується з водою. Альтернативно, активні інгредієнти можна вводити до складу крему разом з основою крему типу масло-у-воді.

При бажанні водна фаза основи крему може містити, наприклад, щонайменше 30 % (мас./мас.) багатоатомного спирту, тобто спирту, що містить дві або більше гідроксильних груп, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин та поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400) та їх суміші. Сполуки для місцевого застосування бажано можуть включати сполуку, яку підсилює усмоктуваність або проникнення активного інгредієнту через шкіру або інші уражені ділянки. Приклади зазначених підсилювачів проникнення через шкіру включають диметилсульфоксид та подібні аналоги.

Масляну фазу емульсій згідно із даним винаходом можна одержувати з відомих інгредієнтів за допомогою відомих способів. Незважаючи на те, що фаза може містити винятково емульгатор (також відомий як емульгент), вона бажано містить суміш щонайменше одного емульгатору з жиром або маслом або з жиром та маслом. Переважно гідрофільний емульгатор міститься разом з ліпофільним емульгатором, який виступає як стабілізатор. Також кращим є використання і масла і жиру. Емульгатор(и) спільно із стабілізатором(ами) або без нього(их) складають так званий емульгуючий віск, а віск разом з маслом та жиром утворюють так звану емульгуючу основу мазі, яка становить масляну дисперговану фазу кремів.

Емульгатори та стабілізатори емульсій, що підходять для застосування у складі згідно із даним винаходом, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерил-моно-стеарат талаурилсульфат натрію.

Вибір масел або жирів, що підходять для складу, оснований на досягненні бажаних косметичних властивостей. Крем переважно повинен бути нежирним, незабарвлюючим та змивним продуктом з підходящою консистенцією для попередження витікання з туб або інших контейнерів. Можна застосовувати лінійні або розгалужені одно- або двоосновні складні алкільні ефіри, такі як діізоадипат, ізоцетилстеарат, складний діефір пропіленгліколю та кокосових жирних кислот, ізопропілміристан, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш розгалужених складних ефірів, відому як Crodamol CAP, причому останні три є кращими складними ефірами. Їх можна застосовувати окремо або у комбінації залежно від необхідних властивостей. Альтернативно, застосовують високоплавкі ліпіди, такі як білий м'який парафін та/або рідкий парафін, або інші мінеральні масла.

Фармацевтичні сполуки згідно із даним винаходом містять одну або більше сполук згідно із даним винаходом разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами та можливо іншими терапевтичними агентами. Фармацевтичні сполуки, що містять активний інгредієнт, можуть мати будь-яку форму, що підходить для передбачуваного способу введення. У випадку перорального застосування можна одержувати таблетки, пастилки, пасти, водні або масляні суспензії, диспергуємі порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можна одержувати згідно з будь-якими способами, відомими у галузі одержання фармацевтичних композицій, та зазначені композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, смакоароматичні добавки, барвники та консерванти, для одержання привабливого для споживача препарату. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичним фармацевтично прийнятним наповнювачем, що підходять для одержання таблеток. Зазначені наповнювачі можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, моногідрат лактози, кроскармелоза натрію, повідон, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі та розпушувачі агенти, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або аравійська камедь; та змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без оболонки або покриті оболонкою за допомогою відомих способів, включаючи мікроінкапсулювання, для відстрочки розпаду та всмоктування у шлунково-кишковому тракті, забезпечуючи тим самим тривалу дію протягом тривалого періоду часу. Наприклад, можна застосовувати речовини, що забезпечують відстрочку розпаду, такі як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або разом з воском.

Сполуки для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт знаходиться у суміші з інертним твердим розріджувачем, наприклад, з фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт знаходиться у суміші з водним або масляним середовищем, таким як арахісове масло, рідкий парафін або маслинове масло.

Водні суспензії згідно із даним винаходом містять активні речовини у суміші з наповнювачами, що підходять для одержання водних суспензій. Зазначені наповнювачі включають суспендуючий агент, такий як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь, та диспергуючі агенти або зволожувачі, такі як природний фосфатид (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду та жирної кислоти (наприклад, поліоксиетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду та довголанцюгового аліфатичного спирту (наприклад, гептадекаетиленоксидетанол), продукт конденсації етиленоксиду та неповного складного ефіру жирної кислоти та ангідриду гекситу (наприклад, поліоксиетиленсорбітану моноолеат). Водна суспензія також може містити один або більше консервантів, таких як етил- або н-пропіл-п-гідроксibenзоат, один або більше барвників, одну або більше смакоароматичних добавок та один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можна одержувати шляхом суспендування активного інгредієнту у рослинній маслі, такому як арахісове масло, маслинове масло, кунжутне масло або кокосове масло, або у мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Пероральні суспензії можуть містити загусник, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання привабливого для споживача препарату можна додавати підсолоджувачі, такі як наведені вище, та смакоароматичні добавки. Зазначені композиції можна зберігати шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

У диспергуємих порошках та гранулах згідно із даним винаходом, що підходять для одержання водної суспензії шляхом додавання води, активний інгредієнт забезпечений у вигляді суміші з диспергуючим агентом або зволожувачем, суспендуючим агентом та одним або більше консервантами. Приклади підходящих диспергуючих агентів або зволожувачів та суспендуючих агентів описані вище. Також можуть бути присутніми додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, смакоароматичних добавки та барвники.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом також можуть бути представлені у формі емульсій типу масло-у-воді. Масляна фаза може являти собою рослинне масло, таке як маслинове масло або арахісове масло, мінеральне масло, таке як рідкий парафін, або їх суміш. Підходящі емульгатори включають природні камеді, такі як аравійська камедь та трагакантова камедь, природні фосфатиди, такі як соєвий лецитин, складні ефіри або неповні складні ефіри жирних кислот та ангідридів гекситу, такі як сорбітану моноолеат, та продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів та етиленоксиду, такі як поліоксиетиленсорбітану моноолеат. Емульсія також може містити підсолоджувачі та смакоароматичні добавки. До складу сиропів і еліксирів можуть входити підсолоджувачі, такі як гліцерин, сорбіт або сахароза. Зазначені сполуки також можуть містити пом'якшуючий засіб, консервант, смакоароматичну добавку або барвник.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути представлені у формі стерильного препарату, що вводять ін'єкцією, такого як стерильна водна або масляна суспензія, що вводять ін'єкцією. Зазначену суспензію можна одержувати відповідно до рівня техніки із застосуванням підходящих диспергуючих агентів або зволожувачів та суспендуючих агентів, зазначених вище. Стерильний препарат, що вводять ін'єкцією, також може являти собою стерильний розчин або суспензію, що вводять ін'єкцією, у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такий як розчин у 1,3-бутандіолі, або сполука може бути отримана у вигляді ліофілізованого порошку. У число прийнятних наповнювачів та розчинників, які можна застосовувати, включені вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуючи середовище традиційно можна застосовувати стерильні жирні масла. Для цього можна застосовувати будь-які м'які жирні масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для одержання препаратів, що вводять ін'єкцією аналогічно можна застосовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Кількість активного інгредієнту, яку можна поєднувати з речовиною-носієм для одержання стандартної лікарської форми, може змінюватися залежно від хазяїна, що зазнає лікування, та конкретного способу введення. Наприклад, сполука з уповільненим вивільненням, призначена для перорального введення людині, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини разом з відповідною та підходящою кількістю речовини-носія, що може становити від приблизно

5 до приблизно 95 % від загальної маси композиції (мас./мас.). Можна одержувати фармацевтичні композиції, що забезпечують введення легко вимірюваних кількостей. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити приблизно від 3 до 500 мкг активного інгредієнту на мілілітр розчину для того, щоб могла проходити інфузія

5 підходящого об'єму зі швидкістю приблизно 30 мл/год.

Сполуки, що підходять для введення у очі, включають очні краплі, у яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у підходящому носії, зокрема у водному розчиннику активного інгредієнту. Переважно активний інгредієнт міститься у зазначеній сполуці у концентрації, що становить від 0,5 до 20 %, переважно від 0,5 до 10 %, зокрема приблизно 1,5 % (мас./мас.).

10 Склади, що підходять для місцевого введення у ротову порожнину, включають ароматизовані пастилки, що містять активний інгредієнт у ароматизованій основі, як правило, у сахарозі та аравійській або трагакантовій камеді; пастилки, що містять активні інгредієнт у інертній основі, такий як желатин та гліцерин, або сахароза або аравійська камедь; та полоскання для рота, що містять активний інгредієнт у підходящому рідкому носії.

15 Склади для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв з підходящою основою, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат.

Склади, що підходять для внутрішньолегового або інтраназального введення, містять частки з розміром у діапазоні від 0,1 до 500 мікронів (включаючи частки з розміром у діапазоні від 0,1 до 500 мікронів із кроком зміни границь діапазону, таким як 0,5, 1, 30 мікрон, 35 мікрон і т.д.), які вводять шляхом швидкої інгаляції через носовий канал або шляхом інгаляції через рот для доставки часток у альвеолярні мішечки. Підходящі склади включають водні або масляні розчини активного інгредієнту. Склади, що підходять для введення у вигляді аерозолі або сухого порошку, можна одержувати згідно із традиційними способами та можна доставляти разом з іншими терапевтичними агентами.

25 Склади, що підходять для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять на додаток до активного інгредієнту підходящі носії, відомі у даній галузі техніки.

Склади, що підходять для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні розчини, що вводять ін'єкцією, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати та розчинені речовини, які роблять склади ізотонічною із кров'ю передбачуваного споживача; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендуючі агенти та згущувачі.

Склади представлені у контейнерах, що містять одну дозу або кілька доз, наприклад, у герметичних ампулах та пробірках, також їх можна зберігати у висушеному при заморожуванні (ліофілізованому) стані, який вимагає винятково додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Розчини та суспензії для негайної ін'єкції одержують із описаних раніше стерильних порошоків, гранул та таблеток. Кращими стандартними лікарськими формами є форми, що містять денну дозу або щоденну субдозу активного інгредієнту, зазначену вище у даному описі, або її відповідну частину.

Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, конкретно відзначених вище, склади згідно із даним винаходом можуть містити інші інгредієнти, традиційно використовувані у даній галузі техніки, відповідні до типу даного складу, наприклад, склади, що підходять для перорального введення, можуть містити смакоароматичні добавки.

У винаході додатково запропоновані композиції для застосування у тварин, що містять щонайменше один активний інгредієнт, такий як визначено вище, разом з ветеринарним носієм.

45 Ветеринарні носії являють собою речовини, що підходять для введення композиції, які можуть являти собою тверді, рідкі або газоподібні речовини, які є інертними або прийнятними у галузі ветеринарії та сумісні з активним інгредієнтом. Зазначені композиції для застосування у тварин можна вводити перорально, парентерально або за допомогою будь-якого іншого бажаного способу.

50 Сполуки згідно із даним винаходом також можна вводити у склади, що забезпечують контрольоване вивільнення активного інгредієнту, для зниження частоти дозування або для поліпшення фармакокінетичного або токсикологічного профілю активного інгредієнту. Відповідно, у винаході також запропоновані композиції, що містять одну або більше сполук згідно із даним винаходом, отримані для забезпечення уповільненого або контрольованого

55 вивільнення.
Ефективна доза активного інгредієнту залежить щонайменше від природи стану, що вимагає лікування, токсичності, можливого профілактичного застосування сполуки (для якого потрібні менші дози), способу доставки та фармацевтичної сполуки, та визначається лікарем за допомогою традиційних досліджень зі збільшенням дози.

60

Способи введення

Одну або більше сполук згідно із даним винаходом (далі названі активними інгредієнтами) вводять за допомогою способу, що підходить для стану, що вимагає лікування. Підходящі способи включають пероральний, ректальний, інтраназальний, місцевий (включаючи трансбуккальний та під'язичний), вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний) тощо. Очевидно, що кращий спосіб може змінюватися, наприклад, зі зміною стану споживача. Перевагою сполук згідно із даним винаходом є те, що вони є перорально біодоступними, та їх можна вводити перорально.

Противірусні властивості сполуки згідно із даним винаходом можна визначати за допомогою Дослідження А, описаного нижче.

Дослідження А: Противірусні дослідження клітин MT4

У противірусному дослідженні з використанням клітин MT-4 0,4 мкл сполуки, послідовно розведеної у 3 рази у ДМСО, у 189Х досліджуваній концентрації додавали у 40 мкл живильного середовища (RPMI 1640, 10 % ЕБС, 1 % пеніцилін/стрептоміцин, 1 % L-глутамін, 1 % HEPES) у кожну лунку 384-лункових планшетів для дослідження (10 концентрацій) у чотирьох повторях.

1 мл аліквоти 2×10^6 клітин MT-4 попередньо інфікували протягом 1 та 3 годин відповідно при 37 °C з використанням 25 мкл (MT4) живильного середовища (симуляція інфекції) або свіжоприготовленого розведеного 1:250 маткового розчину HIV-IIIb ABI (MOI клітин MT4 0,004). Інфіковані та неінфіковані клітини розбавляли у живильному середовищі та у кожну лунку планшетів для дослідження додавали 35 мкл, що містять 2000 (MT4) клітин.

Планшети для дослідження потім інкубували при 37 °C у інкубаторі. Після 5-денної інкубації у кожну лунку планшета для дослідження додавали 25 мкл 2X концентрованого реагенту CellTiter-Glo™ (№ у каталозі G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI). Лізис клітин проводили шляхом інкубації при кімнатній температурі протягом 2-3 хвилин, після чого на аналізаторі Envision (PerkinElmer) визначали показання хемілюмінесценції.

Сполуки згідно із даним винаходом мали значення противірусної активності у цьому дослідженні (Дослідження А), показані нижче у таблиці. Відповідно, сполуки згідно із даним винаходом можна застосовувати для лікування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІД або для відстрочки прояву СНІД або симптомів ARC.

№ сполуки	EC ₅₀ (нМ)
5L	2950
7	257
8K	641
9	118
10	121
12	113
14	718
14b	480
21	14,9
22	170
35	12,7
36	6211
40	722
41	923
42	10,3
43	5090
44	18,7
45	67,0
46	16,8
47	26500
48	67,0
49	13300
50	52,8
51	5250
52	53,4
53	37500
54	274

№ сполуки	EC ₅₀ (нМ)
55	53000
56	62,4
57	147
58	3520
59	149
60	34510
61	987
62	4880
63	351
64	53000
66	22,5
68	292
70	80,8
71	984
72	29,8
73	52,2
74	650
76	26
78	726
79	45900
80	136
81	27400
82	40,2
83	93,2
84	14900
85	66,4
86	61,7
87	1570
88	13,3
89	36,6
92	353
93	1420
95	655
97	1240
98	2510
99	560

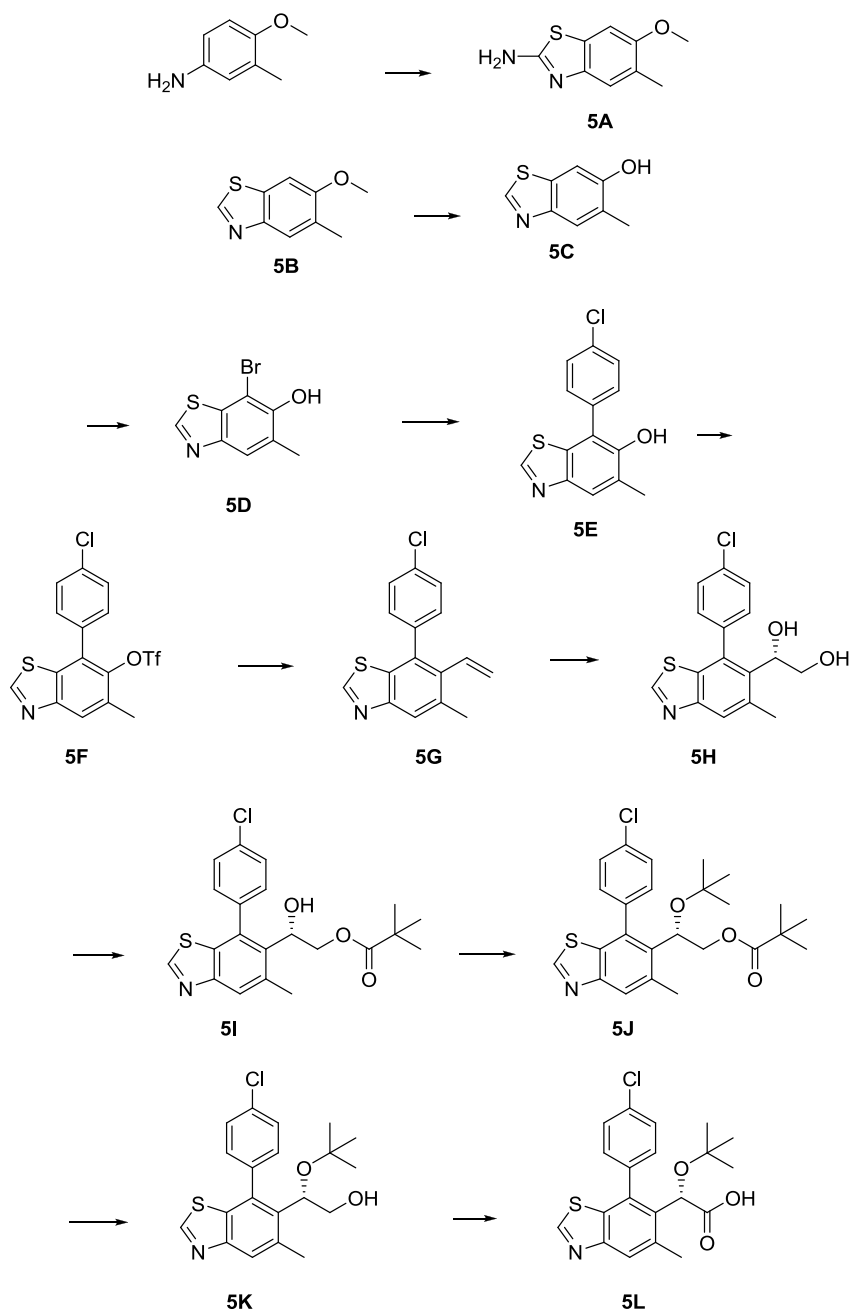
У конкретних варіантах реалізації сполуки мають значення EC₅₀ < 50 мкм. У конкретних варіантах реалізації сполуки мають значення EC₅₀ < 30 мкм. У конкретних варіантах реалізації сполуки мають значення EC₅₀ < 10 мкм. У конкретних варіантах реалізації сполуки мають значення EC₅₀ < 1 мкм.

Конкретні спостережувані фармакологічні відповіді можуть різнитися у відповідності та у залежності від конкретної вибраної активної сполуки або від можливої присутності фармацевтичних носіїв, а також від типу сполуки та застосовуваного способу введення, та зазначені очікувані зміни або відмінності результатів мають на увазі у варіантах реалізації даного винаходу.

Винахід був описаний з посиланнями на різні конкретні та кращі варіанти реалізації та способи. Проте, слід розуміти, що можна проводити безліч змін та модифікацій, не виходячи за рамки сутності та обсягу даного винаходу.

Винахід нижче проілюстрований наступними необмежуваними Прикладами.

Приклад 1: Одержання трет-бутоксиген-[7-хлор-5-(4-хлорфеніл)-2-метилхінолін-6-іл]оцтової кислоти (5L):



(S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтова кислота (5L): Готували маточний розчин періодної кислоти/триоксиду хрому згідно з WO 99/52850 шляхом розчинення періодної кислоти (11,4 г, 50,0 ммоль) та триоксиду хрому (23 мг, 1,2 мол. %) у вологому ацетонітрилі (0,75 % H₂O) до досягнення об'єму 114 мл. Отриманий маточний розчин (0,090 мл) додавали у розчин (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (5K) (5 мг, 0,013 ммоль) у вологому ацетонітрилі (1,0 мл, 0,75 % H₂O) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години при 0 °C. Потім додавали додаткову кількість (0,2 мл) маточного розчину та реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при 0 °C. Реакційну суміш фільтрували та очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 10 до 95 % ACN/H₂O+0,1 % ТФОК). Продукт ліофілізували з одержанням білого порошку, ¹H ЯМР: 300 МГц, (CD₃OD) δ: 9,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57-7,42 (m, 4H), 5,16 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₂₀H₂₀ClNO₃S: 390,0 (M+H⁺); експеримент: 390,1 (M+H⁺).

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (5K):

Стадія 1.

Одержання 6-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-2-аміну (5A): У розчин 4-метокси-3-метилбензоламіну (1,05 г, 7,66 ммоль) у оцтовій кислоті (30 мл) при 0 °C при інтенсивному перемішуванні додавали KSCN. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі

впродовж 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та по краплям додавали бром. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Збирали осад, промивали оцтовою кислотою, дихлорметаном, мінімальною кількістю води та сушили у глибокому вакуумі з одержанням продукту у вигляді коричнево-жовтої твердої речовини. PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₉H₁₀N₂OS: 195,0 (M+H⁺); експеримент: 195,1 (M+H⁺).

Стадія 2.

Одержання 6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (5B): У розчин 6-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-2-аміну (5A) (1,24 г, 6,42 ммоль) у H₃PO₄ (5 мл) при 0 °C додавали NaNO₂ (2,2 г, 32 ммоль) у мінімальній кількості води. Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш потім переносили у льодяну гіпофосфорну кислоту (50 %, 5 мл) та повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі до закінчення виділення газу. Для нейтралізації реакції додавали твердий Na₂CO₃ та суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем (0-100 % етилацетат/гексан). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₉H₉NOS: 180,0 (M+H⁺); експеримент: 180,1 (M+H⁺).

Стадія 3.

Одержання 5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (5C): У суспензію 6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (5B) (160 мг, 0,89 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали трибромід бору (1M у дихлорметані, 1,8 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 2 годин. Реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину NaHCO₃, суміш екстрагували дихлорметаном, що містить слідові кількості MeOH. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем (0-100 % етилацетат/гексан). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₈H₇NOS: 166,0 (M+H⁺); експеримент: 166,2 (M+H⁺).

Стадія 4.

Одержання 7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (5D): У суспензію 5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (5C) (140 мг, 0,84 ммоль) у оцтовій кислоті (5 мл) повільно додавали бром (40 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Збирали осад, промивали оцтовою кислотою, водою та сушили у глибокому вакуумі. PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₈H₆BrNOS: 244,0 (M+H⁺); експеримент: 244,1 (M+H⁺).

Стадія 5.

Одержання 7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (5E): Реакційну суміш, що містить 7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-ол (5D) (90 мг, 0,37 ммоль), 4-хлорфенілборонову кислоту (86 мг, 0,55 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (40 мг, 0,037 ммоль), K₂CO₃ (153 мг, 1,11 ммоль) у суміші диметоксиетан (1 мл)/H₂O (0,5 мл), нагрівали при 110 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 10 хвилин. Потім реакційну суміш розводили водою та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем (0-100 % етилацетат/гексан). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₁₄H₁₀ClNOS: 276,0 (M+H⁺); експеримент: 276,2 (M+H⁺).

Стадія 6.

Одержання 7-(4-хлорфеніл)-5-метил-6-вінілбензо[d]тіазолу (5G): У розчин 7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (5E) (107 мг, 0,39 ммоль) у суміші дихлорметан (3 мл)/піридин (1 мл) при 0 °C додавали ангідрид трифторметансульфокислоти (130 мкл, 0,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 години. Потім реакцію гасили шляхом додавання насиченого розчину NaHCO₃, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували з одержанням 7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-ілтрифторметансульфонату (5F), який використовували на наступній стадії без очищення.

7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-ілтрифторметансульфонат (5F), отриманий у приведеній вище реакції, розчиняли у ДМФА (3 мл). Додавали трибутилвінілолово (130 мкл), PdCl₂(PPh₃)₂ (27 мг, 0,039 ммоль) та LiCl (49 мг, 1,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем (0-50 % етилацетат/гексан). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₁₆H₂₀CINS: 286,0 (M+H⁺); експеримент: 286,1 (M+H⁺).

Стадія 7.

Одержання (S)-1-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етан-1,2-діолу (5H): Двофазну суміш AD міх-α (1,5 г) у трет-бутанолі (5 мл)/H₂O (5 мл) охолоджували до 0 °C та додавали 7-(4-хлорфеніл)-5-метил-6-вінілбензо[d]тіазол (5G) (0,050 г, 0,175 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі при 0 °C. Додавали сульфат натрію (1,5 г) при 0 °C, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 30 хвилин з одержанням білої суміші.

Суміш розводили етилацетатом та H_2O . Екстрагували етилацетатом (3х) та об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (силікагель, від 0 до 100 % етилацетат/гексан) з одержанням продукту. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $C_{16}H_{14}ClNO_2S$: 320,0 ($M+H^+$); експеримент: 320,1 ($M+H^+$).

5 Стадія 8.

Одержання (S)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиетил-півалату (5I): У розчин (S)-1-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етан-1,2-діолу (5H) (0,018 г, 0,056 ммоль) у суміші піридин (0,5 мл)/дихлорметан (1 мл) додавали триметилацетилхлорид (0,010 мл, 0,081 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі та додавали додаткову кількість триметилацетилхлориду (0,020 мл, 0,081 ммоль) та залишали на ніч при кімнатній температурі. У суміш додавали ще триметилацетилхлорид (0,030 мл, 0,242 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розводили етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (силікагель, від 0 до 50 % етилацетат/гексан). PXMC-IEP⁺: розрахунок для $C_{21}H_{22}ClNO_3S$: 404,1 ($M+H^+$); експеримент: 404,1 ($M+H^+$).

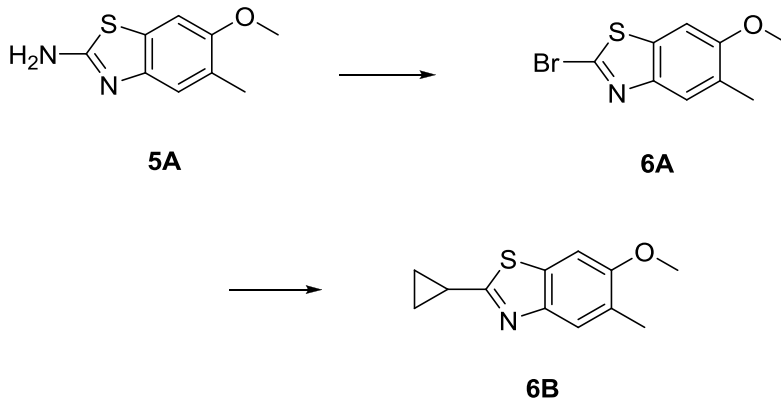
Стадія 9.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (5J): Розчин (S)-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиетил-півалату (5I) (0,016 г, 0,40 ммоль) та перхлорної кислоти (70 %, 6 мкл, 0,1 ммоль) у трет-бутилацетаті (1 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакцію гасили твердим бікарбонатом натрію (0,05 г) впродовж 1 години. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (силікагель, від 0 до 50 % етилацетат/гексан). PXMC-IEP⁺: розрахунок для $C_{25}H_{30}ClNO_3S$: 460,2 ($M+H^+$); експеримент: 460,2 ($M+H^+$).

Стадія 10.

Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (5K): У розчин (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (5J) (8 мг, 0,0174 ммоль) у MeOH (0,5 мл) та ТГФ (1 мл) додавали гідроксид натрію (2М, 0,1 мл, 0,2 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом та об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), концентрували та очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (силікагель, від 0 до 50 % етилацетат/гексан). PXMC-IEP⁺: розрахунок для $C_{20}H_{22}ClNO_2S$: 376,1 ($M+H^+$); експеримент: 376,1 ($M+H^+$).

Приклад 2: Одержання 2-циклопропіл-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (6B).



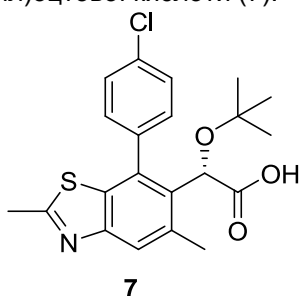
Стадія 1.

У розчин 2-бром-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (6A) (720 мг, 2,8 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали циклопропілборонову кислоту (722 мг, 8,4 ммоль), фосфат калію (2,3 г, 10,9 ммоль), $PdCl_2dppf$ (294 мг, 0,40 ммоль). Взаємодію у суміші проводили при 100 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, промивали водою, екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % EtOAc у гексані. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $C_{12}H_{13}NOS$: 220,1 ($M+H^+$); експеримент: 220,2 ($M+H^+$).

Стадія 2.

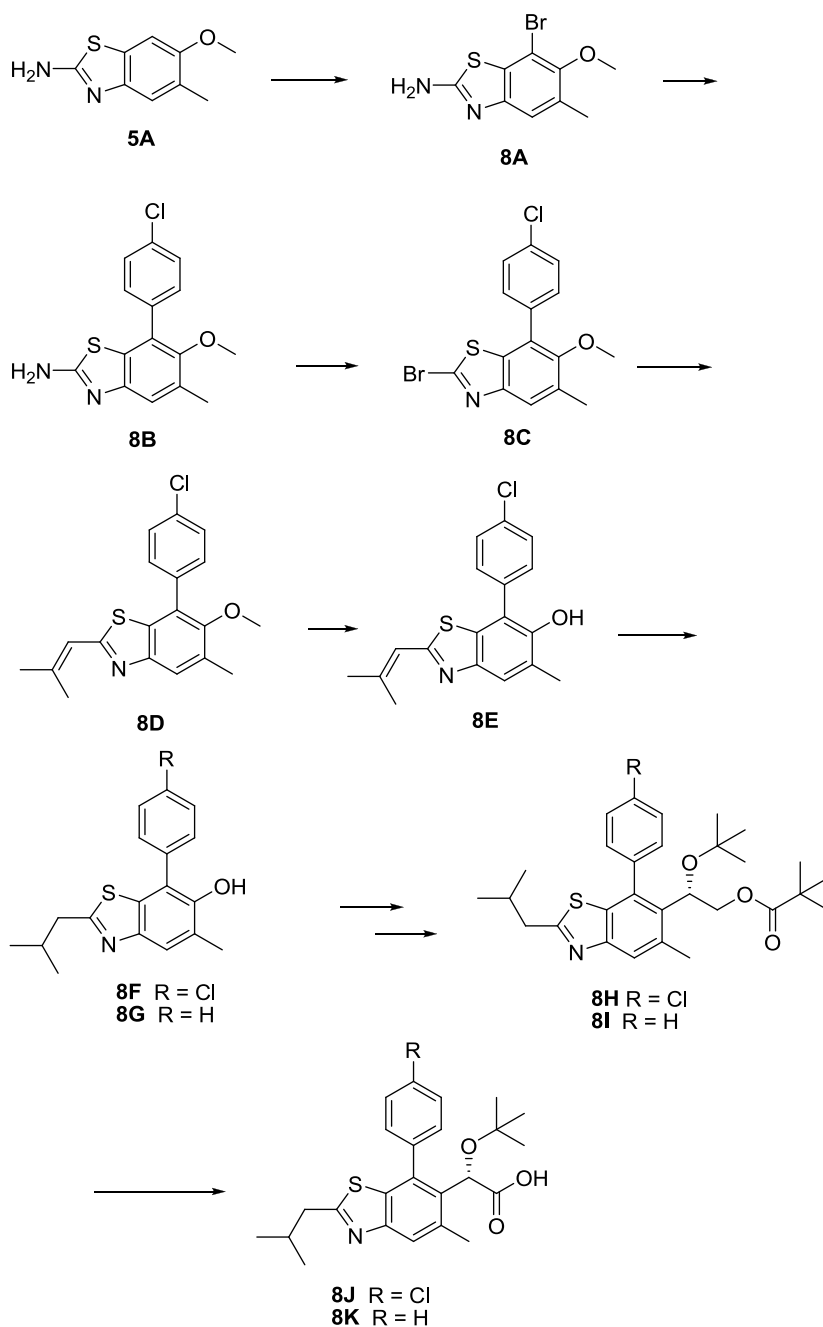
Одержання 2-бром-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (6A): У розчин трет-бутилнітриту (5,17 мл, 43,5 ммоль) у ацетонітрилі (50 мл) повільно додавали бромід міді (II) (7,2 г, 32,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж півгодини. Потім реакційну суміш поміщали на 60 °С масляну баню та повільно додавали 6-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-2-амін (5A) (4,2 г, 21,76 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, промивали водою та екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % EtOAc у гексані. РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₉H₈BrNOS: 257,9 (M+H⁺); експеримент: 258,0 (M+H⁺).

Приклад 3: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2,5-диметилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (7).



Сполуку 7 синтезували зі сполуки 6A згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 6B (за виключенням того, що триметилбоксин застосовували замість циклопропілборонової кислоти), а потім за допомогою способів, які застосовувалися для перетворення сполуки 5B у сполуку 5L, описаних у Прикладі 1. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 7,69 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₂₁H₁₈ClNO₃: 404,1 (M+H⁺); експеримент: 404,1 (M+H⁺).

Приклад 4: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-(7-(4-хлорфеніл)-2-ізобутил-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (8J) та (S)-2-трет-бутоксид-2-(2-ізобутил-5-метил-7-фенілбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (8K).



Суміш 7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(метилпроп-1-еніл)бензо[d]тіазол-6-олу (8E) (56 мг, 0,13 ммоль), Pd/C (200 мг) у EtOH (5 мл) та EtOAc (5 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері H_2 впродовж 30 хвилин, що приводило до одержання суміші 7-(4-хлорфеніл)-2-ізобутил-5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (8F) та 2-ізобутил-5-метил-7-фенілбензо[d]тіазол-6-олу (8G). Реакційну суміш фільтрували через целіт, концентрували та використовували на наступній стадії без очищення.

Суміш перетворювали у суміш сполуки 8J та сполуки 8K з використанням стадій способу, що застосовувалися для перетворення сполуки 5E у сполуку 5L, описаних у Прикладі 1. Суміш сполук 8J та 8K розділяли шляхом обернено-фазової ВЕРХ з одержанням чистих сполук.

Сполука 8J: 1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,72 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 2,92 (d, J=3,6 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,95 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $C_{21}H_{18}ClNO_3$: 446,1 (M+H $^+$); експеримент: 446,2 (M+H $^+$).

Сполука 8K: 1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,70 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 2,92 (d, J=3,6 Гц, 2H), 2,57 (d, J=0,4 Гц, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,92 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $C_{21}H_{18}ClNO_3$: 412,1 (M+H $^+$); експеримент: 412,2 (M+H $^+$).

Одержання 7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метилпроп-1-еніл)бензо[d]тіазол-6-олу (8E):

Стадія 1.

Одержання 7-бром-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-2-аміну (8A). У розчин 6-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-2-аміну (5A) (1,0 г, 5,15 ммоль) у H_2SO_4 при 0°C додавали NBS (550 мг, 3,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 2 годин. Потім реакційну суміш

5

виливали у льодяну воду, нейтралізували 50 % розчином KOH до досягнення pH приблизно 3. Збирали осад, промивали водою та сушили у глибокому вакуумі. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$: 273,0 (M+H⁺); експеримент: 273,0 (M+H⁺).

Стадія 2.

Одержання 7-(4-хлорфеніл)-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-2-аміну (8B). Взаємодію у суміші 7-бром-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-2-аміну (8A) (1,72 г, 6,32 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (1,2 г, 7,67 ммоль), K_2CO_3 (2,63 г, 18,9 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (364 мг, 0,315 ммоль) у ДМЕ (8 мл) та H_2O (4 мл) проводили у мікрохвильовому реакторі при 110°C впродовж 1 години. Потім додавали 4-хлорфенілборонову кислоту (100 мг, 0,64 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 мг, 0,086 ммоль) та взаємодію проводили у мікрохвильовому реакторі при 110°C впродовж 0,5 години та при 120°C впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш промивали водою, екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$: 305,0 (M+H⁺); експеримент: 305,1 (M+H⁺).

Стадія 3.

Одержання 2-бром-7-(4-хлорфеніл)-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (8C). Сполуку 8C синтезували з 8B згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 6A у Прикладі 2. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrClNOS}$: 367,9 (M+H⁺); експеримент: 368,0 (M+H⁺).

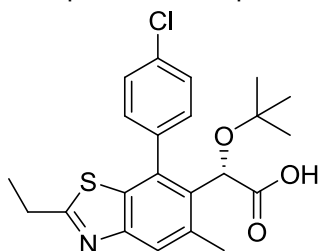
Стадія 4.

Одержання 7-(4-хлорфеніл)-6-метокси-5-метил-2-(2-метилпроп-1-еніл)-бензо[d]тіазолу (8D). Взаємодію у суміші 2-бром-7-(4-хлорфеніл)-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (8C) (0,153 г, 0,417 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-еніл)-1,3,2-діоксаборолану (0,256 мл, 1,24 ммоль), K_3PO_4 (0,35 г, 1,66 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (45 мг, 0,062 ммоль) у ДМЕ (1 мл) та H_2O (0,5 мл) проводили у мікрохвильовому реакторі при 120°C впродовж 0,5 години. Реакційну суміш промивали водою, екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNOS}$: 344,1 (M+H⁺); експеримент: 344,1 (M+H⁺).

Стадія 5.

Одержання 7-(4-хлорфеніл)-5-метил-2-(2-метилпроп-1-еніл)бензо[d]тіазол-6-олу (8E). Сполуку 8E синтезували зі сполуки 8D згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 5C у Прикладі 1. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$: 330,0 (M+H⁺); експеримент: 330,2 (M+H⁺).

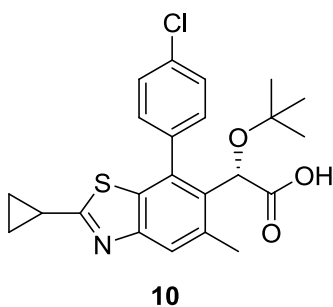
Приклад 5: одержання сполуки (9).



9

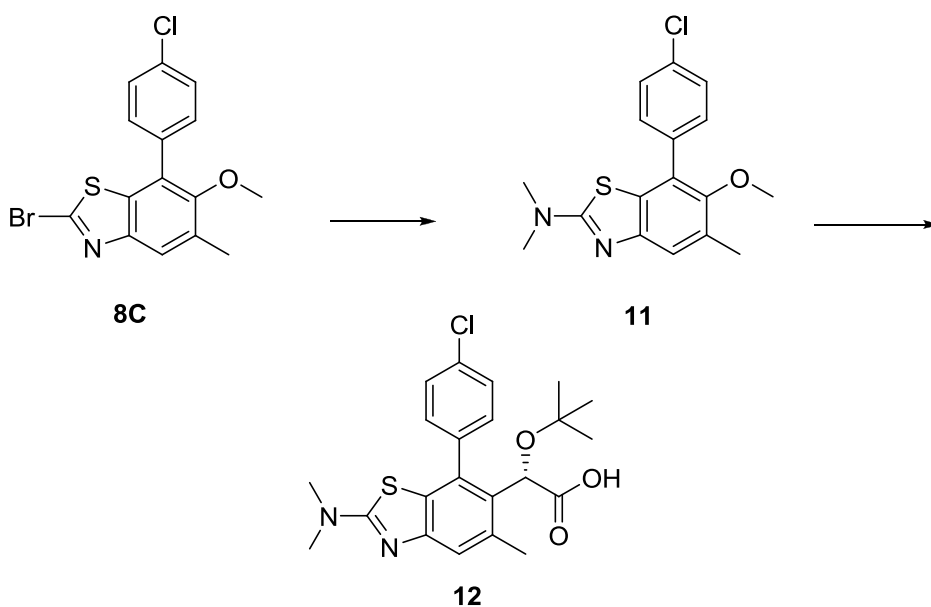
Сполуку 9 синтезували з 8C за допомогою способу, що застосовувався для перетворення сполуки 8C у сполуку 8J, описаного у Прикладі 4, за виключенням того, що трибутилвінілолово застосовували у першій реакції перехресного сполучення згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 5G у Прикладі 1. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,71 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,94 (s, 9H). PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 418,1 (M+H⁺); експеримент: 418,1 (M+H⁺).

Приклад 6: Одержання сполуки (10).



Сполуку 10 синтезували зі сполуки 8С за допомогою способу, що застосовувався для перетворення сполуки 8С у сполуку 8J, описаного у Прикладі 4, за виключенням того, що циклопропілборонову кислоту застосовували у першій реакції перехресного сполучення. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 7,63 (s, 1H), 7,61-7,49 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,41-2,36 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₂₁H₁₈ClNO₃: 430,1 (M+H⁺); експеримент: 430,1 (M+H⁺).

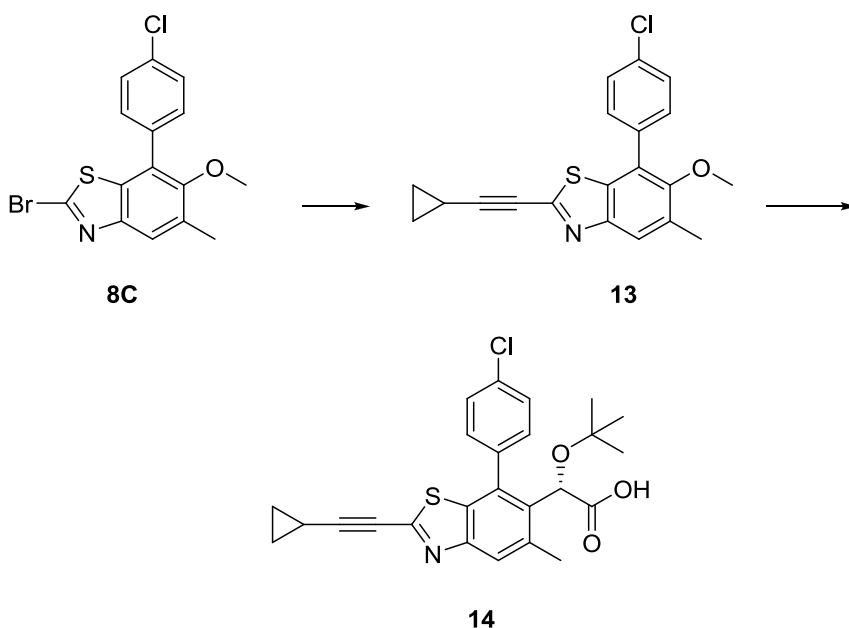
Приклад 7: Одержання сполуки 12.



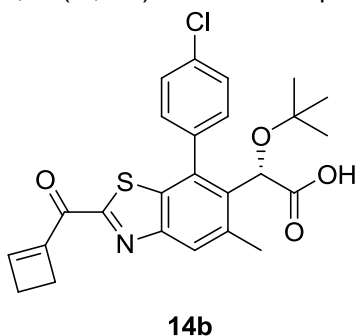
Сполуку 12 синтезували зі сполуки 11 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 8J зі сполуки 8D, описаним у Прикладі 4. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 7,62-7,49 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,27 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₂₁H₁₈ClNO₃: 433,1 (M+H⁺); експеримент: 433,1 (M+H⁺).

Одержання 6-метокси-N, N,5-триметилбензо[d]тіазол-2-аміну (11). У розчин 2-бром-7-(4-хлорфеніл)-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (8С) (135 мг, 0,37 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали диметиламін у ТГФ (2М, 0,46 мл, 0,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували та концентрували. Залишок очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані. РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₁₇H₁₇ClN₂OS: 333,1 (M+H⁺); експеримент: 333,1 (M+H⁺).

Приклад 8: Одержання сполуки 14.



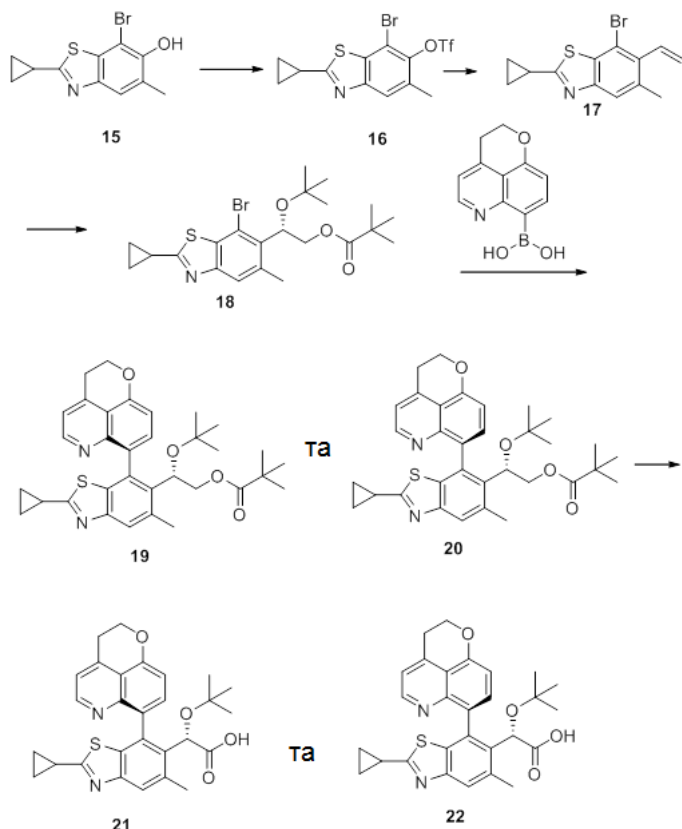
Сполуку 14 синтезували зі сполуки 13 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 8J зі сполуки 8D, описаним у Прикладі 4. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,74 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,03-1,01 (m, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,91-0,88 (m, 2H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 454,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 454,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Сполуку 14b отримували як побічний продукт при синтезі сполуки 14. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,99 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 2,91 (t, $J=3$ Гц, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S}$: 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання 2-(2-циклопропілети́ніл)-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (13). У розчин 2-бром-7-(4-хлорфеніл)-6-метокси-5-метилбензо[d]тіазолу (8C) (188 мг, 0,512 ммоль) у ТГФ (3 мл) додавали етинілциклопропан (0,09 мл, 1,2 ммоль), CuI (10 мг, 0,052 ммоль), Et_3N (0,36 мл, 2,58 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (19 мг, 0,026 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш промивали водою, екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % EtOAc у гексані. РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$: 354,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 354,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9: Одержання (S)-2-трет-бутокси-2-((S)-2-циклопропіл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (21) та (S)-2-трет-бутокси-2-((R)-2-циклопропіл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (22).



Сполуки 21 та 22 отримували зі сполук 19 та 20 за допомогою способу, що застосовувався для перетворення сполуки 5J у сполуку 5L, описаного у Прикладі 1.

Сполука 21: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,77 (d, $J=3$ Гц, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,40 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 3,64 (t, $J=6$ Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H), 0,90 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$: розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука 22: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,66 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=4$ Гц, 1H), 2,52 (s, 1H), 4,66 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,57 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,89 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$: розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання сполуки 19 та сполуки 20.

Стадія 1.

Одержання 7-бром-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (15). Сполуку 15 отримували зі сполуки 6В за допомогою способу, що застосовувався для одержання сполуки 5D зі сполуки 5В, описаного у Прикладі 1. PXMC-IEP $^+$: розрахунок для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNOS}$: 284,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 284,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 2.

Одержання 7-бром-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-ілтрифторметан-сульфонату (16). У розчин 7-бром-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-олу (15) (500 мг, 1,766 ммоль) у ДХМ (8 мл) та 2,6-лутидину (2 мл) при -78°C повільно додавали ангідрид трифторметансульфоїкислоти (0,59 мл, 3,51 ммоль). Залишали суміш повільно нагріватися до 0°C на 2 години. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували ДХМ. Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % EtOAc у гексані. PXMC-IEP $^+$: розрахунок для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{S}_2$: 415,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 415,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 3.

Одержання 7-бром-2-циклопропіл-5-метил-6-вінілбензо[d]тіазолу (17). У розчин 7-бром-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-ілтрифторметансульфонату (16) (410 мг, 0,988 ммоль) у ДМФ (4 мл) додавали трибутилвінілолово (0,43 мл, 1,47 ммоль), LiCl (125 мг, 2,94 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 мг, 0,096 ммоль). Взаємодію у реакційній суміші проводили при 80°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , екстрагували EtOAc . Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та

очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % EtOAc у гексані. PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₁₃H₁₂BrNS: 294,0 (M+H⁺); експеримент: 294,1 (M+H⁺).

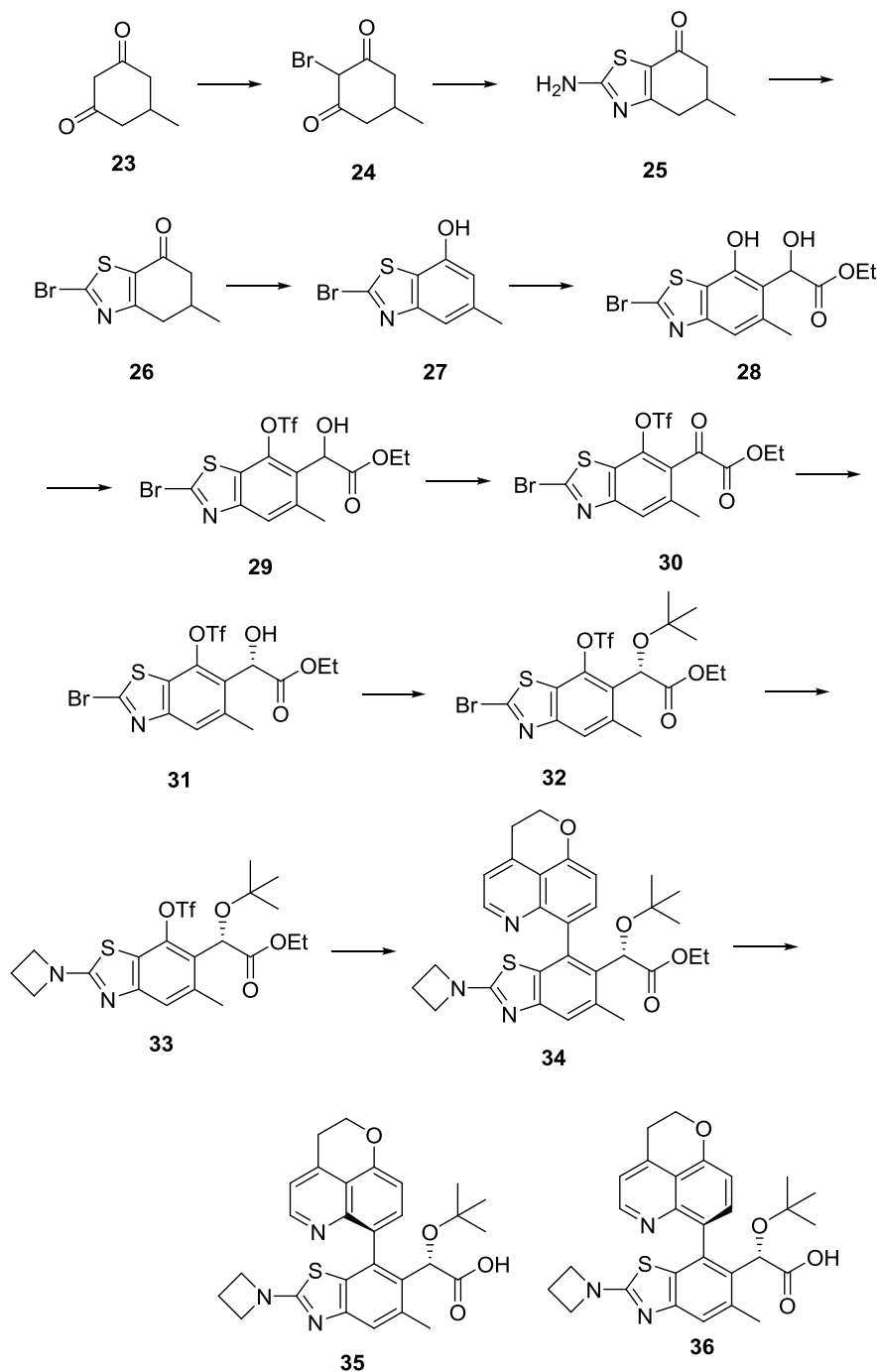
Стадія 4.

5 Одержання (S)-2-(7-бром-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалату (18). Сполуку 18 отримували зі сполуки 17 за допомогою способу, що застосовувався для перетворення сполуки 5G у сполуку 5J, описаного у Прикладі 1. PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₂₂H₃₀BrN₂O₃S: 468,1 (M+H⁺); експеримент: 468,2 (M+H⁺).

Стадія 5.

10 Одержання ізомерів (S)-2-трет-бутоксietил-2-(2-циклопропіл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (19 та 20). У розчин (S)-2-(7-бром-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалату (18) (23 мг, 0,047 ммоль) у ДМА (2 мл) додавали 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонову кислоту (25 мг, 0,099 ммоль), 2н. розчин K₂CO₃ (0,11 мл, 0,22 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (6 мг, 0,005 ммоль). Взаємодію у реакційній суміші проводили при 85 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, 15 промивали насиченим розчином NaHCO₃, екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 % EtOAc у гексані. Два ізомери розділяли та використовували у наступних хімічних реакціях, описаних вище. PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₃₃H₃₈N₂O₄S: 559,2 (M+H⁺); експеримент: 559,1 (M+H⁺).

20 Приклад 10: Одержання (S)-2-((S)-2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietилової кислоти (35) та (S)-2-((R)-2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietилової кислоти (36).



У розчин сполуки 34 (23 мг, 0,043 ммоль) у ТГФ (1 мл) та МеОН (1 мл) додавали розчин NaOH (2М, ~400 мкл). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж 4 годин. рН реакційної суміші доводили до ~5 за допомогою ТФОК, а потім суміш очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ (суміш MeCN/H₂O, що містить 0,1 % ТФОК) з одержанням 6 мг сполуки 35 та 10 мг сполуки 36.

Сполука 35: ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 8,75 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67-4,65 (m, 2H), 4,17 (t, J=7,6 Гц, 4H), 3,59-3,58 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 0,88 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₂₈H₂₉N₃O₄S: 504,2 (M+H⁺); експеримент: 504,0 (M+H⁺).

Сполука 36: ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 8,67 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, J=4,2 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 2H), 4,27 (t, J=7,8 Гц, 4H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,58-2,54 (m, 2H), 0,80 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для C₂₈H₂₉N₃O₄S: 504,2 (M+H⁺); експеримент: 504,1 (M+H⁺).

Одержання (2S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиацетату (34).

Стадія 1.

Одержання 2-бром-5-метилциклогексан-1,3-діону (24). У розчин 5-метил-1,3-циклогександіону (23) (45,4 г, 360 ммоль) у оцтовій кислоті (540 мл) додавали бром (19,4 мл, 378 ммоль) впродовж 5 хвилин. Після 30-хвилинного перемішування (з використанням механічної мішалки) реакційну суміш фільтрували. Тверду речовину залишали у глибокому вакуумі на ніч та використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2.

Одержання 2-аміно-5-метил-5,6-дигідробензо[d]тіазол-7(4H)-ону (25). У розчин сполуки 24 у оцтовій кислоті (540 мл) додавали ацетат натрію (44,3 г, 540 ммоль) та тіосечовину (28,8 г, 378 ммоль). Реакційну суміш перемішували з використанням механічної мішалки при 100 °C впродовж 3 годин. Реакційну суміш частково концентрували у вакуумі. Додавали EtOAc (500 мл). Суміш підлужували з використанням 1M NaOH, розділяли шари. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням 49,3 г сполуки 25, яку використовували без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₈H₁₁N₂OS: 183,1 (M+H⁺); експеримент: 183,1 (M+H⁺).

Стадія 3.

Одержання 2-бром-5-метил-5,6-дигідробензо[d]тіазол-7(4H)-ону (26). У розчин сполуки 25 (53,9 г, 296 ммоль) у MeCN (600 мл) при 0 °C при механічному перемішуванні додавали бромід міді (II) (79,2 г, 355 ммоль), потім трет-бутилнітрит (46,8 мл, 355 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі від 0 °C до кімнатної температури впродовж 2 годин, а потім частково концентрували. Додавали EtOAc (400 мл) та 0,5M розчин HCl. Шари розділяли та органічний шар промивали сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт наносили на ~150 г оксиду кремнію, потім через колонку з оксидом кремнію пропускали 40 % EtOAc/гексан з одержанням 58,3 г сполуки 26. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 3,16 (dd, 1H, J=18, 4 Гц), 2,66 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H, J=16, 12 Гц), 1,19 (d, 3H, J=7 Гц). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₈H₉BrNOS: 245,9 (M+H⁺); експеримент: 246,1 (M+H⁺).

Стадія 4.

Одержання 2-бром-5-метилбензо[d]тіазол-7-олу (27). У розчин сполуки 26 (7,38 г, 30,0 ммоль) у CCl₄ (90 мл) додавали NBS (5,61 г, 31,5 ммоль) та дибензоїлпероксид (727 мг, 3,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °C у герметичній реакційній посудині впродовж приблизно 4 годин. Потім додавали DBU (6,73 мл, 45,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (15 мл). Суміш нагрівали при температурі зворотної конденсації впродовж 30 хвилин, потім додавали 1M розчин HCl. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином. Органічний шар потім сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт наносили на ~30 г оксиду кремнію, потім через колонку з оксидом кремнію пропускали 40 % EtOAc/гексан з одержанням 5,2 г сполуки 27. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OH) δ: 7,25 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₈H₇BrNOS: 243,9 (M+H⁺); експеримент: 244,1 (M+H⁺).

Стадія 5.

Одержання етил-2-(2-бром-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (28). У розчин сполуки 27 (3,90 г, 16,0 ммоль) у CH₂Cl₂ (80 мл) при 0 °C додавали триетиламін (2,45 мл, 16,8 ммоль), потім розчин тетрахлориду титану у CH₂Cl₂ (1,0M, 16,8 мл, 16,8 ммоль). Через 15 хвилин додавали етилглюксалат (50 % у толуолі, 3,49 мл, 17,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, нагріваючи до кімнатної температури. Додавали воду (50 мл) та насичений розчин змішаного тартрату калію-натрію (50 мл). Суміш інтенсивно перемішували впродовж 2 годин. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії з одержанням 2,48 г сполуки 28, також виділяли ~500 мг сполуки 27. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OH) δ: 7,33 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J=7 Гц). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₁₂H₁₃BrNO₄S: 346,0 (M+H⁺); експеримент: 346,1 (M+H⁺).

Стадія 6.

Одержання етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (29). У розчин сполуки 28 (2,42 г, 7,00 ммоль) у CH₂Cl₂ (30 мл) при -78 °C додавали триетиламін (1,02 мл, 7,70 ммоль), потім ангідрид трифторметансульфокислоти (1,24 мл, 7,35 ммоль). Через 15 хвилин додавали насичений NH₄Cl. Шари розділяли. Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії з одержанням 2,17 г сполуки 29. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, J=7 Гц). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₁₃H₁₂BrF₃NO₆S₂: 477,9 (M+H⁺); експеримент: 478,2 (M+H⁺).

Стадія 7.

Одержання етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-оксоацетату (30). У розчин сполуки 29 (9,85 г, 20,6 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл) додавали перйодинан Деса-Мартіна (9,61 г, 22,6 ммоль). Через 30 хвилин додавали воду (75 мл) та насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (75 мл). Суміш інтенсивно перемішували впродовж 30 хвилин. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії з одержанням 8,32 г сполуки 30. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,91 (s, 1H), 4,40 (q, 2H, $J=7$ Гц), 2,49 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, $J=7$ Гц). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$: 475,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 8.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-гідроксиацетату (31). У розчин сполуки 30 (8,30 г, 17,4 ммоль) у толуолі (70 мл) додавали (R)-2-метил-CBS-оксаборолідин (725 мг, 2,61 ммоль). Реакційну суміш потім охолоджували до -35°C та через крапельну лійку додавали розчин катехолборану (свіжоперегнаного) (1M у толуолі, 20,9 мл, 20,9 ммоль) впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвилин, за цей час суміш нагрівалась до -20°C . Додавали 2M розчин Na_2CO_3 (50 мл). Шари розділяли та органічний шар додатково промивали розчином Na_2CO_3 (3 \times 25 мл). Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 31, яка у відповідності з даними аналізу містила сполуку 29. Сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 9.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (32). У розчин сполуки 31 (~17 ммоль) у трет-бутилацетаті (70 мл) додавали перхлорну кислоту (1,23 мл, 20,4 ммоль). Через 3 години додавали воду (50 мл). Шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії (EtOAc /гексан) з одержанням 7,22 г сполуки 32 та 1,58 г сполуки 31. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OH) δ : 7,82 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,08-4,25 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, $J=7$ Гц). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$: 534,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 534,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

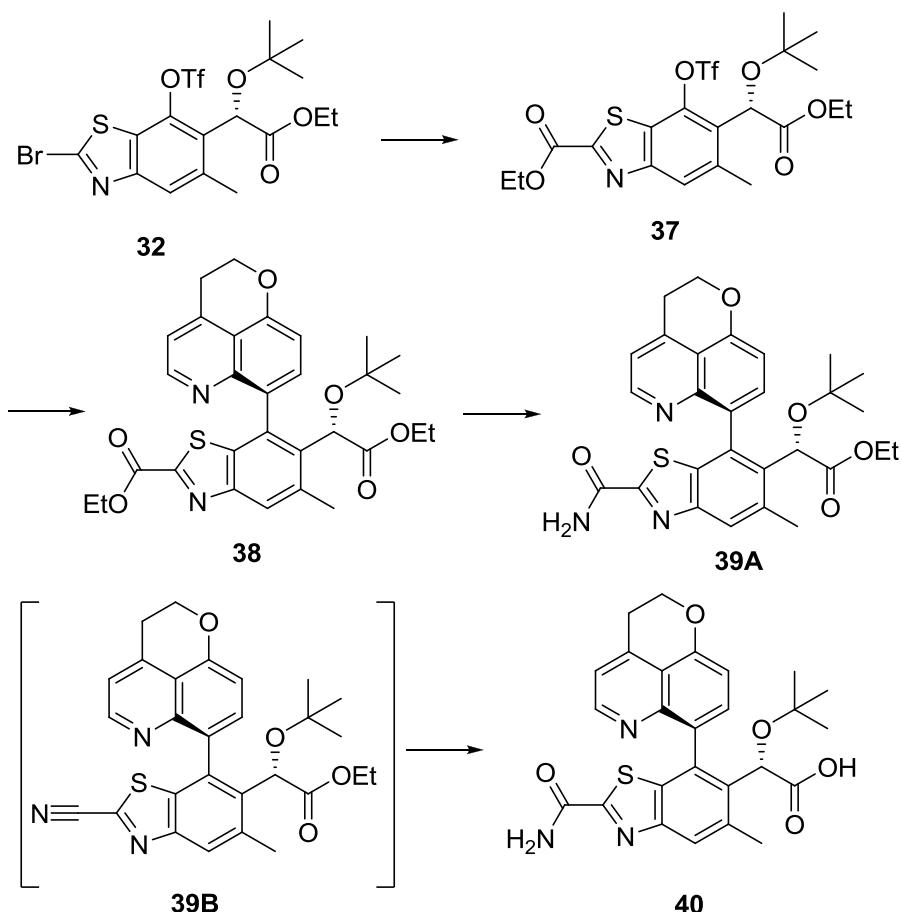
Стадія 10.

Одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (33). У розчин сполуки 32 (50 мг, 0,094 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали азетидин (20 мкл). Реакційну суміш нагрівали при 70°C впродовж 30 хвилин. Додавали насичений розчин NH_4Cl (3 мл) та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії (EtOAc /гексан) з одержанням 38 мг сполуки 33. РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 511,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 511,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 11.

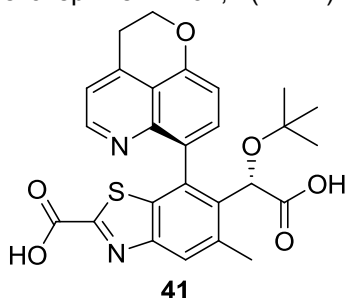
Одержання (2S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (34). У розчин сполуки 33 (38 мг, 0,075 ммоль) у свіжоперегнаному ДМЕ (1 мл) додавали гідрохлорид 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонової кислоти (24 мг, 0,097 ммоль), адукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]-паладію (II) та метил-трет-бутилового ефіру [SPhos Palladacycle] (5 мг, 0,0075 ммоль) та фторид цезію (46 мг, 0,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 110°C впродовж 45 хвилин. Додавали насичений розчин NaHCO_3 (3 мл) та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії (EtOAc /гексан) з одержанням 21 мг сполуки 34. РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 532,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 532,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 11: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-((S)-2-карбамоїл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (40).



Сполуку 40 отримували зі сполуки 39. У розчин сполуки 39A (200 мг) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали триетиламін (2 мл) та ангідрид трифтороцтової кислоти (100 мкл). Через 3 години додавали насичений розчин NH_4Cl . Шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Додавали розчин ТГФ та MeOH (1:1, 5 мл), потім розчин NaOH (2M, 200 мкл). Реакційну суміш перемішували при 45 °С впродовж 6 годин. Суміш підкисляли з використанням 1M HCl. Неочищену суміш очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ з одержанням 10,8 мг сполуки 40.

Сполука 40. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,79 (d, $J=5,2$ Гц, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,87 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,74-4,72 (m, 2H); 3,68 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 2,80 (s, 3H); 0,93 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 492,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 492,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Сполука 41 являла собою побічний продукт при одержанні сполуки 40.

РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 493,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 493,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-карбамоїл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (39).

Стадія 1.

Одержання (S)-етил-6-(1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-2-карбоксилату (37). У розчин (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксид-ацетату (32) (1,07 г, 2,00 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали трибутил(1-етоксид-вініл)станан (867 мг, 2,40 ммоль), йодид міді (38 мг, 0,20 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 мг, 0,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при

45 °C впродовж 2,5 годин. Додавали насичений розчин NH_4Cl та EtOAc . Шари розділяли та водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Додавали метанол та CH_2Cl_2 (1:1, 20 мл). Суміш охолоджували до -78 °C та через розчин впродовж 15 хвилин продували озон (O_3) до появи синьо-зеленого кольору реакційної суміші. Додавали диметилсульфід (1 мл) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 20 хвилин. Суміш концентрували у вакуумі та очищали шляхом колонкової хроматографії (EtOAc /гексан) з одержанням 811 мг сполуки 37. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,56 (q, J=7 Гц, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,49 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,16 (t, J=7 Гц, 3H).

10 Стадія 2.

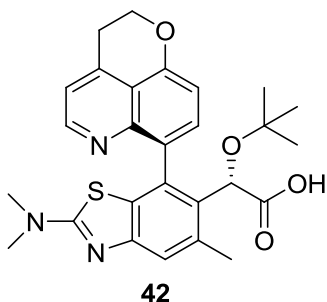
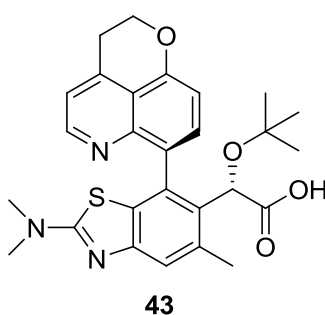
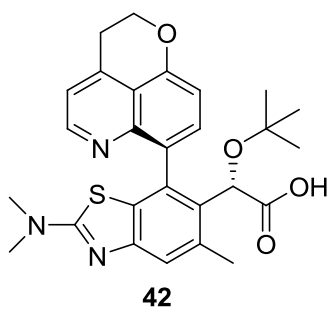
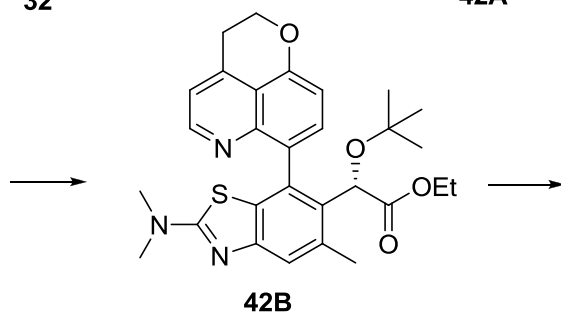
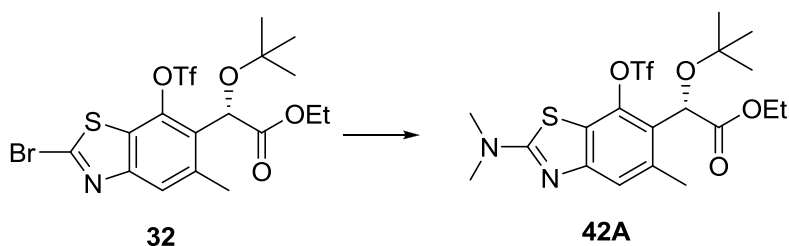
Одержання (S)-етил-6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-карбоксилату (38). У розчин сполуки 37 (807 мг, 1,53 ммоль) та CsF (1,02 г, 6,73 ммоль) у перегнаному диметоксиетані (15 мл) додавали 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонову кислоту (сіль HCl , 770 мг, 3,06 ммоль) та адукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2",6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]паладію (II) та метил-трет-бутилового ефіру, [SPhos Palladacycle] (206 мг, 0,31 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 110 °C у герметичній пробірці впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ та додавали насичений розчин NaHCO_3 . Шари розділяли та водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії (з градієнтом від EtOAc , що містить 5 % MeOH , до гексану) з одержанням 224 мг сполуки 38 та 348 мг небажаного атропізомеру. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3): δ 8,54 (d, J=4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, J=8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,41 (q, J=7 Гц, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,36 (t, J=7 Гц, 3H), 1,00 (t, J=7 Гц, 3H), 0,90 (s, 9H).

25 Стадія 3.

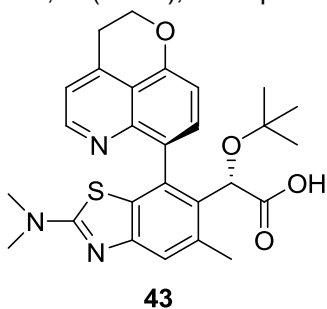
Одержання (S)-3-етил-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-карбамоїл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (39). У розчин сполуки 38 (224 мг) у MeOH (5 мл) додавали NH_4OH (500 мкл). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 годин, а потім концентрували у вакуумі з одержанням 220 мг сполуки 39. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 520,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 520,1, 493,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 12: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(диметиламіно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (42) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(диметиламіно)-5-метил-бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (43).

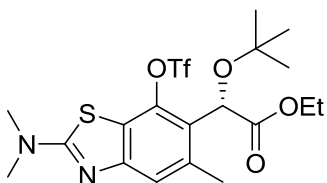
35 Сполуки 42 та 43 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що диметиламін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.



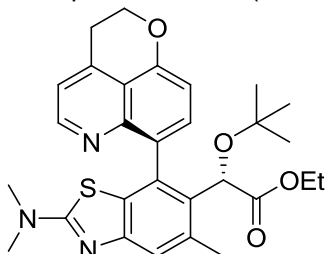
5 Сполука 42: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,76 (d, $J=4,8$ Гц, 1H); 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,73 (d, $J=5,2$ Гц, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,35 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 5,14 (s, 1H); 4,67 (m, 2H); 3,61 (t, $J=5,8$ Гц, 2H); 3,13 (s, 6H); 2,66 (s, 3H); 0,89 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 492,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 492,00, 493,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).



10 Сполука 43: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,67 – 4,55 (m, 2H), 3,21 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 0,81 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 492,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 491,98, 492,96 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**42A**

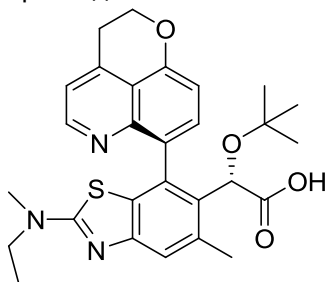
Сполука 42A: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₉H₂₅F₃N₂O₆S₂: 499,1 (M+H⁺); експеримент: 499,0 (M+H⁺).

**42B**

5 Сполука 42B: ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 8,75 (d, J=1,8 Гц, 1H); 7,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,54 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 1,25-1,27 (m, 3H), 0,88 (s, 9H). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₉H₃₃N₃O₄S: 520,2 (M+H⁺); експеримент: 520,0 (M+H⁺).

10 Приклад 13: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(етил(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (44).

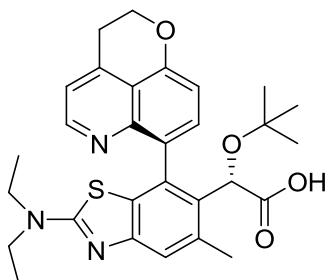
Сполуку 44 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що метилетиламін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**44**

15 Сполука 44: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,67 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,59 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,52 (dd, J=14,3, 7,1 Гц, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,90 (s, 9H). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₃₁N₃O₄S: 506,21 (M+H⁺); експеримент: 506,05, 507,00 (M+H⁺).

20 Приклад 14: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-(діетиламіно)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (45).

Сполуку 45 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що діетиламін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

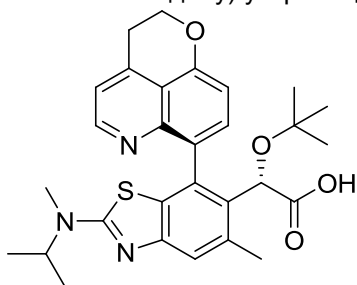
**45**

25

Сполука 45: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 1,95 (s, 4H), 1,29 (d, $J=5,9$ Гц, 6H), 0,90 (s, 8H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 520,23 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 520,05, 521,13 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Приклад 15: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(ізопропіл(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (46) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(ізопропіл(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (47).

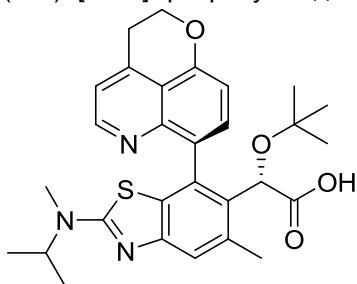
10 Сполуки 46 та 47 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що N-метил-N-ізопропіламін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.



46

Сполука 46: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,76 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,67 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,23 – 4,06 (m, 1H), 3,59 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,23 (t, $J=6,5$ Гц, 6H), 0,89 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 520,23 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 519,95, 521,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



47

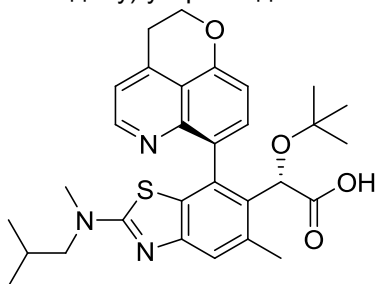
Сполука 47: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,08 (s, 5H), 2,62 (s, 4H), 1,26 (d, $J=6,1$ Гц, 6H), 0,80 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 520,23 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 520,05, 521,08 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Приклад 16а: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(ізобутил(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (48) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(ізобутил(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (49).

25

Сполуки 48 та 49 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що N-метил-N-ізобутиламін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

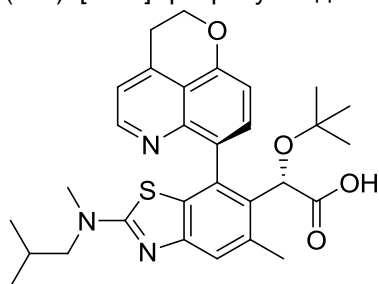


48

Сполука 48: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,77 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,68 (dd, $J=9,9$, 6,0 Гц, 2H), 3,60 (t,

30

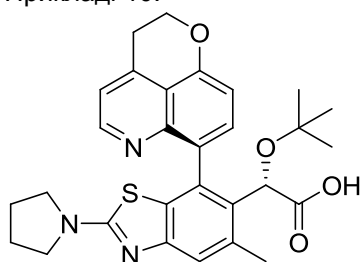
$J=6,0$ Гц, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,89-0,87 (m, 15H). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₀H₃₆N₃O₄S: 534,24 (M+H⁺); експеримент: 533,9 (M+H⁺).

**49**

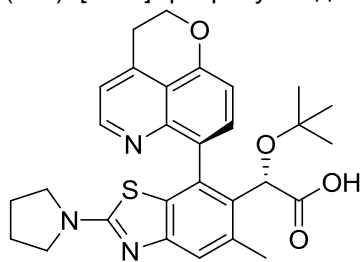
5 Сполука 49: ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ 8,69 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,62 (m, Гц, 2H), 3,50 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,83 (s, 9H). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₀H₃₆N₃O₄S: 534,24 (M+H⁺); експеримент: 534,04, 535,05 (M+H⁺).

10 Приклад 16b: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(піролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (50) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(піролідин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (51).

Сполуки 50 та 51 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що піролідин застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**50**

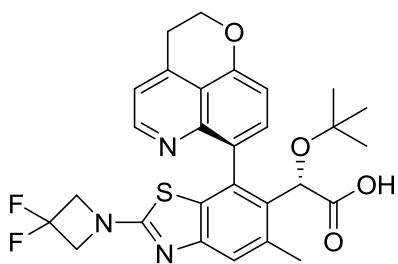
15 Сполука 50: ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ 8,76 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 9,03 – 0,64 (m, 79H), 4,70 – 4,60 (m, 2H), 3,56 (dd, J=13,8, 7,7 Гц, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,10 (t, J=6,7 Гц, 4H), 0,89 (s, 10H). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₉H₃₂N₃O₄S: 518,21 (M+H⁺); експеримент: 517,99, 518,97(M+H⁺).

**51**

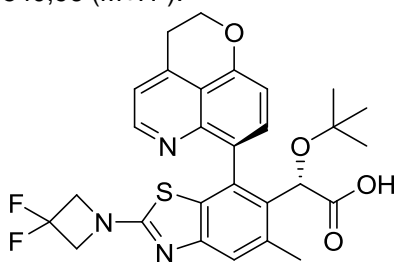
20 Сполука 51: ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ 8,67 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68 – 4,50 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,14 (t, J=6,3 Гц, 4H), 0,79 (s, 9H). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₉H₃₂N₃O₄S: 518,21 (M+H⁺); експеримент: 518,07, 519,07 (M+H⁺).

25 Приклад 17: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (52) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (53).

30 Сполуки 52 та 53 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що 2,2-дифторазетидин застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**52**

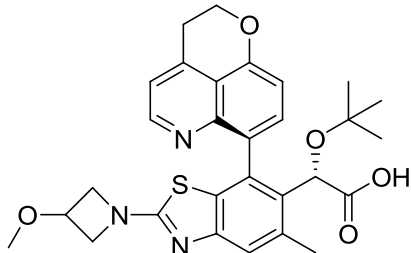
Сполука 52: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,80 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 2H), 4,56 – 4,43 (m, 4H), 3,65 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ -77,88 (s). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 540,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 539,96, 540,96 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**53**

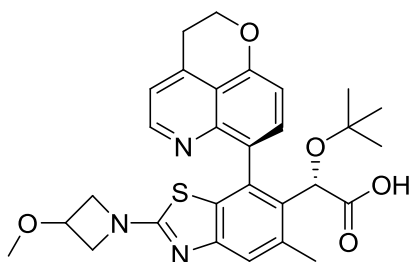
Сполука 53: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,71 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 2H), 4,56 – 4,42 (m, 4H), 3,58 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 540,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 539,98, 541,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 18: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(3-метоксизетидин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (54) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(3-метоксизетидин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (55).

Сполуки 54 та 55 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що 2-метоксизетидин застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**54**

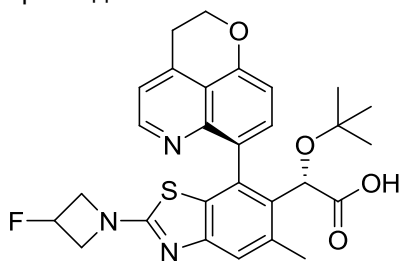
Сполука 54: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,78 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,73 – 4,64 (m, 2H), 4,41 (ddd, $J=9,9, 6,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,31 (td, $J=7,7, 1,0$ Гц, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,62 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,68 (s, 4H), 0,91 (s, 11H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 534,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 533,95, 534,97 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**55**

Сполука 55: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,66 – 4,56 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,38 – 4,32 (m, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 3,49 (t, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,82 (s, 10H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 534,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 534,03, 535,08 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 19: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(3-фторазетидин-1-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (56).

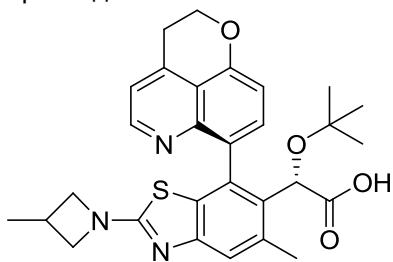
Сполуку 56 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що 2-фторазетидин застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**56**

Сполука 56: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,79 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,58 – 5,38 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,70 (td, $J=5,9$, 3,1 Гц, 2H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,63 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 522,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 521,97, 523,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 20a: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(3-метилазетидин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (57).

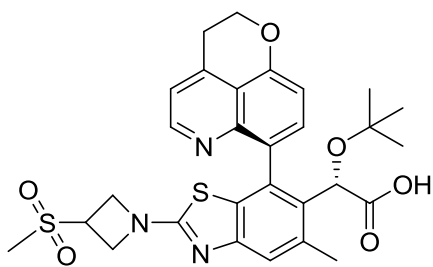
Сполуку 57 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що 2-метилазетидин застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**57**

Сполука 57: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,92 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,35 (d, $J=5,6$ Гц, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 518,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 518,09, 519,12 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 20b: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(3-(метилсульфоніл)азетидин-1-іл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (58).

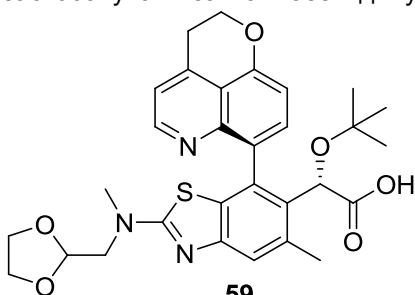
Сполуку 58 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що 2-метилсульфонілазетидин застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**58**

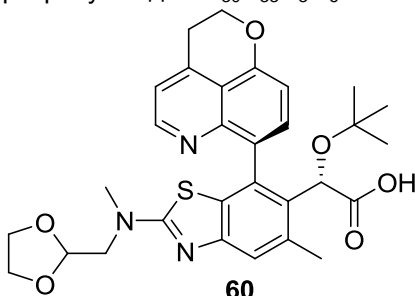
Сполука 58: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,89 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,72 (dd, $J=9,0, 6,2$ Гц, 2H), 4,59 – 4,35 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 582,17 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 581,95, 583,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 21: Одержання (S)-2-((S)-2-(((1,3-діоксолан-2-іл)метил)(метил)аміно)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (59) та (S)-2-((R)-2-(((1,3-діоксолан-2-іл)метил)(метил)аміно)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (60).

Сполуки 59 та 60 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що 1-(1,3-діоксолан-2-іл)-N-метилметанамін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.

**59**

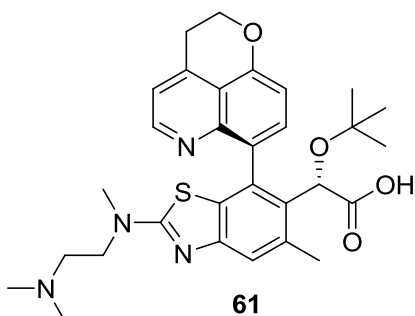
Сполука 59: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,81 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 564,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 564,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**60**

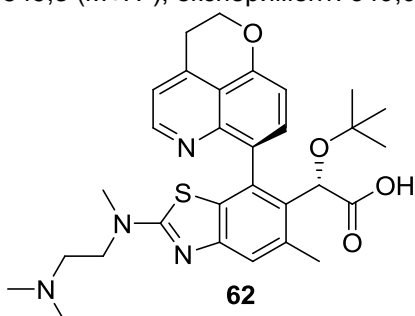
Сполука 60: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,70 (d, $J=6$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,85 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 564,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 564,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 22: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (61) та (S)-2-трет-бутоксі-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (62).

Сполуки 61 та 62 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що N1,N1,N2-триметилетан-1,2-діамін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.



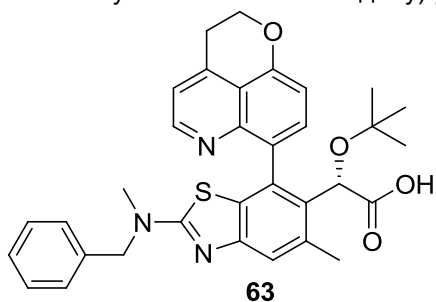
Сполука 61: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,78 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,63 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 549,3 (M+H $^+$); експеримент: 549,0 (M+H $^+$).



Сполука 62: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,71 (d, $J=6$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8$ Гц), 7,70 (d, $J=6$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,59 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 549,3 (M+H $^+$); експеримент: 549,0 (M+H $^+$).

Приклад 23: Одержання (2S)-2-(2-(бензил(метил)аміно)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (63).

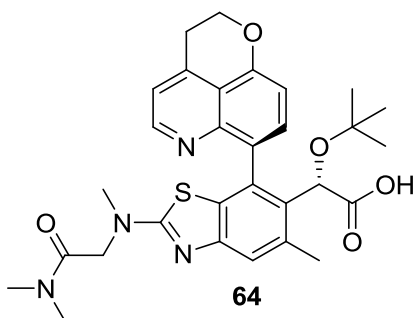
Сполука 63 получали у вигляді суміші атропізомерів зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що N-метил-N-бензиламін застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.



Сполука 63: PXMC-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 568,2 (M+H $^+$); експеримент: 568,1 (M+H $^+$).

Приклад 24: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-((2-(диметиламіно)-2-оксоетил)(метил)аміно)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (64).

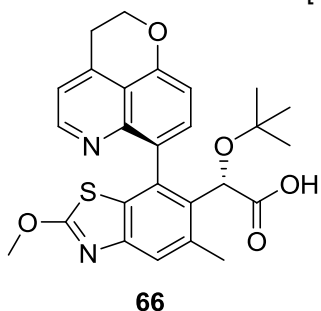
Сполуку 64 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 35 (за виключенням того, що N, N-диметил-2-(метиламіно)ацетамід застосовували замість азетидину) у Прикладі 10.



Сполука 64: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,72 (d, $J=6$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=8$ Гц), 7,70 (d, $J=6$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,58 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 563,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 563,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

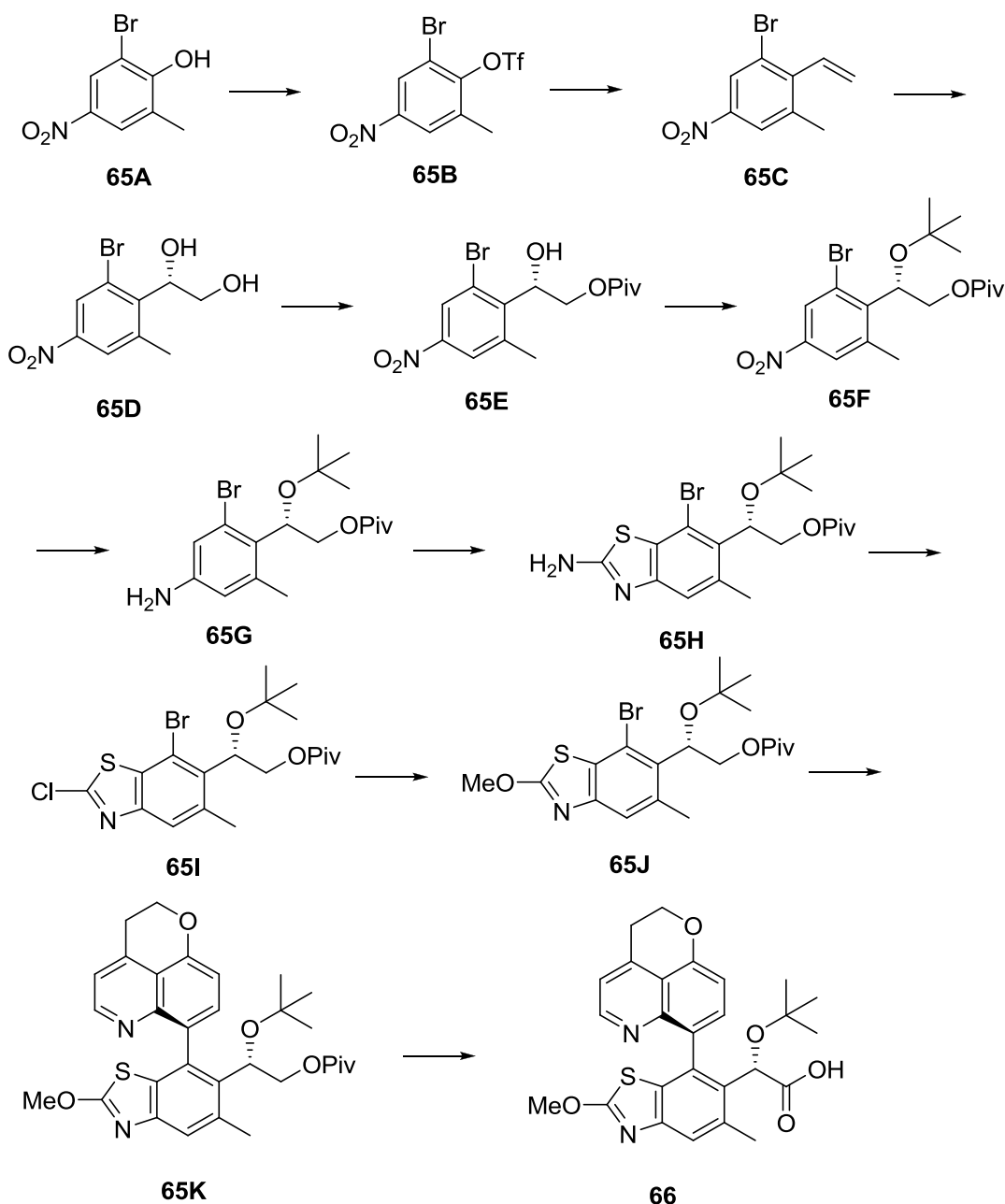
5

Приклад 25: Одержання (S)-2-трет-бутоксис-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (66).



Сполука 66: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,63 (d, $J=4,4$ Гц, 1H); 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,38 (d, $J=4,8$ Гц, 1H); 7,14 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,58-4,53 (m, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,39 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 2,61 (s, 3H); 0,87 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 479,16 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 479,00, 480,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10



Стадія 1.

Одержання 2-бром-6-метил-4-нітрофенілтрифторметансульфонату (65B). У розчин 2-бром-6-метил-4-нітрофенолу (65A) (58,0 г, 250 ммоль) у CH_2Cl_2 (500 мл) при -70°C додавали триетиламін (45,3 мл, 325 ммоль), потім ангідрид трифторметансульфоїкислоти (46,3 мл, 275 ммоль). Через 20 хвилин додавали розчин HCl (0,5M, 500 мл). Шари розділяли. Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену маслянисту рідину наносили у колонку з SiO_2 та цілком та промивали 10 % EtOAc у гексані з одержанням 90 г сполуки 65B. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,40 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,58 (s, 3H).

Стадія 2.

Одержання 1-бром-3-метил-5-нітро-2-вінілбензолу (65C): Проводили взаємодію у реакційній суміші 2-бром-6-метил-4-нітрофенілтрифторметансульфонату (65B) (10,1 г, 27,7 ммоль), трибутилвінілолова (8,18 мл, 27,7 ммоль), LiCl (1,4 г, 33,2 ммоль), PdCl_2dppf (607 мг, 0,83 ммоль) у ДМФА (50 мл) при 70°C впродовж 3 годин. Потім додавали 2н. NaOH та перемішували при 70°C впродовж 5 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, промивали нас. NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані, з одержанням 65C (1,9 г, 30 %). ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,30 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=1$ Гц, 1H), 6,71-6,64 (dd, $J=18, 12$ Гц, 1H), 5,77-5,74 (d, $J=12$ Гц, 1H), 5,51-5,46 (d, $J=18$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

Стадія 3.

Одержання (S)-1-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)етан-1,2-діолу (65D): Реакційну суміш, що містить 1-бром-3-метил-5-нітро-2-вінілбензол (65C) (12,3 г, 50,83 ммоль), AD-mix α (71 г), MeSO_2NH_2 (4,8 г, 50,8 ммоль) у суміші трет-бутиловий спирт/ H_2O (1:1) (200 мл), перемішували при 0 °C впродовж 3 днів. Для гасіння реакції додавали Na_2SO_3 (~6 г), перемішували при КТ впродовж 40 хвилин. Реакційну суміш промивали водою, екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані, з одержанням 6,96 г 65D, також виділяли 2,3 г 65C. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,25 (d, J=2 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2 Гц, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,93 (dd, J=11, 9 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=11, 4 Гц), 2,66 (s, 3H).

Стадія 4.

Одержання (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-гідроксиетил-півалату (65E): У суспензію (S)-1-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)етан-1,2-діолу (65D) (6,96 г, 25,22 ммоль) у ДХМ (100 мл) додавали піридин (5 мл) при 0 °C. У розчин повільно при 0 °C додавали півалоїлхлорид (PivCl). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 5 хвилин, потім нагрівали до КТ та перемішували при КТ впродовж 5 годин. Реакційну суміш промивали нас. NaHCO_3 , екстрагували ДХМ, сушили над MgSO_4 , фільтрували, очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % EtOAc у гексані, з одержанням 9,13 г 65E. Продукт використовували далі без проведення повної характеристики.

Стадія 5.

Одержання (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-трет-бутоксietил-півалату (65F): У розчин (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-гідроксиетил-півалату (65E) у трет-бутилацетаті при 0 °C повільно додавали HClO_4 (перхлорну кислоту) (5,45 мл), перемішували при 0 °C впродовж 5 хвилин, потім реакційну суміш нагрівали до КТ та перемішували впродовж 3 годин. Суміш розводили EtOAc , промивали нас. NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані, з одержанням 65F (9 г, 85 %). ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,23 (d, J=1 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,154 (s, 9H), 1,151 (s, 9H).

Стадія 6.

Одержання (S)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалату (65H): У розчин (S)-2-(2-бром-6-метил-4-нітрофеніл)-2-трет-бутоксietил-півалату (9 г, 21,63 ммоль) у EtOH (50 мл) та EtOAc (50 мл) додавали Pt/C (1,5 г), до реакційної посудини приєднували балон з H_2 . Через 3 години додавали ще Pt/C (500 мг). Потім реакційну суміш перемішували при КТ впродовж ще 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, концентрували з одержанням продукту, (S)-2-(4-аміно-2-бром-6-метилфеніл)-2-трет-бутоксietил-півалату (65G), який використовували на наступній стадії без очищення. У розчин (S)-2-(4-аміно-2-бром-6-метилфеніл)-2-трет-бутоксietил-півалату (65G) (21,63 ммоль) у HOAc/TGF (80 мл, 1:1) додавали KSCN при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 0,5 години. Потім повільно додавали Br_2 , взаємодію проводили при 0 °C. Реакцію гасили шляхом додавання нас. NaHSO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % EtOAc у гексані, з одержанням 65H (2,3 г, 24 % за 2 стадії). ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,15 (s, 1H), 5,51 (t, J=7 Гц, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,10 (s, 9H). PXM-C-IEP^+ : розрахунок для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$: 443,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 443,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 7.

Одержання (S)-2-(7-бром-2-хлор-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалату (65I): Проводили взаємодію реакційної суміші, що містить (S)-2-(2-аміно-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалат (65H) (100 мг, 0,226 ммоль), трет-бутилнітрит (32 мкл, 0,271 ммоль), CuCl_2 (36 мг, 0,271 ммоль) у ацетонітрилі (1,5 мл), при КТ. Реакційну суміш розводили EtOAc , промивали водою, екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % EtOAc у гексані, з одержанням 65I (90 мг, 86 %). PXM-C-IEP^+ : розрахунок для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClBrNO}_3\text{S}$: 462,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 462,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 8.

Одержання (S)-2-(7-бром-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалату (65J): Реакційну суміш, що містить (S)-2-(7-бром-2-хлор-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалат (65I) (90 мг, 0,195 ммоль), NaOMe у MeOH (25 мас. %, 66 мкл) у MeOH (3 мл), нагрівали при 50 °C впродовж 20 хвилин у герметичній пробірці для мікрохвильового реактору. Реакційну суміш промивали нас. NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , сушили над MgSO_4 ,

фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані, з одержанням 65J (70 мг, 79 %). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₂₀H₂₈BrNO₄S: 458,1 (M+H⁺); експеримент: 458,1 (M+H⁺).

Стадія 9.

- 5 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (65K): Реакційну суміш, що містить (S)-2-(7-бром-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксидетил-півалат (65J) (70 мг, 0,153 ммоль), гідрохлорид 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонової кислоти (58 мг, 0,23 ммоль), 2н. K₂CO₃ (380 мкл), Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 0,015 ммоль) у ДМЕ (3 мл), нагрівали при 90 °C впродовж
- 10 ночі. Реакційну суміш промивали нас. NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані, з одержанням 65K. PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₃₁H₃₆N₂O₅S: 549,2 (M+H⁺); експеримент: 549,0 (M+H⁺).

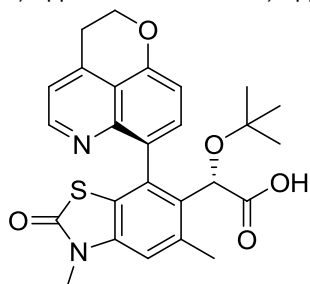
Стадія 10.

- 15 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу: Суміш (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (65K) (20 мг, 0,036 ммоль), 2н. NaOH (360 мкл) у ТГФ/MeOH (1:1, 2 мл) перемішували при 40 °C впродовж ночі. Реакційну суміш потім промивали нас. NaHCO₃, екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували,
- 20 концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані, з одержанням продукту (11 мг). PXMC-IEP⁺: розрахунок для C₂₆H₂₈N₂O₄S: 465,2 (M+H⁺); експеримент: 465,7 (M+H⁺).

Стадія 11.

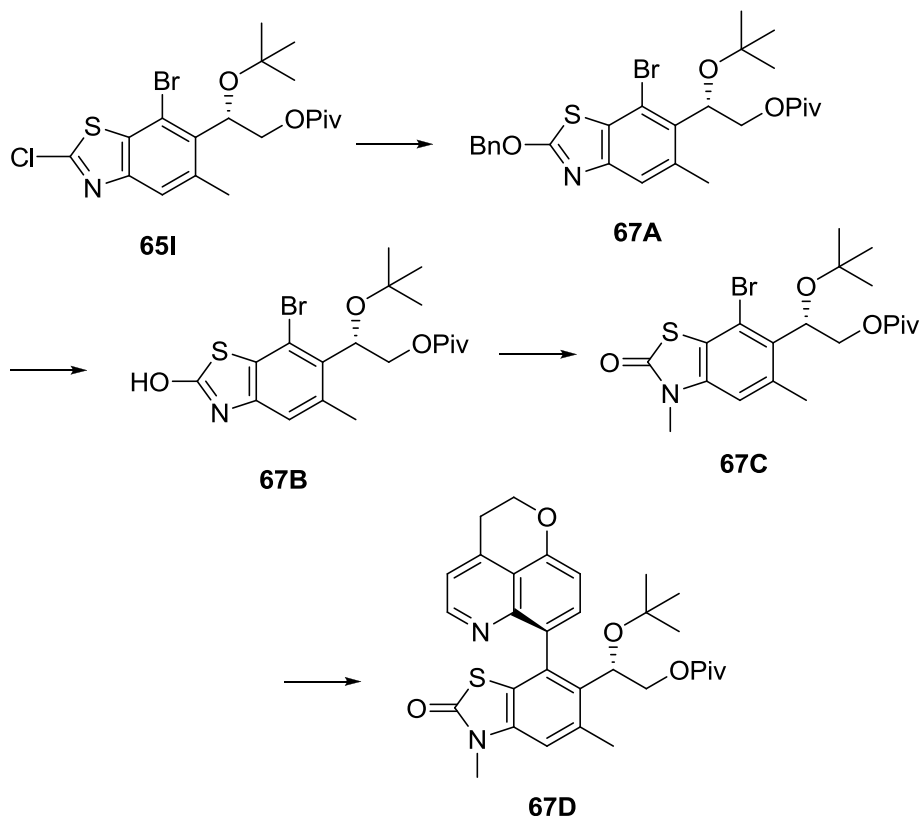
- 25 Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (66): У розчин (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-метокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етанолу (11 мг, 0,024 ммоль) у вологому ацетонітрилі (0,75 об. % H₂O) додавали маточний розчин H₆IO₅/CrO₃ (0,439 ммоль, 500 мкл) при 0 °C. Після завершення реакції гасили шляхом додавання 1,5М K₂HPO₄, екстрагували EtOAc, органічну фазу промивали сумішшю NaHSO₃/сольовий розчин (1:1), сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем,
- 30 елюючи 20-80 % EtOAc у гексані, з одержанням 66 (3,1 мг). ¹H ЯМР: 400 МГц, (CD₃OD) δ: 8,63 (d, J=4,4 Гц, 1H); 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,38 (d, J=4,8 Гц, 1H); 7,14 (d, J=7,6 Гц, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,58-4,53 (m, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,39 (t, J=6,0 Гц, 2H); 2,61 (s, 3H); 0,87 (s, 9H) ppm. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₆H₂₇N₂O₅S: 479,16 (M+H⁺); експеримент: 479,00,
- 35 480,02 (M+H⁺).

Приклад 26: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (68).



68

- 40 Сполука 68: ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J=4,0 Гц, 1H); 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,29 (d, J=4,0 Гц, 1H); 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H); 6,97 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,59 (dd, J₁=5,2 Гц, J₂=9,6 Гц, 2H); 3,44 (s, 3H); 3,39 (t, J=5,6 Гц, 2H); 2,64 (2, 3H); 0,90 (s, 9H). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₆H₂₇N₂O₅S: 479,16 (M+H⁺); експеримент: 479,04, 480,06 (M+H⁺).



Стадія 1.

Одержання (S)-2-(2-(бензилокси)-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-
 півалату (67A): В BnOH додавали NaH (415 мг, 10,38 ммоль), перемішували при КТ впродовж
 0,5 години. Розчин NaOBn переносили у колбу, що містить (S)-2-(7-бром-2-хлор-5-
 метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалат (65I) (1,6 г, 3,46 ммоль). Реакційну суміш
 нагрівали при 60 °C впродовж 45 хвилин. Реакційну суміш промивали нас. NaHCO₃,
 екстрагували EtOAc, органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили MgSO₄,
 фільтрували, концентрували, відганяли основну частину NaOH. Залишок очищали на колонці з
 силікагелем, елюючи 0-50 % EtOAc у гексані. ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 7,52-7,24 (m,
 6H), 5,58 (s, 2H), 5,57-5,45 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,07 (s, 18H).

Стадія 2.

Одержання (S)-2-(7-бром-2-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-
 півалату (67B): Суміш (S)-2-(2-(бензилокси)-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-
 бутоксиетил-півалату (67A), Pd/C (800 мг) у суміші EtOAc/EtOH (10 мл, 1:1) поміщали у колбу,
 з'єднану з балоном з H₂, та перемішували при КТ впродовж 1 години. Реакційну суміш
 фільтрували через целіт, концентрували, очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-50 %
 EtOAc у гексані, з одержанням 67B (850 мг). ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 8,99 (s, 1H), 6,88 (s,
 1H), 5,45 (t, J=7 Гц), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,13 (s, 18H).

Стадія 3.

Одержання (S)-2-(7-бром-3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-
 бутоксиетил-півалату (67C): У розчин (S)-2-(7-бром-2-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-
 трет-бутоксietил-півалату (67B) (40 мг, 0,090 ммоль) у ТГФ (1 мл) повільно додавали KOtBu
 (0,14 мл, 0,135 ммоль, 1M у ТГФ) при -78 °C. Через 15 хвилин додавали MeI (8,5 мкл, 0,135
 ммоль) при -78 °C та перемішували при -78 °C впродовж 15 хвилин. Потім проводили взаємодію
 у реакційній суміші при КТ впродовж 3 годин. Реакційну суміш промивали нас. NaHCO₃,
 екстрагували EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з
 силікагелем, елюючи 0-40 % EtOAc у гексані, з одержанням 67C (30 мг, 73 %). ¹H ЯМР: 400
 МГц, (CDCl₃) δ: 6,79 (s, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,40 (s, 3H),
 2,66 (s, 3H), 1,46 (s, 18H).

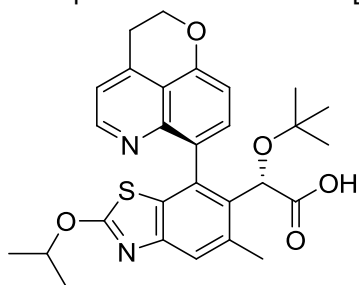
Стадія 4.

Одержання (S)-2-трет-бутоксietил-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-3,5-диметил-
 2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (67D): Реакційну суміш, що містить (S)-2-(7-
 бром-3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксietил-півалат (67C) (20

мг, 0,044 ммоль), гідрохлорид 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонової кислоти (16,5 мг, 0,066 ммоль), 2н. K_2CO_3 (0,12 мл, 0,22 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (5,0 мг, 0,0044 ммоль) у ДМЕ (1 мл), нагрівали при 120 °С у герметичній пробірці для мікрохвильового реактору впродовж 3 годин. Реакційну суміш промивали нас. $NaHCO_3$, екстрагували $EtOAc$, органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-60 % $EtOAc$ у гексані, з одержанням продукту (15 мг, 62 %). $PXMC-IEP^+$: розрахунок для $C_{31}H_{36}N_2O_5S$: 549,2 ($M+H^+$); експеримент: 549,0 ($M+H^+$).

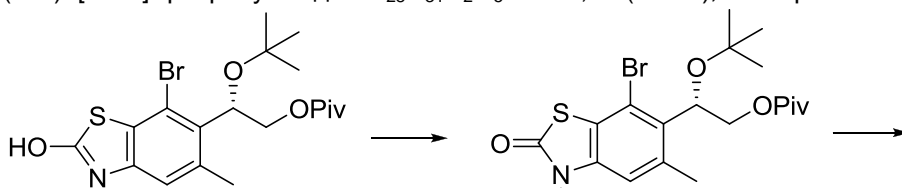
Решта стадій синтезу сполуки 68 аналогічна способу одержання сполуки 66 зі сполуки 65K у Прикладі 25.

Приклад 27: Одержання (S)-2-трет-бутоксипі-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-ізопропокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (70).



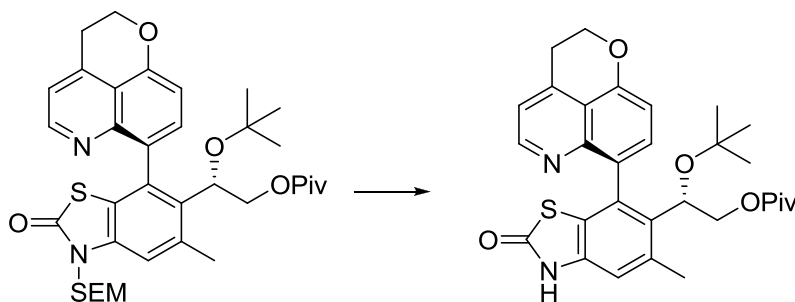
70

Сполука 70: 1H ЯМР: 400 МГц, ($CDCl_3$) δ : 8,60 (d, $J=4,8$ Гц, 1H); 7,76 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,28-7,26 (m, 1H); 7,15 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 5,37-5,30 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,61-4,57 (m, 2H); 3,39 (t, $J=6,2$ Гц, 2H); 2,64 (s, 3H); 1,39 (dd, $J_1=6,4$ Гц, $J_2=14$ Гц, 6H); 0,91 (s, 9H). $PXMC-IEP^+$ (m/z): $[M+H]^+$ розрахунок для $C_{28}H_{31}N_2O_5S$: 507,19 ($M+H^+$); експеримент: 507,01, 508,07 ($M+H^+$).



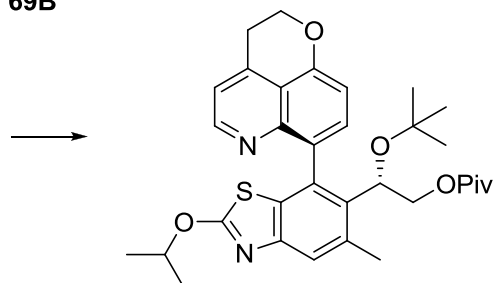
67B

69A



69B

69C



69D

Стадія 1.

Одержання (S)-2-(7-бром-5-метил-2-оксо-3-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксипі-2-ізопропокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (69A): Отримували аналогічно способу

одержання (S)-2-(7-бром-3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксипівалату (67C) у Прикладі 26 зі сполуки 67B із застосуванням 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлориду (SEMCl) замість метилйодиду. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,05 (s, 1H); 5,53-5,49 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,66 (t, J=8 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,19 (s, 18H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадія 2.

Одержання (S)-2-трет-бутоксипівалату-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (69B): Отримували аналогічно способу одержання сполуки 67D з 67C у Прикладі 26. PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$: 665,3 (M+H⁺); експеримент: 664,9 (M+H⁺).

Стадія 3.

Одержання (S)-2-трет-бутоксипівалату-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (69C): Реакційну суміш, що містить (S)-2-трет-бутоксипівалату-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалат (69B) (250 мг, 0,376 ммоль), TBAF (1M у ТГФ, 1,1 мл, 1,1 ммоль) у ДМЕ, нагрівали при 120 °C у герметичній пробірці для мікрохвильового реактору впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, промивали нас. NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-100 % EtOAc у гексані, з одержанням 69C (30 мг, 15 %). PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 535,2 (M+H⁺); експеримент: 535,0 (M+H⁺).

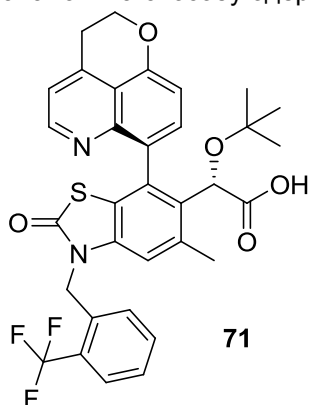
Стадія 4.

Одержання (S)-2-трет-бутоксипівалату-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-ізопропокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалату (69D): Реакційну суміш, що містить (S)-2-трет-бутоксипівалату-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)етил-півалат (69C) (30 мг, 0,056 ммоль), Ag_2CO_3 (50 мас. %, нанесений на целіт, 310 мг, 0,56 ммоль), ізопропілбромід (160 мкл, 1,68 ммоль) у суміші бензол/ДМЕ (1:1, 2 мл), нагрівали при 70 °C впродовж ночі. Реакційну суміш промивали водою, екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-60 % EtOAc у гексані, з одержанням продукту (15 мг, 46 %). PXMC-IEP⁺: розрахунок для $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 577,3 (M+H⁺); експеримент: 577,0 (M+H⁺).

Решта стадій синтезу сполуки 70 аналогічна способу одержання сполуки 66 зі сполуки 65K у Прикладі 25.

Приклад 28: Одержання (S)-2-трет-бутоксипівалату-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (71).

Сполуку 71 отримували зі сполуки 69C згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 67C (за виключенням того, що 1-(бромметил)-2-(трифторметил)бензол застосовували замість метилйодиду) у Прикладі 26, а решта стадій синтезу сполуки 71 аналогічна способу одержання сполуки 66 зі сполуки 65K у Прикладі 25.

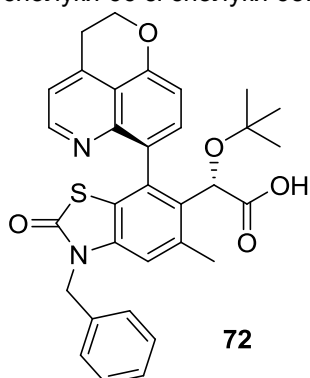


Сполука 71: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,72 (s, 1H); 7,76-7,73 (m, 2H); 7,50 (t, J=7,6 Гц, 1H); 7,42 (t, J=7,4 Гц, 1H); 7,33 (t, J=4,0 Гц, 1H); 7,2 (d, J=8,0 Гц, 1H); 7,13 (d, J=6,8 Гц, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,34 (s, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,65-4,60 (m, 2H); 3,42 (t, J=5,4 Гц, 2H); 2,52 (2, 3H); 0,88 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -60,73. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 623,18 (M+H⁺); експеримент: 623,09, 624,09 (M+H⁺).

Приклад 29: Одержання (S)-2-((S)-3-бензил-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксипівалату (72).

Сполуку 72 отримували зі сполуки 69C згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 67C (за виключенням того, що бензилбромід застосовували замість

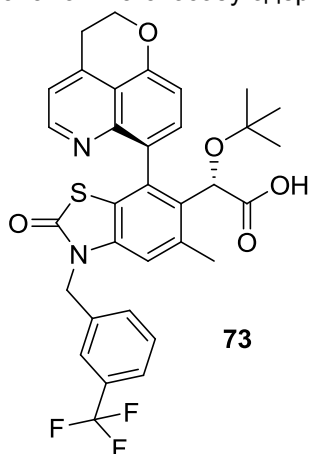
метилйодиду) у Прикладі 26, а решта стадій синтезу сполуки 72 аналогічна способу одержання сполуки 66 зі сполуки 65K у Прикладі 25.



Сполука 72: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,67 (d, $J=4,0$ Гц, 1H); 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H); 7,37-7,36 (m, 4H); 7,34-7,29 (m, 2H); 7,16 (d, $J=8,4$ Гц, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,21-5,01 (dd, $J_1=15,6$ Гц, $J_2=79,6$ Гц, 2H); 4,92 (s, 1H); 4,63-4,1,56 (m, 2H); 3,39 (t, $J=5,8$ Гц, 2H); 2,55 (s, 3H); 0,88 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 555,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 555,08, 556,12 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 30: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-оксо-3-(3-(трифторметил)бензил)-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (73).

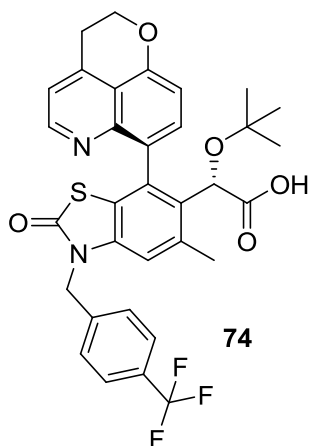
Сполуку 73 отримували зі сполуки 69C згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 67C (за виключенням того, що 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол застосовували замість метилйодиду) у Прикладі 26, а решта стадій синтезу сполуки 73 аналогічна способу одержання сполуки 66 зі сполуки 65K у Прикладі 25.



Сполука 73: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,68 (s, 1H); 7,71 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,59 (d, $J=6,4$ Гц, 1H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,32 (d, $J=3,2$ Гц, 1H); 7,18 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 6,87 (s, 1H); 5,25-5,06 (dd, $J_1=16$ Гц, $J_2=63,2$ Гц, 2H); 4,94 (s, 1H); 4,65-4,59 (m, 2H); 3,43 (t, $J=5,2$ Гц, 1H); 2,56 (s, 3H); 0,88 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 623,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 623,04, 624,09 ($\text{M}+\text{H}^+$).

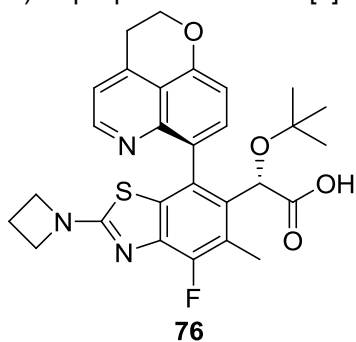
Приклад 31: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-оксо-3-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигідробензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (74).

Сполуку 74 отримували зі сполуки 69C згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 67C (за виключенням того, що 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол застосовували замість метилйодиду) у Прикладі 26, а решта стадій синтезу сполуки 74 аналогічна способу одержання сполуки 66 зі сполуки 65K у Прикладі 25.

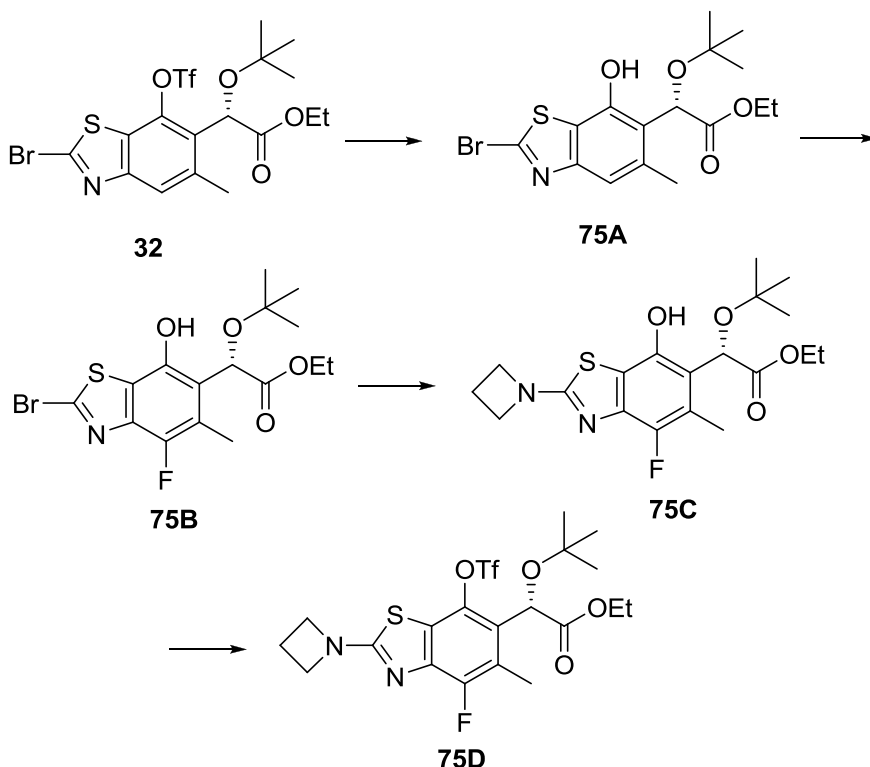


- 5 Сполука 74: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 8,67 (d, $J=4,4$ Гц, 1H); 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,46 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,31 (d, $J=4,0$ Гц, 1H); 6,86 (s, 1H); 5,25-5,07 (dd, $J_1=16$, $J_2=56,8$ Гц, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,63-4,58 (m, 2H); 3,40 (t, $J=5,8$ Гц, 2H); 2,56 (s, 3H); 0,88 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 623,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 623,06, 624,14($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 32: Одержання (S)-2-((S)-2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-4-фтор-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксиоцтової кислоти (76).



- 10 Сполука 76: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,65 (d, $J=4,4$ Гц, 1H); 7,70 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,39 (d, $J=4,4$ Гц, 1H); 7,16 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,57 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 4,15-4,10 (m, 4H); 3,41 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 2,50-2,46 (m, 6H); 0,90 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 522,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 521,99, 523,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Стадія 1.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (75A): У розчин (S)-етил-2-(2-бром-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (32) (500 мг, 0,938 ммоль) у ТГФ (5 мл) повільно додавали TBAF (1,0М у ТГФ, 4 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 години. Реакційну суміш промивали сумішшю H_2O (20 мл) та HOAc (200 мкл), екстрагували EtOAc , органічну фазу промивали нас. NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % EtOAc у гексані, з одержанням 75A (380 мг). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4\text{S}$: 402,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 401,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 2.

Одержання (S)-етил-2-(2-бром-4-фтор-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (75B): Проводили взаємодію у реакційній суміші, що містить (S)-етил-2-(2-бром-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат (75A) (380 мг, 0,948 ммоль), Selectfluor (1,9 г, 4,74 ммоль) у ацетонітрилі (7 мл), при 0 °C впродовж 5 днів. Реакційну суміш промивали 1,5М KH_2PO_4 , екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % EtOAc у гексані, з одержанням 75B (137 мг, 35 %). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$: 420,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 420,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 3.

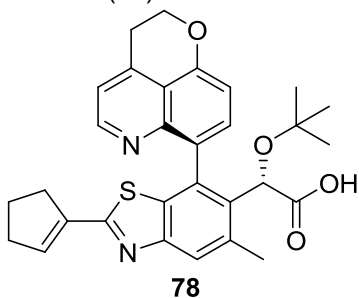
Одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-4-фтор-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (75C): Отримували аналогічно способу одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (33) у Прикладі 10. РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: 397,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 397,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 4.

Одержання (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-4-фтор-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетату (75D): Реакційну суміш, що містить (S)-етил-2-(2-(азетидин-1-іл)-4-фтор-7-гідрокси-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіацетат (75C) (50 мг, 0,126 ммоль), N-фенілтрифліміт (90 мг, 0,252 ммоль), Cs_2CO_3 (82 мг, 0,126 ммоль) в ТГФ (2 мл), перемішували при КТ. Після завершення реакції реакційну суміш промивали нас. NaHCO_3 , екстрагували EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем, елюючи 0-40 % EtOAc у гексані, з одержанням 75D (50 мг, 75 %). РХМС-ІЕР⁺: розрахунок для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 529,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 529,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

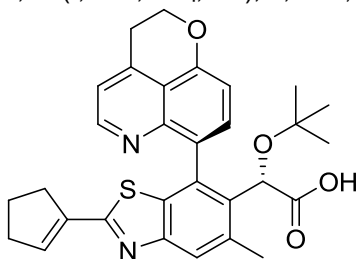
Решта стадій синтезу сполуки 76 аналогічна способу одержання сполуки 35 зі сполуки 33 у Прикладі 10.

Приклад 33: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-циклопентеніл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (78) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-2-циклопентеніл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (79).



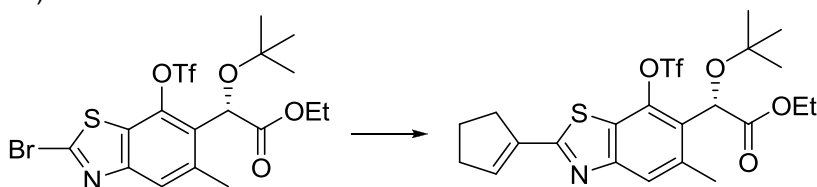
78

Сполука 78: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,78 (d, $J=5,6$ Гц, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,90 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,85 (d, $J=5,6$ Гц, 1H); 7,43 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 6,58 (s, 1H); 5,23 (s, 1H); 4,72-4,69 (m, 2H); 3,66 (t, $J=5,8$ Гц, 2H); 2,85-2,83 (m, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,56 (m, 2H); 2,07-2,02 (m, 2H); 0,941 (s, 9H).



79

Сполука 79: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,71 (d, $J=5,2$ Гц, 1H); 8,22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,77 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 7,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 6,56 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,70 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 3,63 (t, $J=6,2$ Гц, 2H); 2,84-2,83 (m, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,55-2,54 (m, 2H); 2,07-2,03 (m, 2H); 0,94 (s, 9H).



32

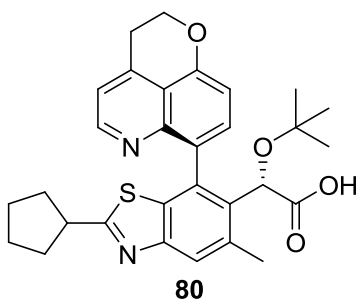
77

Одержання (S)-етил-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-циклопентеніл-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (77). У розчин сполуки 32 (100 мг, 0,19 ммоль) у толуолі (1 мл), етанолі (0,5 мл), воді (0,5 мл) додавали карбонат калію (77 мг, 0,56 ммоль), циклопентенборонову кислоту (25 мг, 0,22 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 мг, 0,0094 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до КТ та розводили водою та EtOAc. Шари розділяли, сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії (EtOAc/гексан) з одержанням 96 мг сполуки 77. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,82 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,17 (s, 9H), 1,13 (t, $J=7$ Гц, 3H).

Решту стадій синтезу сполук 78 та 79 проводили аналогічно способу, приведену у Прикладі 10, у якому вихідною була сполука 33.

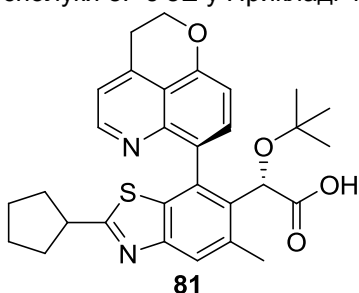
Приклад 34: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-циклопентеніл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (80) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-2-циклопентеніл-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (81).

Сполуку 80 отримували зі сполуки 78 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 8F з 8E у Прикладі 4.



Сполука 80: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,77 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,88 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,83 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 5,23 (s, 1H); 4,73-4,69 (m, 2H); 3,67-3,64 (m, 2H); 3,53-3,44 (m, 1H); 2,75 (s, 1H); 2,17-2,14 (m, 2H); 1,81-1,71 (m, 6H); 0,90 (s, 9H).

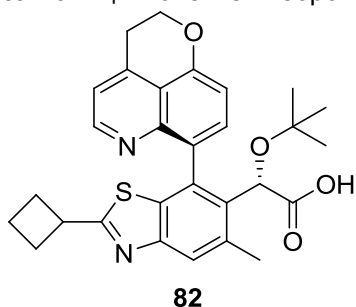
5 Сполуку 81 отримували зі сполуки 79 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 8F з 8E у Прикладі 4.



10 Сполука 81: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,67 (d, $J=5,2$ Гц, 1H); 8,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,68 (d, $J=5,6$ Гц, 1H); 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,69-4,65 (m, 2H); 4,67 (t, $J=6,2$ Гц, 2H); 3,59 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 3,50-3,42 (m, 1H); 2,71 (s, 3H); 2,16-2,13 (m, 2H); 1,78-1,70 (m, 6H); 0,90 (s, 9H).

Приклад 35: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-циклобутил-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (82).

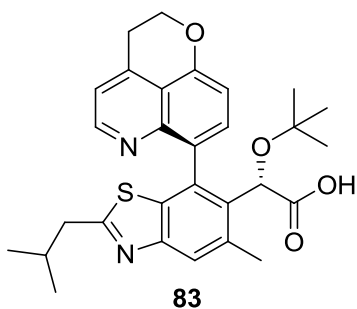
15 Сполуку 82 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 77 у Прикладі 33, за виключенням того, що бромід циклобутилцинку застосовували замість циклопентенілборонової кислоти.



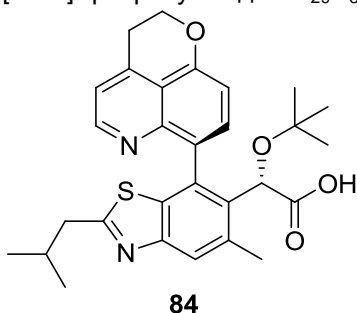
20 Сполука 82: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ 8,79 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=13,1$, 6,9 Гц, 2H), 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,71 (dt, $J=11,5$, 5,8 Гц, 2H), 3,91 (p, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,67 (t, $J=5,8$ Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 0,91 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 503,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 503,07, 504,10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Приклад 36: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-ізобутил-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (83) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-ізобутил-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (84).

Сполуки 83 та 84 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 77 у Прикладі 33, за виключенням того, що трибутил(2-метилпроп-1-еніл)станан застосовували замість циклопентенілборонової кислоти. Крім того, проводили гідрування згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 8F з 8E у Прикладі 4.



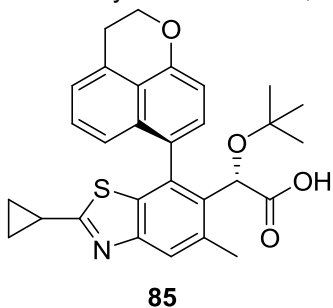
Сполука 83: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,74 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,61 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,90 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,97 (d, $J=6,5$ Гц, 6H), 0,91 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 505,22 (M+H $^+$); експеримент: 505,06, 506,06 (M+H $^+$).



Сполука 84: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,65 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,65 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,89 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,70 (s, 4H), 0,97 (dd, $J=6,6, 3,2$ Гц, 7H), 0,88 (s, 10H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 505,22 (M+H $^+$); експеримент: 505,01, 506,07 (M+H $^+$).

Приклад 37: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-циклопропіл-7-(2,3-дигідробензо[de]хромен-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (85).

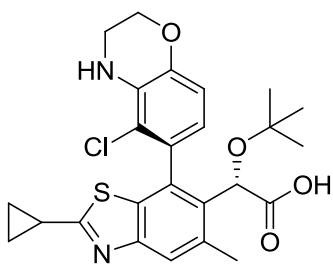
Сполуку 85 отримували зі сполуки 18 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполук 19 та 20 (за виключенням того, що 2,3-дигідробензо[de]хромен-7-ілборонову кислоту застосовували замість 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонової кислоти) у Прикладі 9.



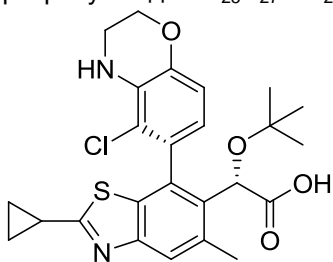
Сполука 85: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,70 (s, 1H); 7,29-7,19 (m, 4H), 6,95 (d, $J=4$ Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 2H), 1,056-1,03 (m, 2H), 0,96 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ розрахунок для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$: 488,2 (M+H $^+$); експеримент: 488,1 (M+H $^+$).

Приклад 38: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(5-хлор-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (86) та (S)-2-трет-бутоксид-2-((R)-7-(5-хлор-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-2-циклопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (87).

Сполуки 86 та 87 отримували зі сполуки 18 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполук 19 та 20 (за виключенням того, що 5-хлор-3,4-дигідро-2H-бензо[d][1,4]оксазин-6-ілборонову кислоту застосовували замість 2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-ілборонової кислоти) у Прикладі 9.

**86**

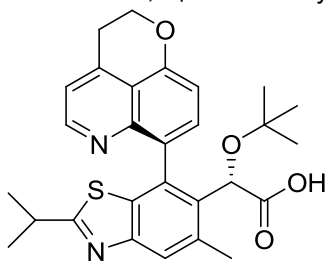
5 Сполука 86: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,63 (d, $J=0,4$ Гц, 1H); 6,74 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,26 (t, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 2,65 (d, $J=0,4$ Гц, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 2H), 1,13-1,11 (m, 2H), 1,09 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**87**

10 Сполука 87: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 7,60 (s, 1H); 6,83-6,78 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,13-1,12 (m, 2H), 1,01 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

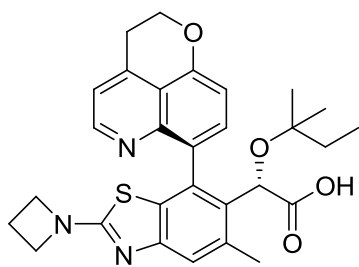
Приклад 39: Одержання (S)-2-трет-бутоксi-2-((S)-7-(2,3-дигiдропiрано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-ізопропіл-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (88).

15 Сполуку 88 отримували зі сполуки 32 згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 77 у Прикладі 33, за виключенням того, що пропен-2-іл(три-н-бутил)олово застосовували замість циклопентенілборонової кислоти. Крім того, проводили гiдрування згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 8F з 8E у Прикладі 4.

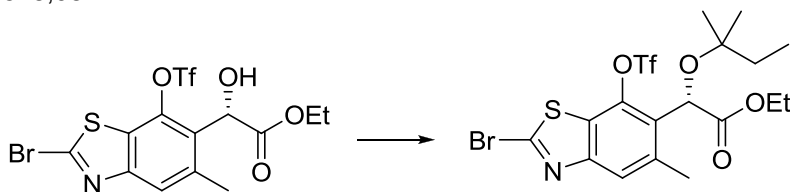
**88**

20 Сполука 88: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,70 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,31 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70-4,61 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,36 (m, 6H), 0,90 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахунок для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 491,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 491,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 40: Одержання (S)-2-((S)-2-(азетидин-1-іл)-7-(2,3-дигiдропiрано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-(трет-пентилокси)оцтової кислоти (89).

**89**

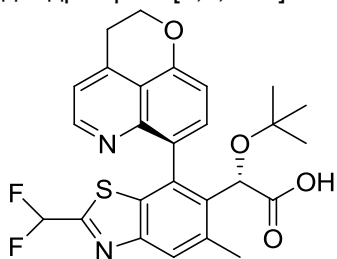
Сполука 89: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 4,17 (t, $J=7,7$ Гц, 4H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 – 2,42 (m, 2H), 0,87 (d, $J=2,9$ Гц, 6H), 0,59 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ -77,77. РХМС: розрахунок = 518,64, експеримент: 518,08.

**31****90**

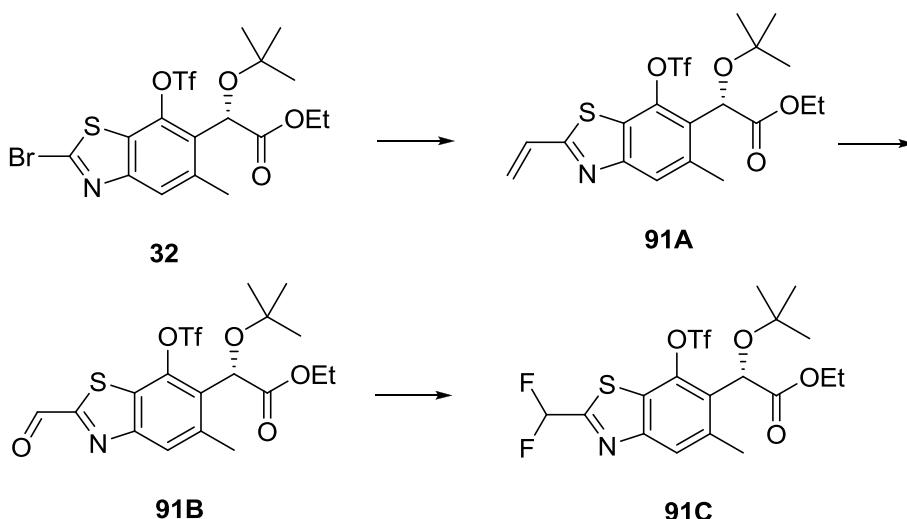
Одержання сполуки 90: Суспензію сполуки 31 (740 мг, 1,55 ммоль) в трет-амілацетаті (7,0 мл) обробляли 70 % водн. HClO_4 (5 мкл) при 23 °С. Реакційна суміш ставала мутною, але аналіз РХМС вказував на мінімальну конверсію. Додавали ще 70 % водн. HClO_4 (50 мкл). Через 2 години реакційну суміш додавали по краплям впродовж 5 хвилин у нас. водн. NaHCO_3 (20 мл). Додавали H_2O (10 мл) та систему екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували та обробляли гексаном (10 мл). Систему знову концентрували для видалення залишкових кількостей трет-амілового спирту. Залишок обробляли PhH та наносили на 12-грамову колонку з силікагелем ISCO "gold". Хроматографія (елюент: гексан/етилацетат) приводила до одержання сполуки 90 (134 мг, вихід 16 %), також виділяли деяку кількість сполуки 31. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,80 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР: 376 МГц, (CDCl_3) δ : -73,8.

Решту стадій синтезу сполуки 89 проводили згідно із способом, приведеним у Прикладі 10, у якому як вихідну застосовували сполуку 32.

Приклад 41: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-2-(дифторметил)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (92).

**92**

Сполука 92: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,17 – 3,16 (m, 1H), 3,13 (dd, $J=4,1, 2,4$ Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).



Стадія 1.

Одержання

(S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)-2-вінілбензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (91A): У пробірку для мікрохвильового реактору поміщали CuI (9,4 мг, 49 мкмоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 25 мкмоль) та сполуку 32 (250 мг, 0,494 ммоль). Пробірку закривали та поміщали у вакуум. Посудину заповнювали аргоном та додавали ДМФА (1,0 мл), потім вініл(три-н-бутил)олово (173 мкл, 0,593 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65 °C впродовж 1 години, потім охолоджували до 23 °C. Додавали нас. водн. NH₄Cl (40 мл) та реакційну суміш екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Додавали гексан та суспензію знову концентрували. Залишок обробляли PhH та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат) з одержанням сполуки 91A (173 мг, вихід 77 %). ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 7,80 (s, 1H), 7,00 (dd, J=18,6, 10,9 Гц, 1H), 6,24 (d, J=18,6 Гц, 1H), 5,82 (d, J=10,9 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,19 (t, J=6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР: 376 МГц, (CDCl₃) δ: -73,8.

Стадія 2.

Одержання

(S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-формил-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (91B): Розчин сполуки 91A (170 мг, 0,353 ммоль), ДХМ (5,0 мл) та MeOH (5,0 мл) охолоджували до -78 °C та продували киснем впродовж 3 хвилин. Потім за допомогою озонатору через розчин впродовж 5 хвилин пропускали тік O₃ у газоподібному кисні. Після цього реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин, потім барботували газоподібним киснем впродовж 2 хвилин для видалення з розчину озону, що не прореагував. Підтримуючи температуру реакційної суміші -78 °C, додавали диметилсульфід (200 мкл) та реакційну суміш залишали нагріватися до 0 °C. Через 30 хвилин додавали 10 % (мас./об.) водн. Na₂S₂O₃ (5 мл) та реакційну суміш нагрівали до 23 °C та перемішували впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш розводили H₂O (20 мл) та екстрагували ДХМ (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Додавали ДХМ та реакційну суміш концентрували ще раз для видалення залишків метанолу з одержанням сполуки 91B (165 мг, вихід 97 %). ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 10,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,22-4,00 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,14 (t, J=6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР: 376 МГц, (CDCl₃) δ: -73,6.

Стадія 3.

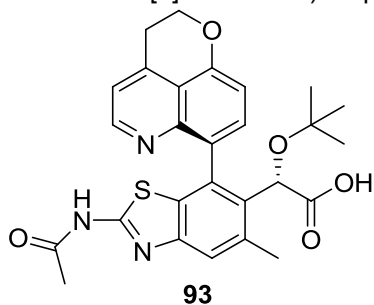
Одержання

(S)-етил-2-трет-бутоксид-2-(2-(дифторметил)-5-метил-7-(трифторметилсульфонілокси)бензо[d]тіазол-6-іл)ацетату (91C): Розчин Fluolead® (318 мг, 1,27 ммоль) у ДХМ (1,0 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли розчином сполуки 91B (123 мг, 0,254 ммоль) у ДХМ (1,5 мл). Реакційну суміш залишали для нагрівання до 23 °C. Для запуску реакції додавали абсолютний EtOH (5 мкл). Через 1 годину додавали додаткову кількість Fluolead® (318 мг, 1,27 ммоль). Через 4 години додавали 0,5M NaOH (5 мл), рН реакційної суміші змінювався до ~2. Додавали ДХМ (10 мл). По краплям додавали 1,0M водн. NaOH (~5 мл) до досягнення рН 12. Систему екстрагували ДХМ (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та обережно концентрували до об'єму ~3 мл. Система перетворювалася у суспензію, яку потім фільтрували. Фільтрат безпосередньо поміщали у 12-грамову колонку з силікагелем ISCO "gold". Очищення шляхом хроматографії (елюент: гексан/етилацетат) приводило до одержання сполуки 91C (67 мг, вихід 52 %). ¹H ЯМР: 400 МГц, (CDCl₃) δ: 7,97 (s,

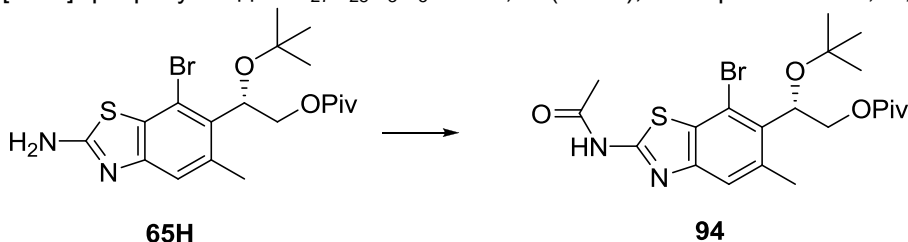
1H), 6,92 (t, $J_{\text{HF}}=44,5$ Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,19 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР: 376 МГц, (CDCl_3) δ : -73,7 (3F), -110,6 (app. dd, $J_{\text{FF}}=4,0$ Гц, $J_{\text{HF}}=44,5$ Гц, 2F).

Решту стадій синтезу сполуки 92 проводили згідно зі способом, приведеним у Прикладі 10, у якому як вихідну застосовували сполуку 33.

- 5 Приклад 42: Одержання (S)-2-((S)-2-ацетамідо-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіоцтової кислоти (93).



- 10 Сполука 93: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 1H), 7,72 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,39 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68 (m, 4H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 506,17 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 506,02, 507,03 ($\text{M}+\text{H}^+$).

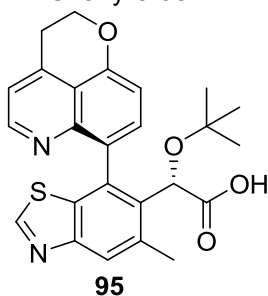


- 15 Одержання (S)-2-(2-ацетамідо-7-бром-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-трет-бутоксіетилпівалату (94). У розчин сполуки 65H у CH_2Cl_2 додавали піридин, оцтовий ангідрид та слідові кількості DMAP. Після вичерпування вихідної речовини, що визначають шляхом РХ-МС, суміш концентрували у вакуумі та очищали шляхом колонкової хроматографії з одержанням сполуки 94. РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 486,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 20 Решта стадій синтезу сполуки 93 аналогічна способу одержання сполуки 66 зі сполуки 65J у Прикладі 25.

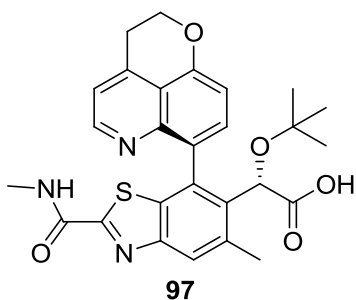
Приклад 43: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (95).

Сполука 95 являла собою побічний продукт одержання сполуки 40.



- 25 Сполука 95: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 9,40 (s, 1H); 8,82 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,93 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,89 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,76-4,71 (m, 2H); 3,69 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 2,81 (s, 3H); 0,92 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 449,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 449,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 30 Приклад 44: Одержання (S)-2-трет-бутоксі-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(метилкарбамоїл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (97).



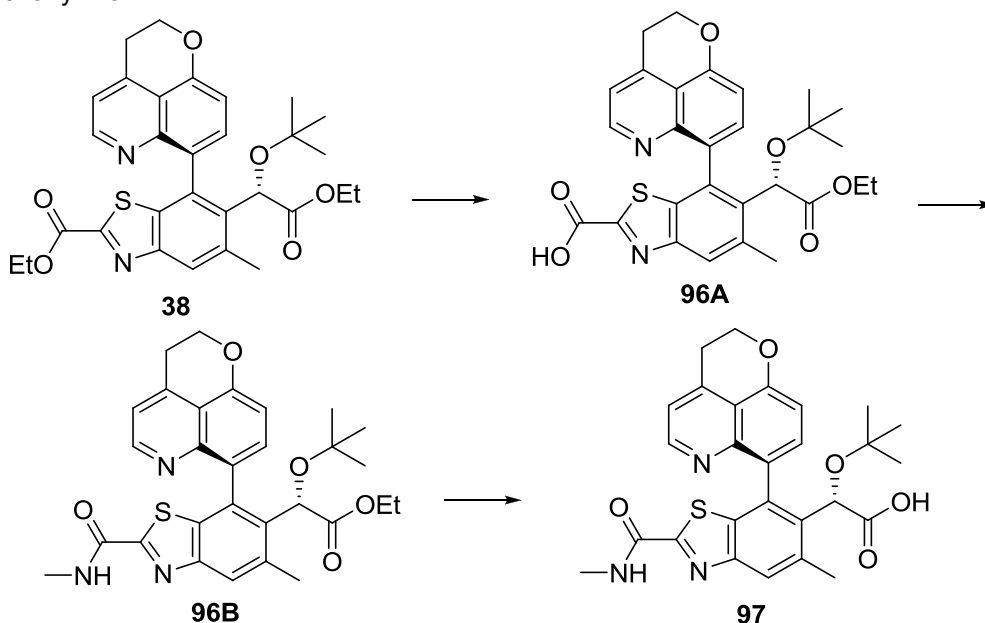
Сполука 97: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,77 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 8,18-8,15 (m, 1H); 7,91 (m, 1H); 7,84 (d, $J=5,2$ Гц, 1H); 7,45 (d, $J=8,4$ Гц, 1H); 5,26 (s, 1H); 4,75-4,71 (m, 2H); 3,67 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); 2,93 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 0,92 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 506,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 506,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 1.

Одержання (S)-6-((S)-1-трет-бутоксид-2-етоксид-2-оксоетил)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метилбензо[d]тіазол-2-карбонової кислоти (96А): У розчин сполуки 38 (40 мг) у ТГФ/МеОН (1:1, 2 мл) додавали розчин NaOH (2М, 100 мкл). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 години. Додавали насичений розчин NH_4Cl та водний шар екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 95А. ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,63 (d, $J=6$ Гц, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,63 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,03 (t, $J=7$ Гц, 3H), 0,89 (s, 9H).

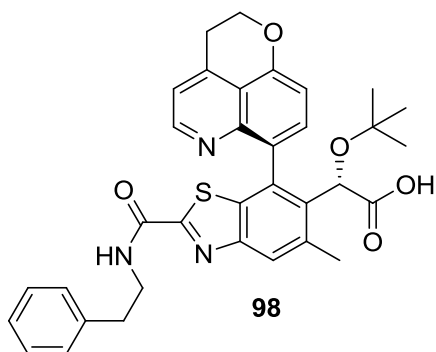
Стадія 2.

У розчин сполуки 96А (15 мг) у CH_2Cl_2 (1 мл) додавали карбонілдімідазол (10 мг), а потім метиламін (розчин у МеОН, 100 мкл). Після завершення конверсії, що визначали шляхом РХМС, розчин концентрували з одержанням неочищеної сполуки 96В. Потім додавали суміш ТГФ/МеОН (1:1, 1 мл) та розчин NaOH (2М, 100 мкл). Реакційну суміш перемішували при 55-60 °С впродовж 4 годин. Очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ з одержанням 3,8 мг сполуки 97.



Приклад 45: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-5-метил-2-(фенетилкарбамоїл)бензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (98).

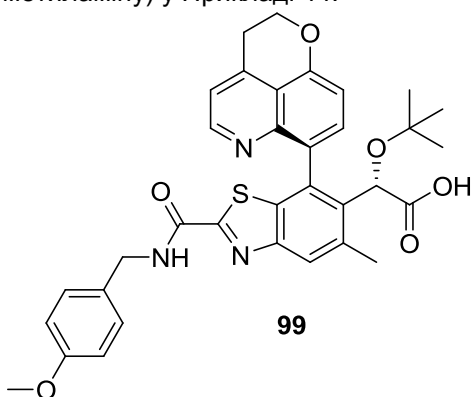
Сполуку 98 отримували зі сполуки 96А згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 97 (за виключенням того, що 2-фенілетанамін застосовували замість метиламіну) у Прикладі 44.



Сполука 98: ^1H ЯМР: 400 МГц, (CD_3OD) δ : 8,76 (d, $J=6,0$ Гц, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,90 (d, $J=8$ Гц, 1H); 7,82 (d, $J=6$ Гц, 1H); 7,43 (d, $J=8$ Гц, 1H); 7,20 (m, 5H), 5,26 (s, 1H); 4,71 (m, 2H); 3,64 (t, $J=6$ Гц, 2H); 2,91 (t, $J=7$ Гц, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 596,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 596,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 46: Одержання (S)-2-трет-бутоксид-2-((S)-7-(2,3-дигідропірано[4,3,2-de]хінолін-7-іл)-2-(4-метоксибензилкарбамоїл)-5-метилбензо[d]тіазол-6-іл)оцтової кислоти (99).

Сполуку 99 отримували зі сполуки 96А згідно із способом, що застосовувався для одержання сполуки 97 (за виключенням того, що 4-метоксибензиламін застосовували замість метиламіну) у Прикладі 44.



Сполука 99: РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експеримент: 612,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 47: Далі проілюстровані типові фармацевтичні лікарські форми, що містять сполуку формули I (сполука X"), для терапевтичного або профілактичного застосування у людини.

(i) Таблетка 1 мг/таблетка

Сполука X= 100,0

Лактоза 77,5

Повідон 15,0

Кроскармелоза натрію 12,0

Мікрокристалічна целюлоза 92,5

Стеарат магнію 3,0

300,0

(ii) Таблетка 2 мг/таблетка

Сполука X= 20,0

Мікрокристалічна целюлоза 410,0

Крохмаль 50,0

Крохмаль гліколят натрію 15,0

Стеарат магнію 5,0

500,0

(iii) Капсула мг/капсула

Сполука X= 10,0

Колоїдний діоксид кремнію 1,5

Лактоза 465,5

Прежелатинізований крохмаль 120,0

Стеарат магнію 3,0

600,0

(iv) Ін'єкція 1 (1 мг/мл) мг/мл

Сполука Х= (вільна кислота) 1,0
Двоосновний фосфат натрію 12,0
Одноосновний фосфат натрію 0,7
Хлорид натрію 4,5

5 1,0н. розчин гідроксиду натрію
(доведення рН до 7,0-7,5) q.s.
Вода для ін'єкцій q.s. до 1 мл
(v) Ін'єкція 2 (10 мг/мл) мг/мл
Сполука Х= (вільна кислота) 10,0
10 Одноосновний фосфат натрію 0,3
Двоосновний фосфат натрію 1,1
Поліетиленгліколь 400 200,0
1,0н. розчин гідроксиду натрію
(доведення рН до 7,0-7,5) q.s.

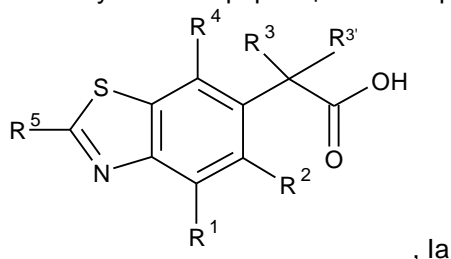
15 Вода для ін'єкцій q.s. до 1 мл
(vi) Аерозоль мг/упаковка
Сполука Х= 20,0
Олеїнова кислота 10,0
Трихлормонофторметан 5000,0
20 Дихлордифторметан 10000,0
Дихлортетрафторетан 5000,0

Приведені вище складки можна отримувати за допомогою традиційних способів, добре відомих у галузі фармацевтики.

25 Всі публікації, патенти та патентні документи включені у дану заявку шляхом посилання також як і у випадку, якщо б кожен з них окремо був включений шляхом посилання. Винахід описано з посиланнями на різні конкретні та кращі варіанти реалізації та способи. Тим не менше, слід розуміти, що можна проводити множину вимірювань та модифікацій, не виходячи за межі суті та обсягу даного винаходу.

30 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль формули Ia:



35 у якій:

R¹ являє собою R^{1a} або R^{1b};

R⁵ являє собою R^{5a} або R^{5b};

R^{1a} являє собою:

а) галоген; або

40 б) H;

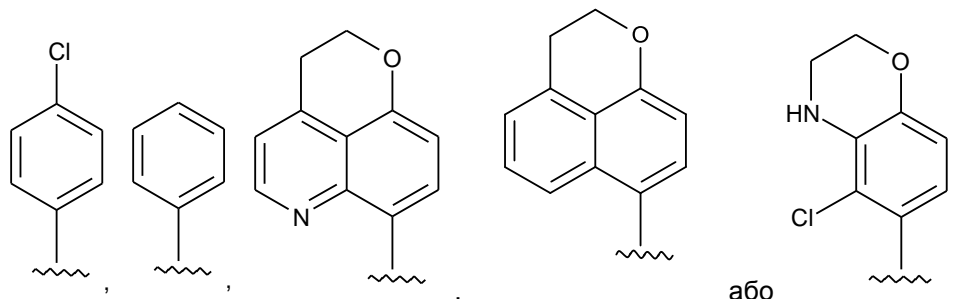
R^{1b} являє собою ціаногрупу;

R² являє собою (C₁-C₆)алкіл;

R³ являє собою -O(C₁-C₆)алкіл;

R^{3'} являє собою H;

45 R⁴ являє собою:



R^{5a} являє собою:

а) H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_6-C_{20}) арил, гетероцикл, гетероарил, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} ,

5 де кожен R^{11} незалежно являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, (C_6-C_{20}) арил, гетероцикл або гетероарил, та де (C_6-C_{20}) арил, гетероцикл та гетероарил кожен необов'язково заміщений 1-3 Z^{11} -групами; або

б) $-N(R^9)R^{10}$ або $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$,

10 де кожен R^9 незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл, де кожен R^{10} незалежно являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_6-C_{20}) арил, гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} або $-C(=O)-R^{11}$, та де кожен R^{11} незалежно являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_6-C_{20}) арил або гетероцикл;

15 R^{5b} являє собою:

а) $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл; або

б) $-NR_eR_f$,

кожен Z^{11} незалежно являє собою галоген, (C_1-C_6) галогеналкіл, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл, (C_1-C_6) алкіл, (C_6-C_{20}) арил, гетероцикл або гетероарил, де (C_6-C_{20}) арил, гетероцикл та гетероарил кожен необов'язково заміщений галогеном, (C_1-C_6) алкілом або $COOH$;

кожен R_e незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл;

кожен R_f незалежно являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^6 ;

кожен Z^6 незалежно являє собою $-NR_aR_a$ або $-C(O)NR_cR_d$;

кожен R_a незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл; та

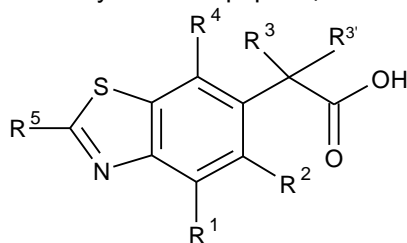
25 R_c та R_d кожен незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл;

де кожен гетероарил має 1-6 атомів вуглецю та 1-4 гетероатоми, вибрані з групи, що включає кисень, азот та сірку, та кожен гетероцикл має 1-6 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що включає кисень, азот та сірку.

30 2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^{5a} являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, гетероцикл або гетероарил, де гетероарил необов'язково заміщений 1-3 Z^{11} -групами, або де R^{5b} являє собою $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^5 являє собою R^{5a} .

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль формули Ia:



35

, Ia

у якій:

R^1 являє собою R^{1a} або R^{1b} ;

R^5 являє собою R^{5a} або R^{5b} ;

R^{1a} являє собою:

40 а) галоген; або

б) H;

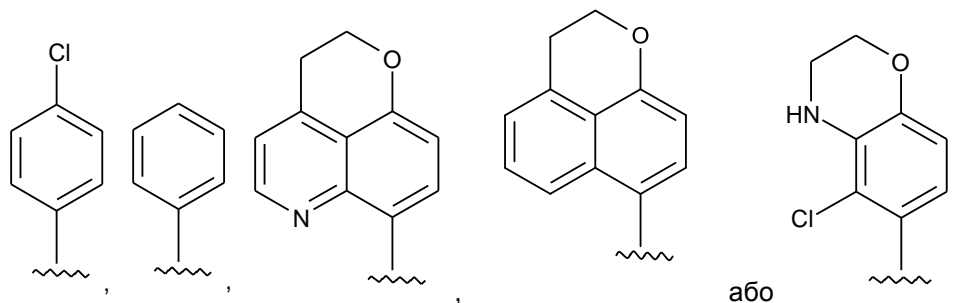
R^{1b} являє собою ціаногрупу;

R^2 являє собою (C_1-C_6) алкіл;

R^3 являє собою $-O(C_1-C_6)$ алкіл;

R^3 являє собою H;

R^4 являє собою:



5 R^{5a} являє собою:

а) H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, однокільцевий гетероцикл, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , де кожен R^{11} незалежно являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_3-C_7) карбоцикл або однокільцевий гетероцикл,

10 та де однокільцевий гетероцикл необов'язково заміщений 1-3 Z^{11} -групами; або

б) $-N(R^9)R^{10}$ або $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$,

де кожен R^9 незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл,

де кожен R^{10} незалежно являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл,

(C_6-C_{20}) арил, однокільцевий гетероцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} або $C(=O)-R^{11}$, та

15 де кожен R^{11} незалежно являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_6-C_{20}) арил або однокільцевий гетероцикл;

та R^{5b} являє собою:

а) $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл; або

б) $-NR_eR_f$;

20 кожен Z^{11} незалежно являє собою галоген, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл або (C_1-C_6) алкіл;

кожен R_e незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл;

кожен R_f незалежно являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл- Z^6 ;

кожен Z^6 незалежно являє собою $-NR_aR_a$ або $-C(O)NR_cR_d$;

кожен R_a незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл;

25 та R_c та R_d кожен незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл;

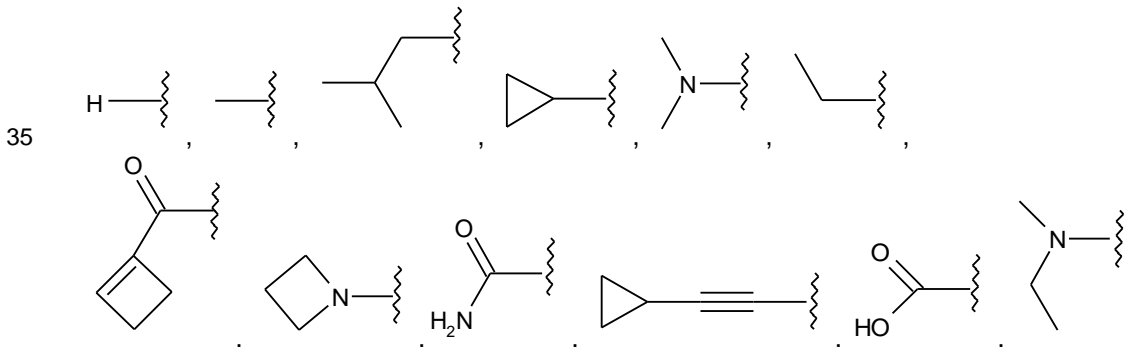
де кожен однокільцевий гетероцикл має 1-6 атомів вуглецю та 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що включає кисень, азот та сірку.

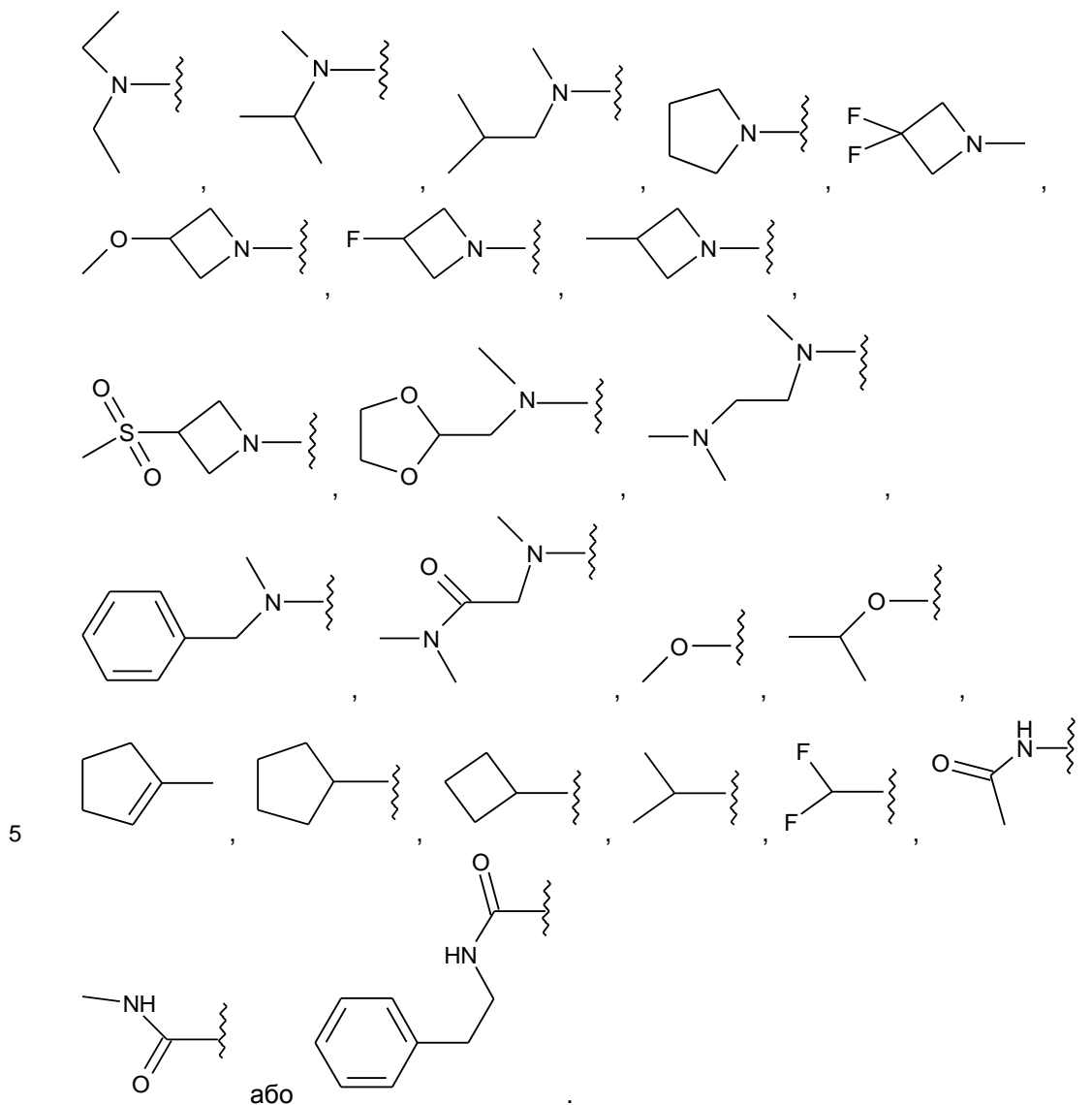
5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^{5a} являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ або однокільцевий гетероцикл, або де R^{5b} являє собою $-(C_2-C_6)$ алкініл- (C_3-C_7) карбоцикл.

30 6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^5 являє собою R^{5a} .

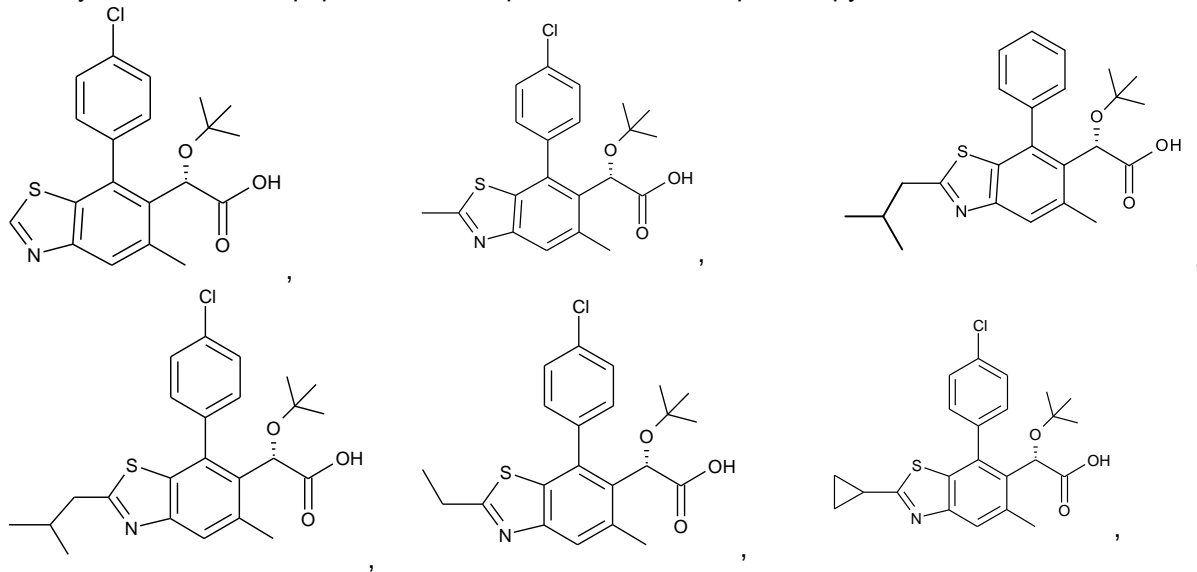
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^3 являє собою $OS(CH_3)_3$.

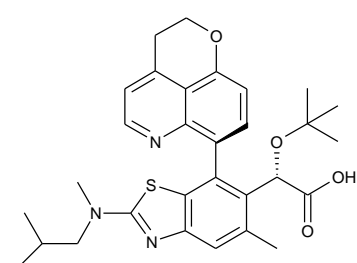
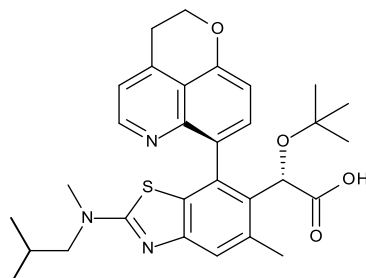
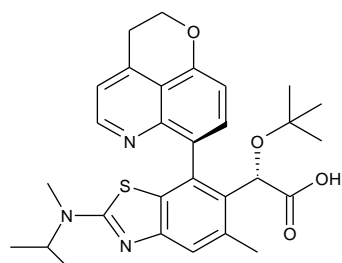
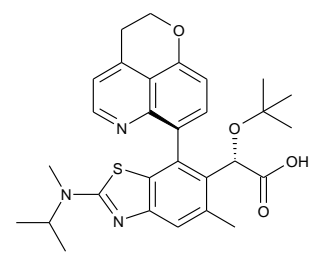
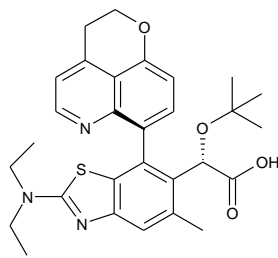
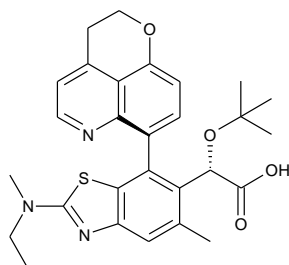
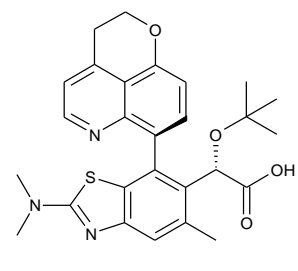
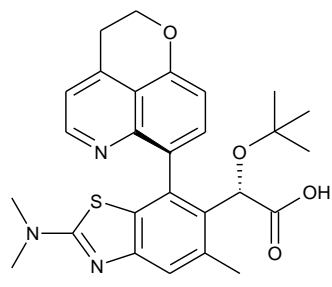
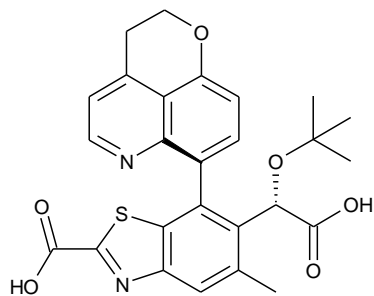
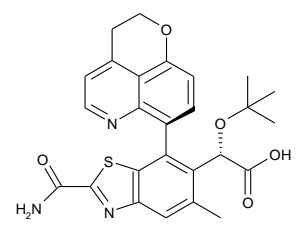
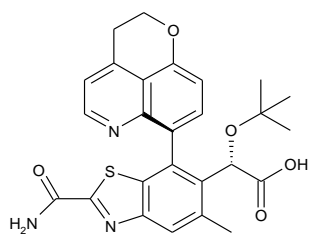
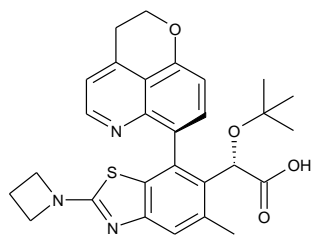
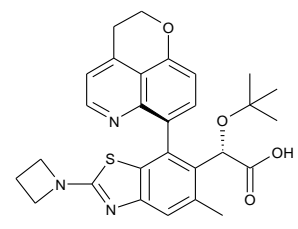
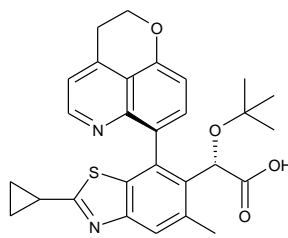
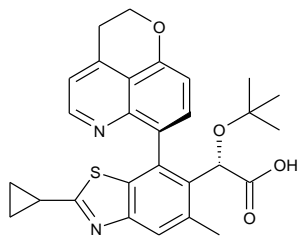
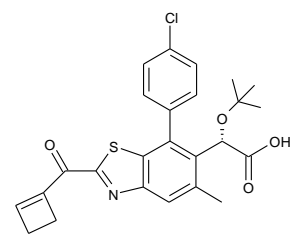
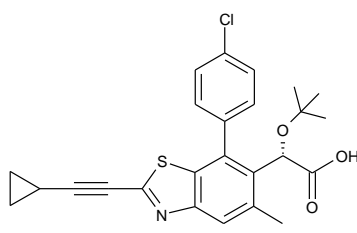
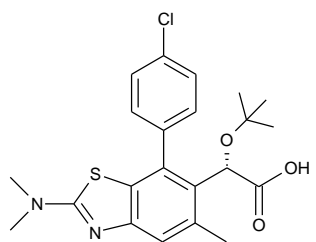
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^5 являє собою:

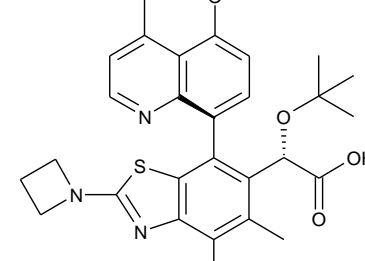
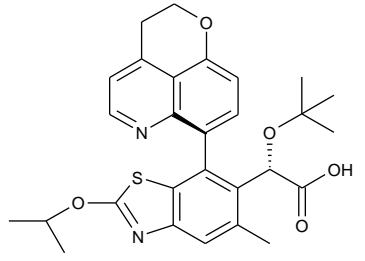
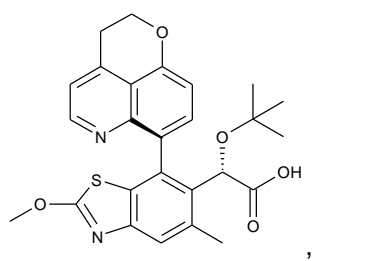
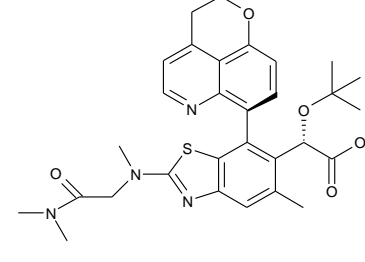
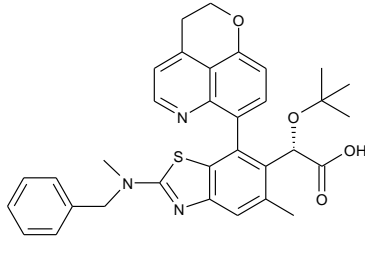
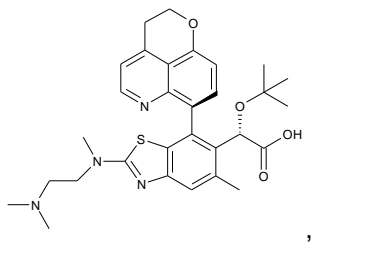
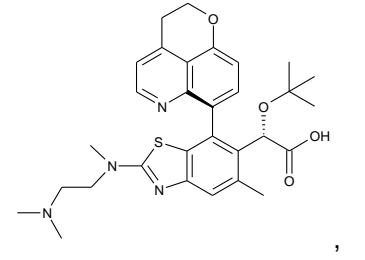
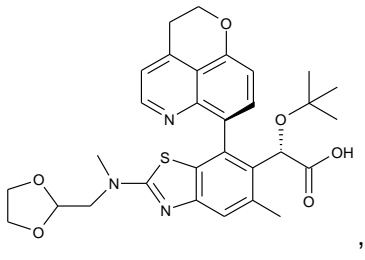
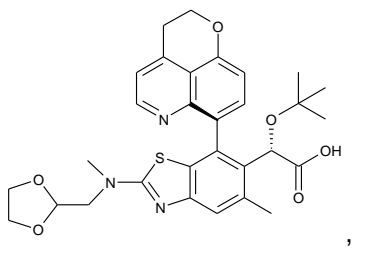
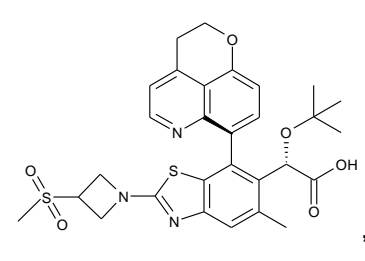
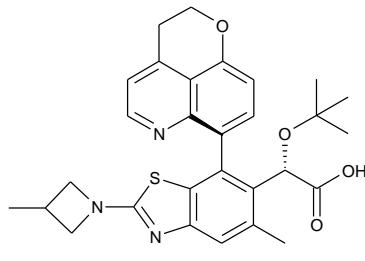
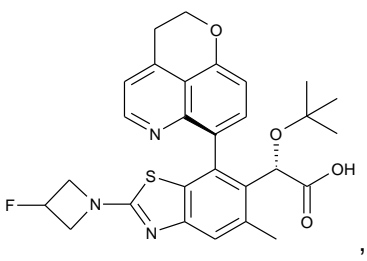
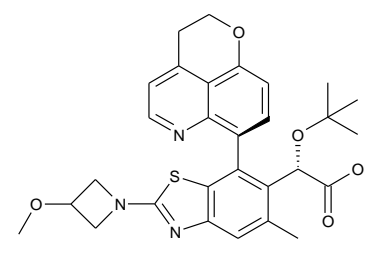
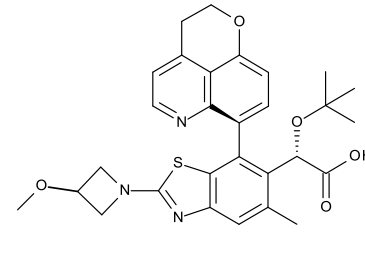
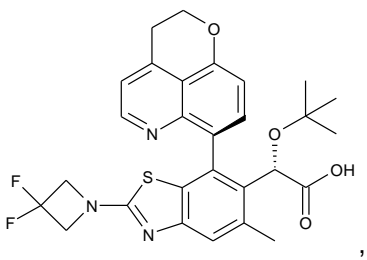
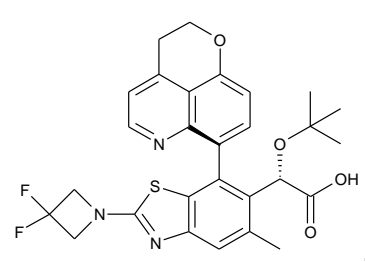
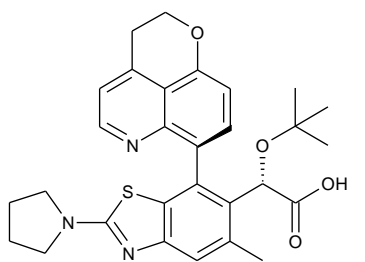
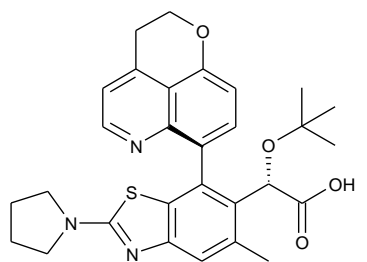


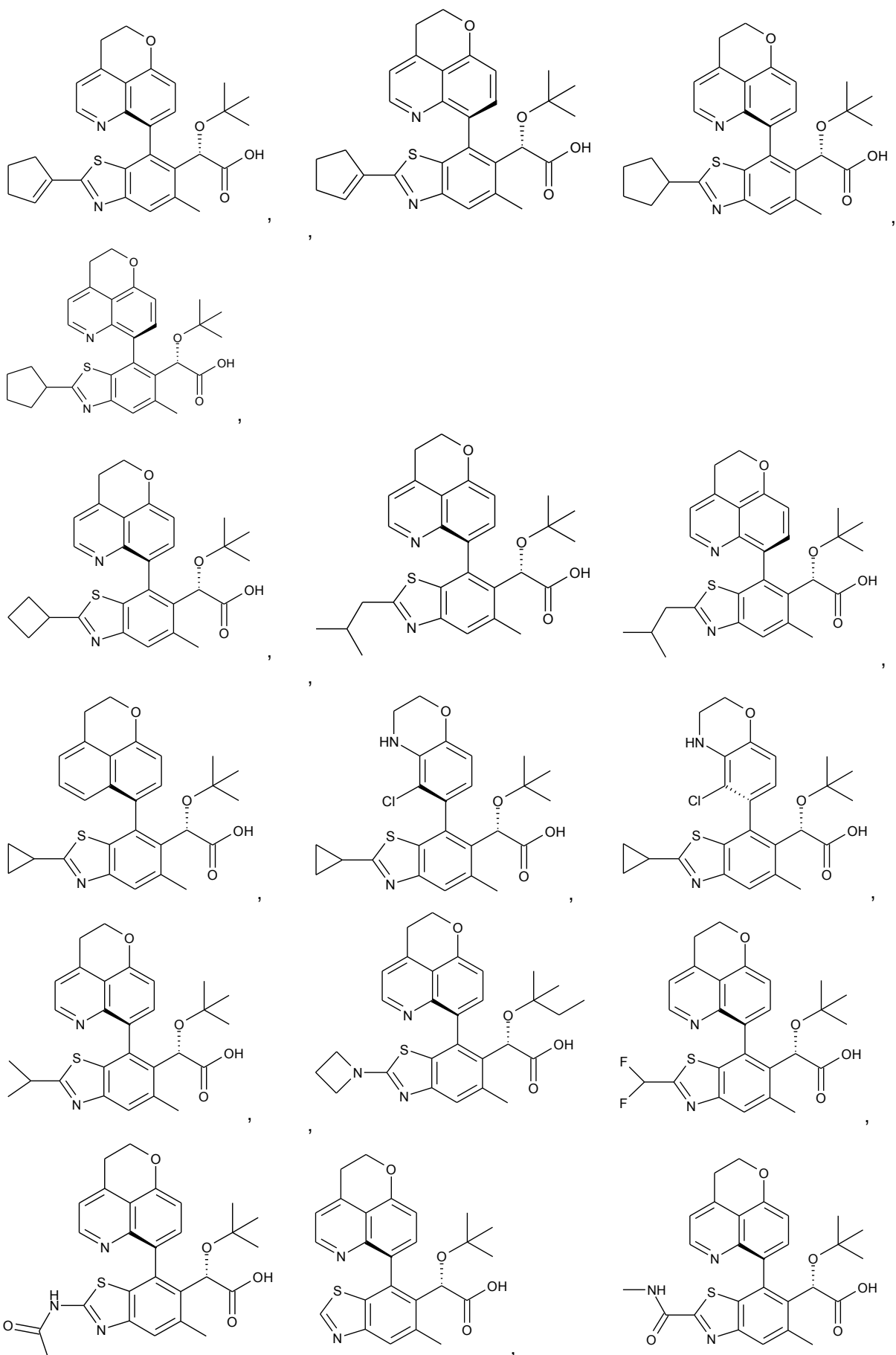


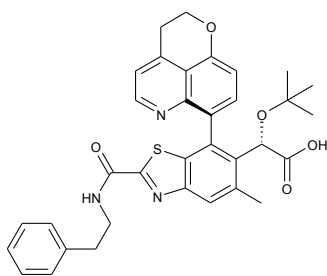
9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, яка включає:





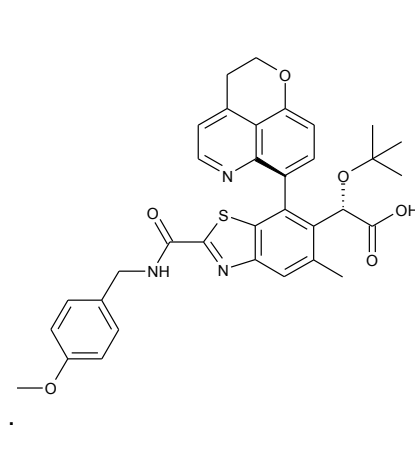
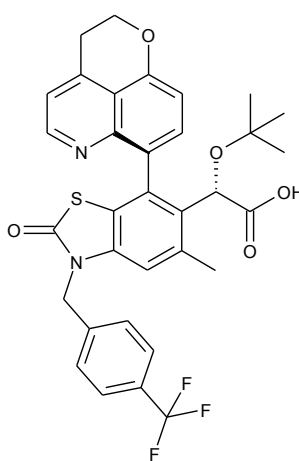
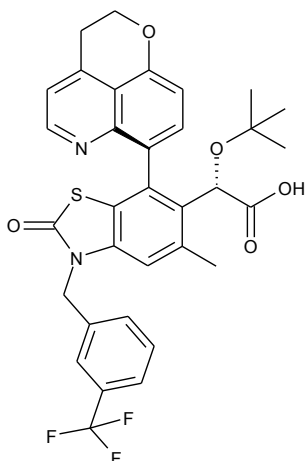
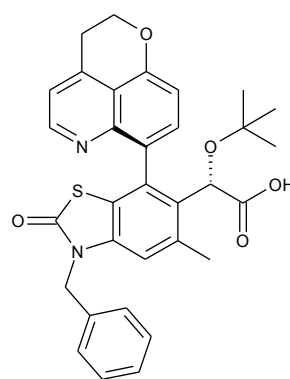
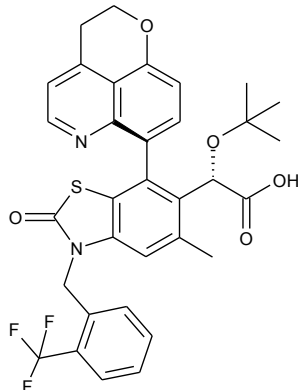
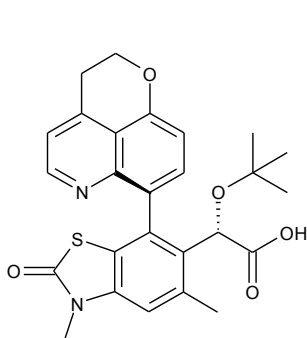






та

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, яка включає:



та

11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

5 12. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, за яким сполуку за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять зазначеному пацієнту.

13. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, за яким пацієнту, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, що складається зі сполук, інгібуючих

10 протеазу ВІЛ, ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у

15 лікарській терапії.

15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для профілактичного або терапевтичного лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта.

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