

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **022629**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2016.02.29**(21) Номер заявки  
**201101497**(22) Дата подачи заявки  
**2010.04.16**(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)(54) **ИМИДАЗОПИРАНЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ**(31) **09380079.5**(32) **2009.04.16**(33) **EP**(43) **2012.04.30**(86) **PCT/GB2010/000773**(87) **WO 2010/119264 2010.10.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ФУНДАСЬОН СЕНТРО  
НАСИОНАЛЬ ДЕ  
ИНВЕСТИГАСЬОНЕС  
ОНКОЛОХИКАС КАРЛОС III (ES)**

(72) Изобретатель:

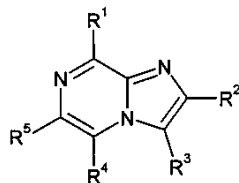
**Пастор Фернандес Хоакин, Мартинес  
Гонсалес Соня, Ойарсабаль  
Сантамарина Хулен (ES)**

(74) Представитель:

**Фелицына С.Б. (RU)**

(56) **WO-A-2009007029  
WO-A-2004022562  
WO-A-2004072081  
WO-A-02060492**

(57) Описываются соединения формулы I



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> имеют значения, указанные в описании, и их фармацевтически приемлемые сложные эфиры, амиды, сольваты или соли, применимые при лечении заболеваний, при которых желательно или требуется ингибирование протеин- или липидкиназы (например, PI3K и/или mTOR), и, в частности, при лечении рака или пролиферативного заболевания.

**B1****022629****022629****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к новым фармацевтически применимым соединениям, которые применимы в качестве ингибиторов протеин- или липидкиназ (таких как ингибиторы семейства фосфоинозид-3'-ОН-киназ (киназы PI3), в особенности подтипа класса I PI3K, или ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)). Соединения являются потенциально полезными при лечении заболеваний, таких как рак. Изобретение также относится к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, к применению таких соединений для диагностики *in vitro*, *in situ* и *in vivo* или для лечения клеток млекопитающих (или связанных патологических состояний), к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к способам синтеза для их получения.

### Уровень техники

Нарушение функции протеинкиназ (PK) является признаком многих заболеваний. Значительная часть онкогенов и протоонкогенов, вовлеченных в онкозаболевания человека, кодируют PK. Усиленная активность PK также органически связана со многими незлокачественными заболеваниями, такими как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, семейный аденоматоз, полипоз, нейрофиброматоз, псориаз, пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток, связанная с атеросклерозом, фиброз легких, артрит, гломерулонефрит и послеоперационный стеноз и рестеноз. PK также вовлекаются в воспалительные состояния и в размножение вирусов и паразитов. PK также могут играть главную роль в патогенезе и развии нейродегенеративных расстройств.

Для общего представления о нарушении или разупорядочении функции PK см., например, *Current Opinion in Chemical Biology*, 1999, 3, 459-465.

Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) представляют собой семейство липидных и серин/треонин киназ, которые катализируют фосфорилирование фосфатидилинозитола (PI) мембранных липидов по 3'-ОН цикла инозитола с продуцированием фосфоинозитол-3-фосфата (PIP), фосфоинозитол-3,4-дифосфата (PIP<sub>2</sub>) и фосфоинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP<sub>3</sub>), которые действуют как сайты пополнения для различных передающих сигналы внутриклеточных белков, которые, в свою очередь, формируют сигнальные комплексы, которые передают внеклеточные сигналы на цитоплазматическую поверхность плазматической мембраны. Такие 3'-фосфоинозитольные подтипы функционируют как вторичные мессенджеры на внутриклеточных путях передачи сигналов (см., например, Vanhaesebroeck et al., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 267-72 (1997); Leslie et al., *Chem. Rev.*, 101(8), 2365-80 (2001); Katso et al., *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 17, 615-75 (2001) и Tocker et al., *Cell. Mol. Life Sci.*, 59(5), 761-79 (2002)).

Многие изоформы PI3K, классифицируемые по их каталитическим субъединицам, их регуляции соответствующими регуляторными субъединицами, профилям экспрессии и специфическим функциям передачи сигналов (p110 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ), осуществляют такую ферментативную реакцию (Vanhaesebroeck and Kasto et al., *Exp. Cell. Res.*, 25(1), 239-54 (1999), Vanhaesebroeck and Kasto et al., 2001, цит. выше).

Близкородственные изоформы p110 $\alpha$  и  $\beta$  экспрессируются повсеместно, в то время как  $\delta$  и  $\gamma$  более специфически экспрессируются в системе гемопоэтических клеток, клетках гладких мышц, миоцитах и эндотелиальных клетках (см., например, Vanhaesebroeck et al., *Trends Biochem. Sci.*, 22(7), 267-72 (1997)). Их экспрессия также может регулироваться адаптивно, в зависимости от типа клеток, ткани и раздражителей, а также контекста заболевания. Адаптивность экспрессии белков включает синтез белка, а также стабилизацию белка, которая частично регулируется за счет ассоциаций с регуляторными субъединицами.

Пока идентифицированы восемь PI3K млекопитающих, включая четыре PI3K класса I. Класс Ia включает PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  и PI3K $\delta$ . Все ферменты класса Ia представляют собой гетеродимерные комплексы, включающие каталитическую субъединицу (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  или p110 $\delta$ ), ассоциированную с доменом SH2, содержащим адаптерную субъединицу p85. PI3K класса Ia активируются через передачу сигнала тирозинкиназой и вовлекаются в пролиферацию и выживание клеток. PI3K $\alpha$  и PI3K $\beta$  также вовлекаются в процесс образования опухолей при различных онкозаболеваниях человека. Таким образом, фармакологические ингибиторы PI3K $\alpha$  и PI3K $\beta$  применимы для лечения различных типов рака.

PI3K $\gamma$ , единственный представитель класса Ib PI3K, состоит из субъединицы p110 $\gamma$ , которая ассоциирована с регуляторной субъединицей p110. PI3K $\gamma$  регулируется рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCR) через ассоциацию с субъединицами  $\beta\gamma$  гетеротримерного G-белка. PI3K $\gamma$  экспрессируется преимущественно в гемопоэтических клетках и кардиомиоцитах и вовлекается в воспаление и функцию тучных клеток. Таким образом, фармакологические ингибиторы PI3K $\gamma$  применимы для лечения различных воспалительных заболеваний, аллергий и сердечно-сосудистых заболеваний.

Такие наблюдения показывают, что дерегуляция фосфоинозитол-3-киназы и компонентов выше и ниже по пути передачи сигнала является одной из наиболее обычных дерегуляций, связанных с онкозаболеваниями и пролиферативными заболеваниями человека (см., например, Parsons et al., *Nature*, 436: 792 (2005); Hennessey et al., *Nature Rev. Drug Discovery*, 4: 988-1004 (2005)).

Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), также известная как FK506 связывающий белок 12-рапамицин связывающий белок 1 (FRAP1), представляет собой белок, который у людей кодируется геном FRAP1. mTOR представляет собой серин/треонин протеинкиназу, которая регулирует рост клеток, пролиферацию клеток, подвижность клеток, выживание клеток, синтез белков и транскрипцию. Полагают,

что ингибирование mTOR полезно для лечения различных заболеваний/состояний, таких как рак (например, как описано в Easton et al. (2006), "mTOR and cancer therapy", Oncogene, 25(48): 6436-46).

Для подтверждения того, что тот или иной ранее опубликованный документ является частью уровня техники и представляет общий уровень знаний, нет необходимости указывать или обсуждать его явно в данном описании.

В международных патентных заявках WO 99/64401 и WO 02/10140 раскрываются соединения, которые могут применяться как агонисты или антагонисты соматостатиновых рецепторов. Указанные документы не относятся преимущественно к имидазопиразинам.

В международных патентных заявках WO 2007/028051 и WO 2008/156614 среди прочего раскрываются имидазопиразины, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов киназ. В международной патентной заявке WO 2009/007029 раскрываются различные соединения, которые могут быть использованы при лечении болезней крови. Однако ни один из указанных документов не относится к имидазопиразинам, замещенным в положении 8 циклической группой.

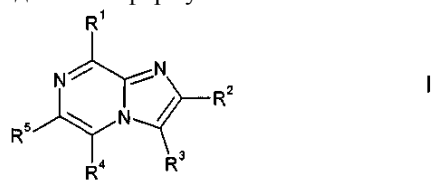
В международных патентных заявках WO 2004/072080 и WO 2004/072081 раскрываются различные имидазопиразины, которые могут быть использованы в качестве модуляторов комплекса HSP90 или в качестве модуляторов некоторых протеинкиназ. В международной патентной заявке WO 02/060492 также раскрываются различные имидазопиразины, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов некоторых протеинкиназ (киназ JAK). Однако все указанные документы преимущественно относятся к имидазопиразинам, которые являются незамещенными в положении 2, 3 и 5.

В международной патентной заявке WO 2004/022562 раскрываются различные имидазопиразины, которые могут быть использованы в качестве модуляторов киназной активности. Однако данный документ преимущественно относится к имидазопиразинам, которые замещены в положении 8 аминоклуппой, содержащей ароматический цикл, и/или имидазопиразинам, которые являются незамещенными в положении 2, 3 и 4.

В международной патентной заявке WO 02/062800 раскрываются различные соединения для применения в качестве антагонистов рецептора кортикотропинвысвобождающего фактора. В международной патентной заявке WO 88/04296 также раскрываются различные соединения для применения в качестве лекарственных средств. Однако указанные документы не относятся преимущественно к имидазопиразинам, замещенным в положении 6 ароматической группой, и/или относятся к имидазопиразинам, незамещенным в положении 2, 3 и 4.

### Раскрытие изобретения

Изобретение относится к соединению формулы I



в которой

R<sup>1</sup> представляет собой N-морфолинил, который может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из V<sup>1</sup> и/или =O;

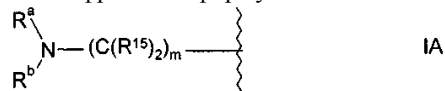
R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой независимо

(i) водород;

(ii) Q<sup>1</sup>;

(iii) C<sub>1-12</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N(R<sup>10a</sup>) и Q<sup>2</sup>; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут представлять собой фрагмент формулы IA



m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R<sup>15</sup> представляет собой водород, галоген (например, фтор) или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>1</sup>; или

две группы R<sup>15</sup> могут соединяться друг с другом с образованием (вместе с атомом углерода, к которому указанные группы R<sup>15</sup> присоединены) 3-6-членного (спироциклического) цикла, необязательно содержащего одну или несколько двойных связей и необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>2</sup>;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> соединены друг с другом и вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют первую 3-7-членную циклическую группу, необязательно содержащую один дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и указанная циклическая группа

(а) конденсирована со вторым циклом, который представляет собой или 3-7-членную насыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую один-четыре гетероатома, выбранных из атомов кислорода, серы и азота (предпочтительно кислорода и азота), или 3-12-членный насыщенный карбоцикл или ненасыщенный 5-12-членный карбоцикл или гетероцикл (в котором гетероатомы предпочтительно выбраны из атомов серы и, в особенности, азота и кислорода);

(b) включает линкерную группу  $-(C(R^x)_2)_p-$  и/или  $-(C(R^x)_2)_r-O-(C(R^x)_2)_s-$  (при этом  $p$  равен 1 или 2;  $r$  равен 0 или 1;  $s$  равен 0 или 1; каждый  $R^x$  представляет собой независимо водород или  $C_{1-6}$ -алкил), связывающую друг с другом два любых несоседних атома первого 3-7-членного цикла (т.е. с образованием мостиковой структуры); или

(с) включает второй цикл, который представляет собой или 3-12-членный насыщенный карбоцикл или 3-7-членную насыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую один-четыре гетероатома, выбранных из атомов кислорода и азота, и указанный второй цикл соединен с первым циклом через единственный атом углерода, общий для обоих циклов (т.е. с образованием спироцикла), где все циклические группы, определенные связью  $R^a$  и  $R^b$ , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^3$ ;

$R^4$  представляет собой водород, хлор, бром, иод,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{10b}$  или метил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^4$ , где  $E^4$  означает гетероарил или  $OR^{20}$ ;

но при этом по меньшей мере один из  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой заместитель, отличный от водорода;

$R^5$  представляет собой арил или гетероарил (которые оба необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^5$ );

каждый  $Q^1$  и  $Q^2$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-OC(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OS(O)_2OR^{10a}$ ,  $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$ ,  $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)-R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-S(O)_2OR^{10a}$ ,  $-SR^{10a}$ ,  $-S(O)R^{10a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10a})$  и  $E^6$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^7$ );

каждый  $B^1$  представляет собой независимо галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)-R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-SC(=Y)OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^8$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^9$ );

или любые два  $B^1$ , когда присоединены к одному и тому же атому углерода (причем посредством этого образуется спироцикл), могут соединяться друг с другом с образованием 3-12-членного (например, 3-6-членного) цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов, необязательно содержащего одну или больше (например, одну-три) двойных связей, и указанный цикл сам необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $=O$  и  $C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  и  $R^{10b}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, водород,  $C_{1-12}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $E^{10}$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^{11}$ ); или

любая соответствующая пара из  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  (например, когда они присоединены к одному и тому же атому, к соседним атомам, (т.е. в соотношении 1,2), или к атомам, которые представляют собой два отдаленных атома, т.е. в соотношении 1,3) может соединяться с образованием (например, вместе с нужным атомом азота, к которому обе группы могут быть присоединены) 3-20 (например, 4-12)-членного цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов (например, кроме тех, которые уже могут присутствовать, (а) гетероатом(ы), выбранный(ые) из атомов кислорода, азота и серы), необязательно содержащего одну или больше ненасыщенностей. (предпочтительно двойных связей) и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $E^{12}$ ;

каждый  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  и  $E^{12}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется:

(i)  $Q^4$ ;

(ii)  $C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^5$ ; или

любые две группы из  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  или  $E^{12}$ , например, у  $C_{1-12}$ -алкильных групп, например, когда они присоединены к одному и тому же или соседним атомам углерода арильных групп,

например, когда присоединены к соседним атомам углерода, могут соединяться друг с другом с образованием 3-12-членного цикла, необязательно содержащего одну или больше (например, одну-три) ненасыщенностей (предпочтительно двойных связей), и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и J<sup>1</sup>;

каждый Q<sup>4</sup> и Q<sup>5</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -OR<sup>20</sup>, -C(=Y)-R<sup>20</sup>, -C(=Y)-OR<sup>20</sup>, -C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -OC(=Y)-R<sup>20</sup>, -OC(=Y)-OR<sup>20</sup>, -OC(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>, -OP(=Y)(OR<sup>20</sup>)(OR<sup>21</sup>), -OP(OR<sup>20</sup>)(OR<sup>21</sup>), -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)OR<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NR<sup>22</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -SC(=Y)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -S(O)R<sup>20</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и J<sup>2</sup>), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>3</sup>);

каждый Y представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, =O, =S, =NR<sup>23</sup> или =N-CN;

каждый R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>4</sup> и =O), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>5</sup>); или

любая подходящая пара из R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup> (например, когда присоединена к одному и тому же атому, соседним атомам, т.е. в соотношении 1,2, или к атомам, которые представляют собой два отдаленных атома, т.е. в соотношении 1,3) может соединяться с образованием (например, вместе с нужным атомом азота, к которому указанные группы могут быть присоединены) 3-20 (например, 4-12)-членного цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов (например, кроме тех, которые уже могут присутствовать, (а) гетероатом(ы), выбранный(ые) из атомов кислорода, азота и серы), необязательно содержащего одну или больше ненасыщенностей (предпочтительно двойных связей), и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>6</sup> и =O;

каждый J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup>, J<sup>4</sup>, J<sup>5</sup> и J<sup>6</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется:

(i) Q<sup>7</sup>;

(ii) C<sub>1-6</sub>-алкил или гетероциклоалкил, которые оба необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и Q<sup>8</sup>;

каждый Q<sup>7</sup> и Q<sup>8</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, -CN, галоген, -N(R<sup>50</sup>)R<sup>51</sup>, -OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-R<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)N(R<sup>50</sup>)R<sup>51</sup>, -N(R<sup>52</sup>)C(=Y<sup>a</sup>)R<sup>51</sup>, -NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, -SR<sup>50</sup>, -S(O)R<sup>50</sup> или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

каждый Y<sup>a</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, =O, =S, =NR<sup>53</sup> или =N-CN;

каждый R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> и R<sup>53</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, водород или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -OR<sup>60</sup> и -N(R<sup>61</sup>)R<sup>62</sup>; или

любая подходящая пара из R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> (например, когда присоединена к одному и тому же или соседним атомам) может соединяться с образованием 3-8-членного цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов (например, кроме тех, которые уже могут присутствовать, гетероатомы, выбранные из атомов кислорода, азота и серы), необязательно содержащего одну или больше ненасыщенностей (предпочтительно двойных связей), и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и C<sub>1-3</sub>-алкила;

R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> представляют собой независимо водород или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

или его фармацевтически приемлемым сложному эфиру, амиду, сольвату или соли, и такие соединения, их сложные эфиры, амиды, сольваты и соли называются в данном описании "соединениями по изобретению".

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли можно получить обычными способами, например взаимодействием формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или несколькими эквивалентами соответствующих кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методов (например, в вакууме, сушки вымораживанием или фильтрации). Соли также можно получить, обменивая противоион соединения по изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

В "фармацевтически приемлемые сложный эфир, амид, сольват или их соли" включаются соли фармацевтически приемлемых сложных эфиров или амидов и сольваты фармацевтически приемлемых сложных эфиров, амидов или солей. Например, могут быть упомянуты фармацевтически приемлемые сложные эфиры и амиды, такие как определенные в данном описании, а также фармацевтически прием-

лемые сольваты или соли.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры и амиды соединений по изобретению также включены в объем изобретения. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры и амиды соединений по изобретению можно получить из соответствующих соединений, которые имеют соответствующую группу, например кислотную группу, превращаемую в соответствующий сложный эфир или амид. Например, фармацевтически приемлемые сложные эфиры (карбоновых кислот соединений по изобретению), которые могут быть упомянуты, включают необязательно замещенные C<sub>1-6</sub>-алкил-, C<sub>5-10</sub>-арил- и/или C<sub>5-10</sub>-арил-C<sub>1-6</sub>-алкилэфиры. Фармацевтически приемлемые амиды (карбоновых кислот соединений по изобретению), которые можно назвать, включают амиды формулы -C(O)N(R<sup>z1</sup>)R<sup>z2</sup>, в которой R<sup>z1</sup> и R<sup>z2</sup> независимо представляют собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>5-10</sub>-арил или C<sub>5-10</sub>-арил-C<sub>1-6</sub>-алкилен-. Предпочтительно C<sub>1-6</sub>-алкильные группы, которые могут быть упомянуты в контексте таких фармацевтически приемлемых сложных эфиров и амидов, являются нециклическими, например линейными и/или разветвленными.

Другие соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают карбаматы, карбоксамидо- или уреидопроизводные, например, такие производные по имеющимся функциональным аминок группам.

Поэтому для целей данного изобретения в объем изобретения также включены пролекарства соединений по изобретению.

Термин "пролекарство" соответствующего соединения по изобретению включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения метаболизируется *in vivo* до указанного соединения в количестве, которое может быть экспериментально обнаружено, и в пределах предварительно установленного времени (например, в пределах интервала между дозами от 6 до 24 ч (т.е. один-четыре раза в сутки)). Для того чтобы избежать неясности, термин "парентеральное" введение включает все формы введения иные, чем пероральное введение.

Пролекарства соединений по изобретению можно получить модификацией присутствующих в соединении функциональных групп таким образом, чтобы модификации расщеплялись *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Такие модификации обычно осуществляют путем синтеза исходного соединения с пролекарственным заместителем. Пролекарства включают соединения по изобретению, при этом гидроксильная группа, аминогруппа, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа соединения по изобретению связывается с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с регенерацией свободной гидроксильной группы, аминогруппы, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы соответственно.

Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются перечисленным, эфиры и карбаматы по функциональным гидроксигруппам, эфирным группам или карбоксильным функциональным группам, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общие сведения о пролекарствах можно найти, например, в Bundegaard H., "Design of Prodrugs", p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Соединения по изобретению могут содержать двойные связи и, таким образом, могут существовать в виде геометрических изомеров E (entgegen) и Z (zusammen) около каждой отдельной двойной связи. Изомеры положения также могут охватываться соединениями по изобретению. Все такие изомеры (например, если соединение по изобретению включает двойную связь или конденсированный цикл, охватываются цис- и транс-формы) и их смеси включены в объем изобретения (например, в объем изобретения могут быть включены изомеры по одному положению и смеси изомеров положения).

Соединения по изобретению также могут показывать таутомеризм. Все таутомерные формы (или таутомеры) и их смеси включены в объем изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам различной энергии, которые являются взаимопревращаемыми через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения путем миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминовая изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимопревращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов.

Соединения по изобретению также могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут показывать оптический и/или диастереоизомеризм. Диастереомеры можно разделить с использованием обычных методов, например хроматографии или фракционной кристаллизации. Различные стереоизомеры можно выделить разделением рацемической или другой смеси соединений с использованием обычных методов, например хроматографии или фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. С другой стороны, нужные оптические изомеры можно получить взаимодействием соответствующих оптически активных исходных веществ в условиях, которые не вызывают рацемизацию или эпимеризацию (т.е. способом "хирального сбора"), взаимодействием соответствующего исходного вещества с "хиральным вспомогательным веществом", которое затем можно удалить на подходящей стадии, путем дериватизации (т.е. расщепления, включая динамическое расщепление), например, с гомохиральной кислотой, с последующим выделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография, или взаимодействием с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором, все в условиях, известных специалистам.

Все стереоизомеры (в том числе, но без ограничения, диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры) и их смеси (например, рацемические смеси) включены в объем изобретения.

Когда в структурах, приведенных в данном описании, стереохимия у любого отдельного хирального атома не конкретизирована, тогда все стереоизомеры рассматриваются и включаются как соединения по изобретению. Когда стереохимия конкретизируется сплошным клином или пунктирной линией, представляющими определенную конфигурацию, тогда конкретизируется и определяется указанный стереоизомер.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированной, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, меченные изотопами, которые идентичны соединениям, описанным в данном описании, за исключением того, что один или несколько атомов в них заменены атомами с атомной массой или массовым числом, отличающимися от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (или наиболее распространенных атомов, обнаруживаемых в природе). Все изотопы любого определенного атома или элемента, конкретизированного в данном описании, рассматриваются в соединениях по изобретению. Примеры изотопов, которые могут входить в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, соединения, меченные  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ), применимы в соединении и для анализов распределения в тканевом субстрате. Изотопы тритий ( $^3\text{H}$ ) и углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ) применимы из-за легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может предоставить некоторые терапевтические преимущества, исходящие из большей устойчивости при метаболизме (например, повышенного периода полувыведения *in vivo* или требований меньших дозировок), и поэтому может быть предпочтительна в некоторых обстоятельствах. Изотопы, испускающие позитроны, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ , применимы для исследований методом позитронэмиссионной томографии (PET) для проверки занятости рецептора субстрата. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению обычно можно получить, следуя процедурам, аналогичным раскрытым на схеме 1 и/или в примерах, приведенных в данном описании ниже, заменяя меченным изотопом реагентом реагент, немеченный изотопами.

Если не указано иное,  $\text{C}_{1-q}$ -алкильные группы (где  $q$  представляет собой верхнюю границу интервала), определенные в данном описании, могут быть линейными или, когда имеется достаточное число атомов углерода (т.е. минимум два или три в соответствующем случае), разветвленными и/или циклическими (образуя, таким образом,  $\text{C}_{3-q}$ -циклоалкильные группы). Такие циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими и также могут быть мостиковыми. Кроме того, когда имеется достаточное число атомов углерода (т.е. минимум четыре), такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, когда имеется достаточное число атомов углерода (т.е. минимум два), ненасыщенными (причем образуются, например,  $\text{C}_{2-q}$ -алкенильные или  $\text{C}_{2-q}$ -алкинильные группы).

Если не указано иное,  $\text{C}_{1-q}$ -алкилен (где  $q$  представляет собой верхнюю границу интервала), определенный в данном описании, может быть линейным или, когда имеется достаточное число атомов углерода (т.е. минимум два), быть насыщенным или ненасыщенным (причем образуется, например, алкениленовая или алкиниленовая линкерная группа). Однако такие  $\text{C}_{1-q}$ -алкиленовые группы не могут быть разветвленными.

$\text{C}_{3-q}$ -Циклоалкильные группы (где  $q$  представляет собой верхнюю границу интервала), которые могут быть конкретно упомянуты, могут представлять собой моноциклические или бициклические алкильные группы и также могут быть мостиковыми (образуя, таким образом, системы конденсированных циклов, такие как циклоалкильные группы с тремя конденсированными циклами). Такие циклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или больше двойных связей (например, циклоалкенильные группы). К любой точке циклоалкильной группы могут присоединяться заместители. Кроме того, когда имеется достаточное число атомов углерода (т.е. минимум четыре), такие циклоалкильные группы также могут быть частично циклическими.

Термин "галоген", когда используется в данном изобретении, предпочтительно включает фтор, хлор, бром и иод.

Гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают неароматические моноциклические и бициклические гетероциклоалкильные группы, в которых по меньшей мере один (например, один-четыре) из атомов в циклической системе является иным, чем атом углерода (т.е. гетероатомом), и в которой общее число атомов в циклической системе составляет от 3 до 20 (например, от трех до десяти, например, от 3 до 8, например, 5-8). Такие гетероциклоалкильные группы также могут быть мостиковыми. Кроме того, такие гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или больше двойных связей и/или тройных связей, образуя, например,

$C_{2-q}$ -гетероциклоалкильные группы (где  $q$  представляет собой верхнюю границу интервала). Гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 7-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азиридинил, азетидинил, дигидропиранил, дигидропиридил, дигидропирролил (включая 2,5-дигидропирролил), диоксоланил (включая 1,3-диоксоланил), диоксанил (включая 1,3-диоксанил и 1,4-диоксанил), дитианил (включая 1,4-дитианил), дитиоланил (включая 1,3-дитиоланил), имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, 6-оксабицикло[3.2.1]октанил, оксетанил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, сульфоланил, 3-сульфоленил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил (такой как 1,2,3,4-тетрагидропиридил и 1,2,3,6-тетрагидропиридил), тиетанил, тиранил, тиоланил, тиоморфолинил, тританил (включая 1,3,5-тританил), тропанил и подобные группы. Заместители гетероциклоалкильных групп могут в соответствующем случае располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Точка присоединения гетероциклоалкильных групп может находиться у любого атома в циклической системе, включая (в соответствующем случае) гетероатом (такой как атом азота) или атом любого конденсированного карбоцикла, который может присутствовать как часть циклической системы. Гетероциклоалкильные группы также могут находиться в N- или S-оксидированной форме. В некоторых случаях гетероциклоалкил, упоминаемый в данном изобретении, может быть дополнительно уточнен как моноциклический или бициклический.

Для того чтобы избежать неясности, термин "бициклический" (например, когда используется в контексте гетероциклоалкильных групп) относится к группам, в которых второй цикл системы из двух циклов образован между двумя соседними атомами первого цикла. Термин "мостиковый" (например, когда используется в контексте циклоалкильных или гетероциклоалкильных групп) относится к моноциклическим или бициклическим группам, в которых два несоседних атома соединены или алкиленовой, или гетероалкиленовой цепью (в соответствующем случае).

Арильные группы, которые могут быть упомянуты, включают  $C_{6-20}$ , такие как  $C_{6-12}$  (например,  $C_{6-10}$ )-арильные группы. Такие группы могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими и могут иметь от 6 до 12 (например, 6-10) циклических атомов углерода, и из указанных циклов по меньшей мере один цикл является ароматическим.  $C_{6-10}$ -арильные группы включают фенил, нафтил и подобные группы, такие как 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Точка присоединения арильных групп может находиться у любого атома циклической системы. Например, когда арильная группа является полициклической, точка присоединения может находиться у атома циклической системы, в том числе атома неароматической группы. Однако когда арильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно соединяются с остальной молекулой через ароматический цикл.

Если не указано иное, термин «гетероарил», когда используется в данном изобретении, относится к ароматической группе, содержащей один или больше гетероатомов (например, один-четыре гетероатома), предпочтительно выбранных из N, O и S. Гетероарильные группы включают группы, которые имеют от 5 до 20 членов (например, от 5 до 10) и могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими, при условии, что по меньшей мере один из циклов является ароматическим (причем таким образом образуется, например, моно-, би- или трициклическая гетероароматическая группа). Когда гетероарильная группа является полициклической, точка присоединения может находиться у атома циклической системы, в том числе атома неароматической группы. Однако когда гетероарильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно соединяются с остальной молекулой через ароматический цикл. Гетероарильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 1,3-дигидроизоиндолил (например, 3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил; т.е. гетероарильные группы, которые связываются через неароматический цикл) или предпочтительно акридинил, бензимидазолил, бензодиоксанил, бензодиоксепинил, бензодиоксолил (включая 1,3-бензодиоксолил), бензофуранил, бензофуразанил, бензотиадиазолил (включая 2,1,3-бензотиадиазолил), бензотиазолил, бензоксадиазолил (включая 2,1,3-бензоксадиазолил), бензоксазинил (включая 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинил), бензоксазолил, бензоморфолинил, бензоселенадиазолил (включая 2,1,3-бензоселенадиазолил), бензотиенил, карбазолил, хроманил, циннолинил, фуранил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, индазолил, индолинил, индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиохроманил, изоксазолил, нафтиридинил (включая 1,6-нафтиридинил или предпочтительно 1,5-нафтиридинил и 1,8-нафтиридинил), оксадиазолил (включая 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), оксазолил, феназинил, фенотиазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, хинолизинил, хиноксалинил, тетрагидроизохинолинил (включая 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил), тетрагидрохинолинил (включая 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил), тетразолил, тиадиазолил (включая 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил и 1,3,4-тиадиазолил), тиазолил, тиохроманил, тиофенетил, тиенил, триазолил (включая 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3,4-триазолил) и подобные группы. Заместители гетероарильных групп в соответствующем



щих случаях могут располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Точка присоединения гетероарильных групп может быть у любого атома циклической системы, включая (в соответствующих случаях) гетероатом (такой как атом азота) или атом у любого конденсированного карбоцикла, который может присутствовать как часть циклической системы. Гетероарильные группы также могут находиться в N- или S-оксидированной форме. В некоторых случаях гетероарильные группы, указанные в данном изобретении, могут быть дополнительно уточнены как моноциклические или бициклические. Когда гетероарильные группы являются полициклическими, в которых присутствует неароматический цикл, тогда такой неароматический цикл может быть замещен одной или несколькими группами =O.

Может быть конкретно указано, что гетероарильная группа является моноциклической или бициклической. В случае, когда конкретно указано, что гетероарил является бициклическим, он может представлять собой пяти-, шести- или семичленный моноцикл (например, моноциклический гетероарильный цикл), конденсированный с другим пяти-, шести- или семичленным циклом (например, моноциклическим арильным или гетероарильным циклом).

Гетероатомы, которые могут быть упомянуты, включают атомы фосфора, кремния, бора и предпочтительно кислорода, азота и серы.

Для того чтобы избежать неясности, когда указано, что группа (например, C<sub>1-12</sub>-алкильная группа) может быть замещена одним или несколькими заместителями (например, выбранными из E<sup>6</sup>), тогда указанные заместители (например, E<sup>6</sup>) являются независимыми друг от друга. Иными словами, такие группы могут быть замещены одним и тем же заместителем (например, E<sup>6</sup>) или различными заместителями (например, E<sup>6</sup>).

Для того чтобы избежать неясности, в случаях, в которых обозначение двух или большего числа заместителей в соединении по изобретению может быть одним и тем же, фактические заместители никоим образом не зависят друг от друга. Например, в ситуации, когда присутствует более одного заместителя Q<sup>1</sup> (или, например, E<sup>6</sup>), тогда такие заместители Q<sup>1</sup> (или, например, E<sup>6</sup>) могут быть одинаковыми или различными. Далее в случае, когда присутствуют два заместителя Q<sup>1</sup> (или два E<sup>6</sup>), когда один представляет собой -OR<sup>10a</sup> (или, например, -OR<sup>20</sup> в соответствующем случае) и другой представляет собой -C(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup> (или, например, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup> в соответствующем случае), тогда такие группы R<sup>10a</sup> или R<sup>20</sup> не рассматриваются как являющиеся взаимозависимыми. Также, когда, например, присутствует два заместителя -OR<sup>10a</sup>, тогда такие группы -OR<sup>10a</sup> могут быть одинаковыми или различными (т.е. каждая группа R<sup>10a</sup> может иметь одно и то же или различные значения).

Для того чтобы избежать неясности, когда в данном изобретении используется термин "E<sup>1</sup>-E<sup>12</sup>", это, как будет понятно специалисту, означает E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup>, E<sup>3</sup>, E<sup>4</sup>, E<sup>5</sup>, E<sup>6</sup>, E<sup>7</sup>, E<sup>8</sup>, E<sup>9</sup>, E<sup>10</sup>, E<sup>11</sup> и E<sup>12</sup> включительно.

Отдельные признаки (например, предпочтительные признаки), указанные в данном описании, можно взять по отдельности или в сочетании с любыми другими признаками (включая предпочтительные признаки), указанными в данном описании (следовательно, предпочтительные признаки можно взять в сочетании с другими предпочтительными признаками или независимо от них).

Специалисту следует иметь в виду, что соединения по изобретению, которые являются предметом данного изобретения, включают те соединения, которые являются устойчивыми. Иными словами, соединения по изобретению включают соединения, которые достаточно устойчивы для того, чтобы перенести выделение, например, из реакционной смеси до применимой степени чистоты.

Соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых R<sup>4</sup> представляет собой водород или заместитель, выбранный из галогена, -CN, метила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>4</sup>.

Предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых R<sup>5</sup> не представляет собой фенил или 3-пиридил (в особенности, фенил) (например, когда последние две группы замещены (например, в мета-положении к точке присоединения к имидазопиразину), например, мочевиной (например, N(R<sup>22</sup>)C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, где Y предпочтительно представляет собой =O)).

Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых, в особенности, например, R<sup>5</sup> представляет собой фенил или 3-пиридил (например, когда последние две группы замещены (например, в местоположении к точке присоединения к имидазопиразину), например, мочевиной (например, -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, где Y представляет собой предпочтительно =O)), тогда предпочтительно

R<sup>3</sup> представляет собой заместитель иной, чем водород;

когда R<sup>3</sup> представляет собой заместитель иной, чем водород, тогда он предпочтительно представляет собой Q<sup>1</sup>, где Q<sup>1</sup> представляет собой гетероциклоалкил (например, пиперидинил, и указанная гетероциклоалкильная группа присоединяется к имидазопиразину через атом углерода или предпочтительно атом азота), или Q<sup>1</sup> более предпочтительно представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -C(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OC(=Y)-R<sup>10a</sup>, -OC(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -OC(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>10a</sup>, -OP(=Y)(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -OP(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)R<sup>11a</sup>, N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)OR<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -SC(=Y)-R<sup>10a</sup>,

$-S(O)_2OR^{10a}$ ,  $-SR^{10a}$  или  $-S(O)R^{10a}$  (и  $Q^1$  предпочтительно представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$  и в особенности  $-N(R^{10a})R^{11a}$ );

когда  $R^3$  представляет собой заместитель иной, чем водород, тогда он предпочтительно не представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-12}$  (например,  $C_{1-6}$ )-алкил, гетероциклоалкил (предпочтительно соединенный с имидазопиразином через атом углерода), арил (например, фенил) или гетероарил; и/или по меньшей мере один из  $R^2$  и  $R^4$  не представляет собой водород, т.е. любой один из  $R^2$  и  $R^4$  может представлять собой водород, а другой (или оба) представляет(ют) собой заместитель(и), имеющий(ие) значения, указанные в данном описании.

Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых в особенности, например, в случае, когда  $R^5$  представляет собой фенил или 3-пиридил (например, когда последние две группы замещены, например, в мета-положении к точке присоединения к имидазопиразину, например, мочевиной, например  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ , где  $Y$  представляет собой предпочтительно  $=O$ ), тогда предпочтительно

$B^1$  не представляет собой или не содержит ароматические группы (такие как пиридил, например 4-пиридил);

$B^1$  представляет собой независимо галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)-R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-SC(=Y)OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2OR^{10a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^8$ ), или два заместителя  $B^1$  могут соединяться друг с другом, как указано в данном описании (т.е., например, с образованием спироцикла);

каждый  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  и  $R^{10b}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, водород,  $C_{1-12}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $E^{10}$ );

или любая подходящая пара из  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  может соединяться, как указано в данном описании, но при этом, когда, например, присутствуют одна или несколько групп  $E^8$ ,  $E^{10}$  и/или  $E^{12}$  (которые представляют собой независимо  $Q^4$  или  $C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^5$ ), тогда указанные группы  $Q^4$  и  $Q^5$  не представляют собой или не содержат ароматические циклы, т.е. тогда каждый  $Q^4$  и  $Q^5$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)-R^{20}$ ,  $-C(=Y)-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OC(=Y)-R^{20}$ ,  $-OC(=Y)-OR^{20}$ ,  $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OS(O)_2OR^{20}$ ,  $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-OP(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-SC(=Y)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $C_{1-6}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^2$ );

каждый  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  представляет собой независимо водород,  $C_{1-6}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^4$  и  $=O$ ).

Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых (например, когда  $R^5$  представляет собой моноциклическую ароматическую группу, такую как фенил или пиридил, например, 3-пиридил, например, когда последние две группы замещены, например, в мета-положении к точке присоединения к имидазопиразину, например, мочевиной, например  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ , где  $Y$  предпочтительно представляет собой  $=O$ ),  $R^3$  предпочтительно не представляет собой  $-C(=Y)-OR^{10a}$  (в особенности, когда, например,  $R^1$  представляет собой гетероарильную группу, например пиридил);

$R^3$  предпочтительно представляет собой водород или более предпочтительно заместитель, выбранный из гетероциклоалкила (например, который присоединяется к имидазопиразину через атом азота) или в особенности галогена,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-OC(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OS(O)_2OR^{10a}$ ,  $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$ ,  $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$ ,  $N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)R^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $-SR^{10a}$  и  $-S(O)R^{10a}$ , или фрагмент формулы IA, указанной в данном описании; и/или

$R^3$  предпочтительно не представляет собой или не содержит ароматическую группу (в особенности, когда  $R^3$  представляет собой  $-N(R^{10a})R^{11a}$ , например, где  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$  соединены вместе с образованием, например, пиперазинильной группы), т.е. каждый  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  и  $R^{10b}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, водород,  $C_{1-12}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $E^{10}$ ); или любая подходящая пара из  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  может соединяться, как указано в данном описании (и, следовательно, быть замещенной одной или несколькими группами  $E^{12}$ ), но при этом, когда присутствуют одна или несколько групп  $E^{10}$  и/или  $E^{12}$ , которые представляют собой независимо  $Q^4$  или  $C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^5$ , тогда указанные группы  $Q^4$  и  $Q^5$  не представляют собой или не содержат

ароматические циклы, т.е. тогда каждый  $Q^4$  и  $Q^5$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)-R^{20}$ ,  $-C(=Y)-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OC(=Y)-R^{20}$ ,  $-OC(=Y)-OR^{20}$ ,  $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OS(O)_2OR^{20}$ ,  $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-OP(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-SC(=Y)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $C_{1-6}$ -алкил или гетероциклоалкил (две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^2$ );

каждый  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  представляет собой независимо водород,  $C_{1-6}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^4$  и  $=O$ ).

Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых

группа  $R^1$  не может быть замещена ароматическим циклом (например, гетероарильной группой);

$B^1$  не представляет собой или не содержит ароматические (например, гетероароматические) группы;

$B^1$  представляет собой независимо арил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^9$ ) или предпочтительно галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-SC(=Y)OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^8$ ), или два заместителя  $B^1$  могут соединяться друг с другом (с образованием спироцикла), как указано в данном описании (этот случай особенно актуален, когда  $R^1$  представляет собой группу (a), т.е.  $-N(R^{1a})R^{1b}$ );

каждый  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  и  $R^{10b}$  (например, когда присутствует заместитель  $B^1$ , содержащий такую группу) представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, арил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^{11}$ ) или предпочтительно водород,  $C_{1-12}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $E^{10}$ ); или любая подходящая пара из  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  может соединяться, как указано в данном описании (и, следовательно, быть замещенной одной или несколькими группами  $E^{12}$ ), но при этом, когда присутствуют одна или несколько групп  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  и/или  $E^{12}$ , которые представляют собой независимо  $Q^4$  или  $C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^5$ , тогда указанные группы  $Q^4$  и  $Q^5$  не представляют собой или не содержат ароматические циклы, т.е. тогда каждый  $Q^4$  и  $Q^5$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, арил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^3$ ) или предпочтительно галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)-R^{20}$ ,  $-C(=Y)-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OC(=Y)-R^{20}$ ,  $-OC(=Y)-OR^{20}$ ,  $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OS(O)_2OR^{20}$ ,  $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-OP(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-SC(=Y)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $C_{1-6}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^2$ );

каждый  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  представляет собой независимо водород,  $C_{1-6}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^4$  и  $=O$ ).

Другие соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых, например,  $B^1$  предпочтительно представляет собой  $-N(R^{10a})R^{11a}$  или предпочтительно галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)R^{10a}$ ,  $-SC(=Y)OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ , гетероциклоалкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^8$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^9$ );

когда  $B^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-12}$ -алкил (например, метил), тогда любая такая группа является незамещенной, или, когда замещена одной или несколькими группами  $=O$  и/или  $E^8$ , тогда, когда  $E^8$  представляет собой  $Q^4$ ,  $Q^4$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)-R^{20}$ ,  $-C(=Y)-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OC(=Y)-R^{20}$ ,  $-OC(=Y)-OR^{20}$ ,  $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OS(O)_2OR^{20}$ ,  $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-OP(OR^{20})(OR^{21})$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-SC(=Y)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$ ,  $C_{1-6}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^2$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^3$ ); или

$B^1$  предпочтительно представляет собой галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)R^{10a}$ ,  $-SC(=Y)OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями,

выбранными из =O и E<sup>8</sup>), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>9</sup>).

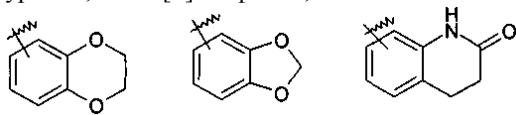
Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых

по меньшей мере один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> не представляет собой ароматическую группу (т.е. необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу);

по меньшей мере один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляет собой водород или заместитель, имеющий значения, указанные в данном описании, но при этом каждый Q<sup>1</sup> и, необязательно, Q<sup>2</sup> выбраны независимо из галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -C(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OC(=Y)-R<sup>10a</sup>, -OC(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -OC(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>10a</sup>, -OP(=Y)(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -OP(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)R<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)OR<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -SC(=Y)R<sup>10a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -SR<sup>10a</sup>, -S(O)R<sup>10a</sup>, C<sub>1-12</sub>-алкила или гетероциклоалкила (при этом две последние группы, необязательно, замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N(R<sup>10a</sup>) и E<sup>6</sup>), или фрагмента формулы IA, определенного в данном описании;

более предпочтительно ни R<sup>2</sup>, ни R<sup>3</sup> не представляет собой ароматическую группу, т.е. указанные группы предпочтительно представляют собой атомы водорода или заместители, указанные выше.

Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых, например, R<sup>5</sup> не представляет собой необязательно замещенный фенил, нафтил, индолил, тиофенил, бензо[b]фуранил, бензо[b]тиофенил, изоксазол или



и/или

R<sup>2</sup> не представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(O)-O-R<sup>10a</sup>, -C(O)-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, и/или R<sup>3</sup> не представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; и/или

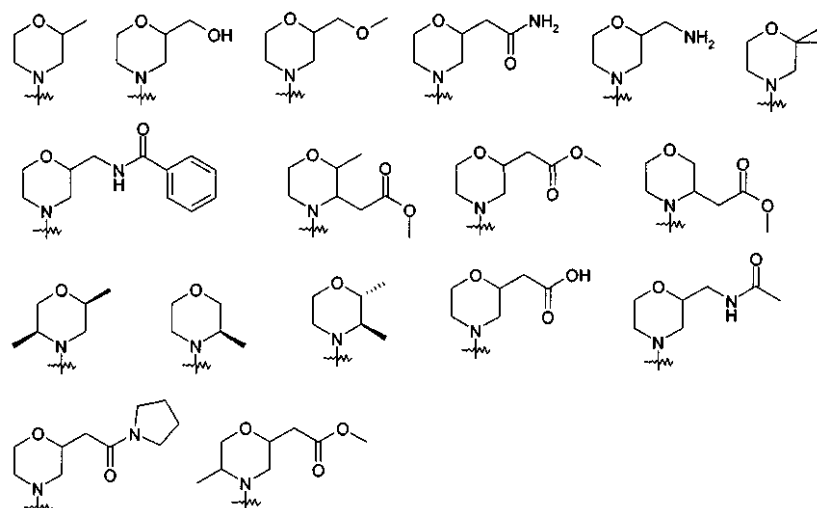
R<sup>2</sup> представляет собой водород или Q<sup>1</sup> (наиболее предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой водород), где Q<sup>1</sup> предпочтительно выбран из галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -OC(=Y)-R<sup>10a</sup>, -OC(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -OC(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>10a</sup>, -OP(=Y)(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -OP(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)R<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)OR<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -SC(=Y)R<sup>10a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -SR<sup>10a</sup>, -S(O)R<sup>10a</sup>, гетероциклоалкила (необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N(R<sup>10a</sup>) и E<sup>6</sup>), арила или гетероарила (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>7</sup>);

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N(R<sup>10a</sup>) и Q<sup>2</sup>), или R<sup>3</sup> более предпочтительно представляет собой водород или Q<sup>1</sup>, где Q<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N(R<sup>10a</sup>) и E<sup>6</sup>) и где Q<sup>1</sup> более предпочтительно представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -C(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OC(=Y)-R<sup>10a</sup>, -OC(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -OC(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>10a</sup>, -OP(=Y)(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -OP(OR<sup>10a</sup>)(OR<sup>11a</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)R<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)OR<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -SC(=Y)R<sup>10a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -SR<sup>10a</sup>, -S(O)R<sup>10a</sup>, гетероциклоалкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N(R<sup>10a</sup>) и E<sup>6</sup>), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>7</sup>); или R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup> может представлять собой фрагмент формулы IA.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям по изобретению, в которых R<sup>1</sup> типично представляет собой

N-морфолинил, который является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями =O и/или B<sup>1</sup>;

когда R<sup>1</sup> представляет собой замещенный морфолинил, его предпочтительно выбирают из следующих структур:



В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям, в которых

$R^2$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_mNR^{10}R^{11}$ , где  $m$  равен 1, 2 или 3, и  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_{20}$ -гетероцикл; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$ , где  $n$  равен 1 или 2;  $R^{12}$ ,  $R^6$  и  $R^7$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила; и  $R^{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_{12}$ -алкил или  $C_6$ - $C_{20}$ -арил;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nOR^{10}$ , где  $n$  равен 1 или 2, и  $R^{10}$ ,  $R^6$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nS(O)_2R^{10}$ , где  $n$  равен 1 или 2; и  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H,  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-12}$ -алкил или  $C_6$ - $C_{20}$ -арил;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$ , где  $n$  равен 1 или 2; и  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ , где Y представляет собой O, и  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_2$ - $C_{20}$ -гетероцикл;

$R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать  $C_2$ - $C_{20}$ -гетероцикл, выбранный из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила и пирролидинила; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ , где Y представляет собой O, и  $R^{10}$  и  $R^{11}$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ , где Y представляет собой O, и  $R^{10}$  и  $R^{11}$  выбирают независимо из H и  $C_{3-12}$ -карбоцикла,  $C_{2-20}$ -гетероцикла,  $C_{6-20}$ -арила и  $C_{1-20}$ -гетероарила;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-NHR^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{3-12}$ -карбоцикл,  $C_{2-20}$ -гетероцикл,  $C_{6-20}$ -арил или  $C_{1-20}$ -гетероарил, или  $R^{12}$  может представлять собой фенил или 4-пиридил; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$ , где Y представляет собой O,  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-12}$ -алкил,  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-12}$ -алкил,  $C_{3-12}$ -карбоцикл,  $C_{2-20}$ -гетероцикл,  $C_{6-20}$ -арил или  $C_{1-20}$ -гетероарил;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$ , где  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-12}$ -алкил,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-12}$ -алкил,  $C_{3-12}$ -карбоцикл,  $C_{2-20}$ -гетероцикл,  $C_{6-20}$ -арил или  $C_{1-20}$ -гетероарил;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , где  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_2$ - $C_{20}$ -гетероцикл, выбранный из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила и пирролидинила;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , где  $R^{10}$  и  $R^{11}$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила;  $R^{10}$  и

$R^{11}$  могут быть выбраны независимо из H, замещенного этила и замещенного пропила;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-12}$ -алкил, и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{2-8}$ -алкенил, и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{2-8}$ -алкинил ( $C_{2-8}$ -алкинил может быть замещен  $C_{2-20}$ -гетероциклилом, который включает, но без ограничения, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и пирролидинил); и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{6-20}$ -арил, такой как фенил; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-12}$ -карбоциклил; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_2-C_{20}$ -гетероциклил; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-20}$ -гетероарил; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^2$  представляет собой H;

$R^2$  представляет собой метил ( $CH_3$ ), циклопропил,  $CF_3$ , CN или  $CONH_2$ .

В некоторых воплощениях изобретения  $R^3$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_mNR^{10}R^{11}$ , где m равен 1, 2 или 3, и  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_3-C_{20}$ -гетероциклил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$ , где n равен 1 или 2;  $R^{12}$ ,  $R^6$  и  $R^7$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила;  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_{12}$ -алкил или  $C_6-C_{20}$ -арил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nOR^{10}$ , где n равен 1 или 2,  $R^{10}$ ,  $R^6$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nS(O)_2R^{10}$ , где n равен 1 или 2;  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H,  $R^{10}$  может представлять собой  $C_{1-12}$ -алкил или  $C_6-C_{20}$ -арил;  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-(CR^6R^7)_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$ , где n равен 1 или 2;  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ , где Y представляет собой O,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_2-C_{20}$ -гетероциклил;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать  $C_2-C_{20}$ -гетероциклил, выбранный из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила и пирролидинила;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ , где Y представляет собой O,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ , где Y представляет собой O,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  выбирают независимо из H и  $C_{3-12}$ -карбоциклила,  $C_{2-20}$ -гетероциклила,  $C_{6-20}$ -арила и  $C_{1-20}$ -гетероарила;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-NHR^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{3-12}$ -карбоциклил,  $C_{2-20}$ -гетероциклил,  $C_{6-20}$ -арил или  $C_{1-20}$ -гетероарил, или  $R^{12}$  может представлять собой фенил или 4-пиридил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$ , где Y представляет собой O,  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-12}$ -алкил,  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-12}$ -алкил,  $C_{3-12}$ -карбоциклил,  $C_{2-20}$ -гетероциклил,  $C_{6-20}$ -арил или  $C_{1-20}$ -гетероарил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$ , где  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-12}$ -алкил,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-12}$ -алкил,  $C_{3-12}$ -карбоциклил,  $C_{2-20}$ -гетероциклил,  $C_{6-20}$ -арил или  $C_{1-20}$ -гетероарил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , где  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_2-C_{20}$ -гетероциклил, выбранный из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила и

пирролидинила;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , где  $R^{10}$  и  $R^{11}$  выбирают независимо из H и  $C_{1-12}$ -алкила;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  могут быть выбраны независимо из H, замещенного этила и замещенного пропила;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-12}$ -алкил,  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_{2-8}$ -алкенил,  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_{2-8}$ -алкинил ( $C_{2-8}$ -алкинил может быть замещен  $C_{2-20}$ -гетероциклилом, который включает, но без ограничения, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и пирролидинил);  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_{6-20}$ -арил, такой как фенил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_{3-12}$ -карбоциклил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_2-C_{20}$ -гетероциклил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ ;

$R^3$  представляет собой  $C_2-C_{20}$ -гетероарил;  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C_2-C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$  или  $NR^{16}R^{17}$ .

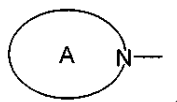
В приведенных выше двух разделах (и в некоторых других разделах в данном описании) любые подходящие алкильные, циклоалкильные, гетероциклоалкильные, арильные или гетероарильные группы могут быть необязательно замещены соответствующими заместителями, имеющими значения, указанные в данном описании (например, заместителями  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $Q^4$ ,  $Q^5$ ,  $J^2$  или  $J^3$  (например,  $Q^1$ ,  $E^6$  и/или  $E^7$ )). Кроме того, если не указано иное, в приведенных выше двух разделах:

(i) каждый  $R^{16}$  и  $R^{17}$  соответственно представляет собой заместители  $R^{20}$  и  $R^{21}$ , имеющие значения, указанные в данном описании (и более предпочтительно они соответственно представляет собой заместители  $R^{50}$  и  $R^{51}$ , имеющие значения, указанные в данном описании);

(ii) каждый  $R^6$  и  $R^7$  может представлять собой независимо заместитель, определяемый в данном описании как  $R^{15}$  (т.е. каждый может представлять собой независимо водород, заместитель, имеющий значения, указанные в данном описании, или  $R^6$  и  $R^7$  могут соединяться таким же образом, как две группы  $R^{15}$ , присоединенные может быть к одному и тому же атому углерода);

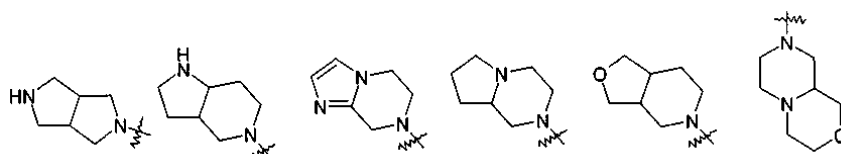
(iii) каждый  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  соответственно представляет собой заместитель, имеющий значения, указанные для заместителей  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$ .

В некоторых воплощениях  $R^2$  или  $R^3$  представляет собой фрагмент формулы IA, отображенной в данном описании, при этом  $R^a$  и  $R^b$  образуют вместе с атомом N, к которому они присоединены, группу формулы

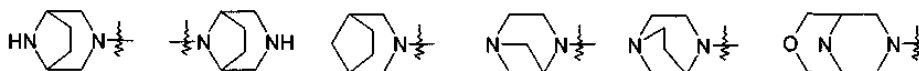


в которой

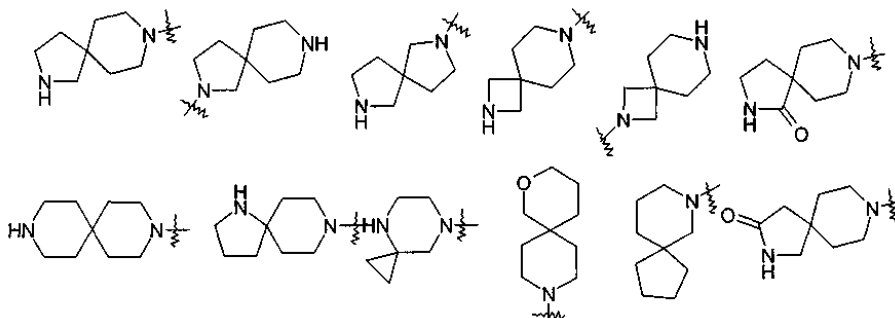
(а) цикл A представляет собой первый 3-7-членный насыщенный N-содержащий гетероцикл, который конденсирован со вторым циклом, уже определенным ранее в данном описании, с образованием гетерополициклической системы, в которой первый цикл выбирают, но не ограничиваются указанным, из азетидина, пирролидина, пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина и гомопиперазина, причем указанная группа конденсирована со вторым циклом, уже определенным ранее в данном описании. Второй цикл обычно представляет собой 3-7-членный насыщенный N-содержащий гетероцикл, уже определенный ранее в данном описании в отношении первого цикла, или второй цикл представляет собой 5-12-членную ненасыщенную гетероциклическую группу. Более предпочтительно второй цикл представляет собой 5-, 6- или 7-членный насыщенный N-содержащий гетероцикл или 5-7-членный ненасыщенный гетероцикл. Типичные примеры второго цикла включают азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, гомопиперазин, пиррол, имидазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, тетрагидрофуран и тетрагидропиран. Примеры гетерополициклической системы включают октагидропирроло[1,2-a]пиазин и октагидропирроло[3,4-c]пиррол. Конкретные примеры гетерополициклической системы включают следующие структуры:



(b) цикл А представляет собой первую 3-7-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, уже определенную ранее в данном описании (содержащую линкерную группу), которая включает, но не ограничивается указанным, мостиковую группу (т.е. линкерную группу, связывающую два любых несоседних атома первого цикла), причем посредством этого образуется, например, 3,8-дизабицикло[3.2.1]октан, 2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 2-азабицикло[2.2.1]гептан, 3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан, 6-азабицикло[3.1.1]гептан, 3,9-дизабицикло[4.2.1]нонан и/или 2-окса-7,9-дизабицикло[3.3.1]нонан. Конкретные примеры такой группы включают следующие структуры:



(с) цикл А представляет собой первую 3-7-членную насыщенную N-содержащую гетероциклическую группу, уже определенную ранее в данном описании, которая спиро конденсирована по любому доступному атому углерода со вторым 3-12-членным насыщенным карбоциклом, предпочтительно 3-6-членным насыщенным карбоциклом, или 4-7-членной насыщенной N-содержащей гетероциклической группой. Примеры включают группу, в которой первый цикл выбран из азетидина, пирролидина, пиперидина и пиперазина, который спиро конденсирован по циклическому атому углерода со вторым циклом, выбранным из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана, азетидина, пирролидина, пиперидина, пиперазина и тетрагидропирана. Цикл, образованный таким образом, может представлять собой, например, производные 3,9-дизаспиро[5,5]ундекана, 2,7-дизаспиро[3,5]нонана, 2,8-дизаспиро[4,5]декана или 2,7-дизаспиро[4,4]нонана. Конкретные примеры такой группы включают следующие структуры:



В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой фрагмент формулы IA, приведенный ранее в описании, где  $R^a$  и  $R^b$  имеют значения, описанные выше; и  $R^3$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$ ,  $NR^{16}R^{17}$ .  $R^{16}$  и  $R^{17}$  имеют значения, указанные в данном описании.

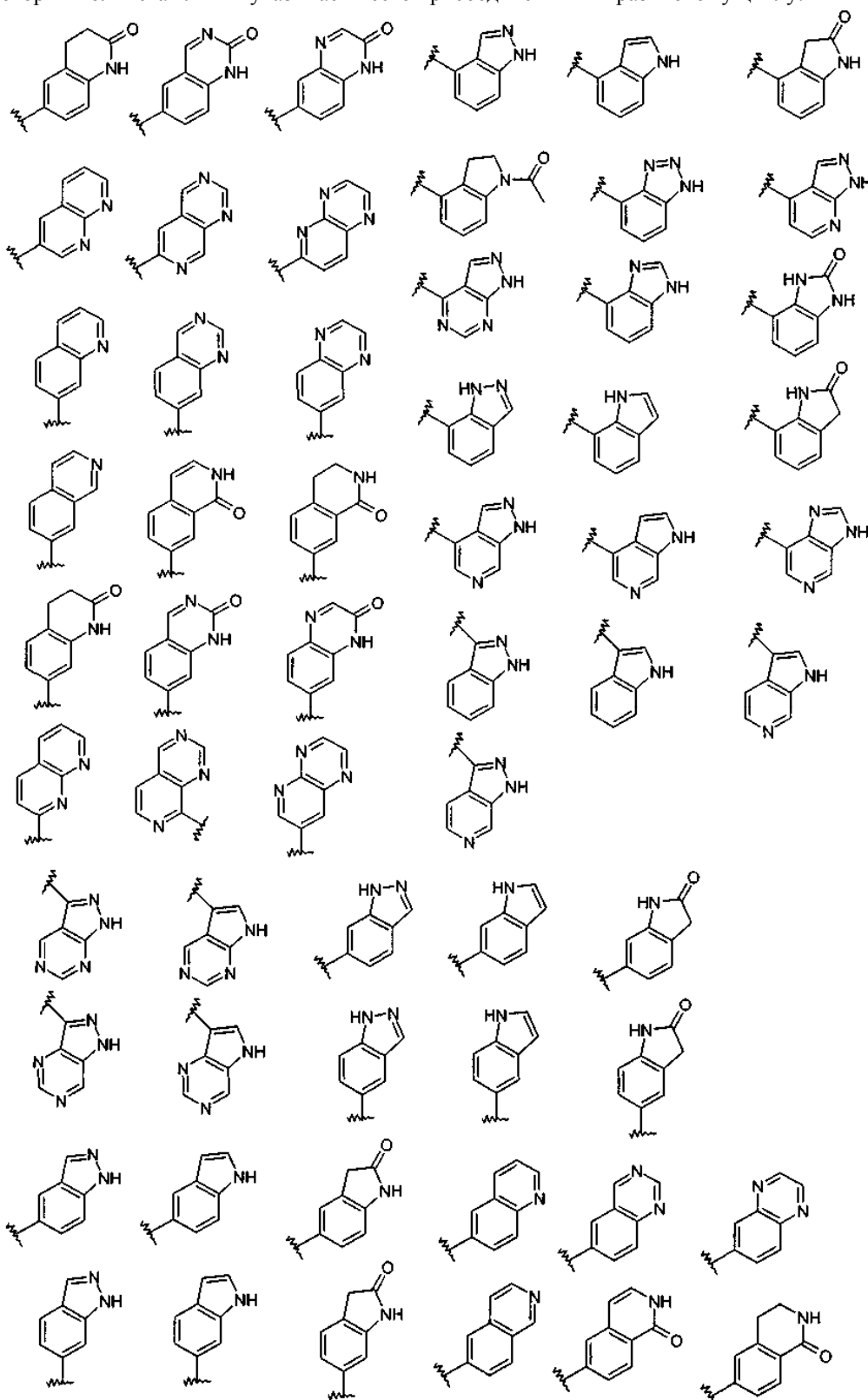
В некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой фрагмент формулы IA, приведенной ранее в описании; и  $R^2$  представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_2$ - $C_6$ -гетероциклоалкил,  $C(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $OR^{16}$ ,  $NR^{16}R^{17}$ .  $R^{16}$  и  $R^{17}$  имеют значения, указанные в данном описании.

Примеры воплощений  $R^5$  включают, но не ограничиваются указанным, пиррольную, пиразольную, триазольную, тетразольную, тиазольную, изотиазольную, оксазольную, изоксазольную, изоиндольную, 1,3-дигидроиндол-2-оновую, пиридин-2-оновую, пиридин-3-ольную, имидазольную, 1H-имидазольную, 1H-индольную, индолин-2-оновую, 1-(индолин-1-ил)этаноновую, пиримидиновую, пиридазиновую, пиразиновую и изатиновую группы, 1H-бензо[d][1,2,3]триазольную, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинильную, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидиновую, 1H-бензо[d]имидазольную, 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-оновую, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридиниловую, 1H-пиразоло[4,3-d]пиримидиновую, 5H-пирроло[3,2-d]пиримидиновую, 2-амино-1H-пурин-6(9H)-оновую, хинолиновую, хиназолиновую, хиноксалиновую, изохинолиновую, изохинолин-1(2H)-оновую, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-оновую, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-оновую, хиназолин-2(1H)-оновую, хиноксалин-2(1H)-оновую, 1,8-нафтиридиновую, пиридо[3,4-d]пиримидиновую и пиридо[3,2-b]пиразиновую, 1,3-дигидробензимидазолоновую, бензотиазольную и бензотиадиазольную группы. Указанные группы могут быть незамещенными или замещенными.

Место присоединения группы  $R^5$  в положение С-6 требуемого имидазопиразинового цикла формулы I может находиться у любого атома углерода (углеродная связь) группы  $R^5$  (например, конденсированной бициклической  $C_4$ - $C_{20}$ -гетероциклической или конденсированной бициклической  $C_1$ - $C_{20}$ -гетероарильной группы  $R^5$ ).



Воплощения, которые служат примерами  $R^5$ , включают, но не ограничиваются следующими группами, в которых волнистая линия указывает место присоединения к пиразиновому циклу:



Предпочтительные соединения по изобретению включают соединения, в которых  $R^2$  и  $R^3$  могут представлять собой фрагмент формулы IA, хотя предпочтительнее  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо  $C_{1-12}$  (например,  $C_{1-6}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $Q^2$ , или  $R^2$  и  $R^3$  представляют более предпочтительный заместитель, выбранный из  $Q^1$ ;

$m$  равен 0, 1 или 2;

каждый  $R^{15}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-3}$ )-алкил, и последняя группа пред-

почтительно является незамещенной;

когда  $R^a$  и  $R^b$  соединяются друг с другом, они могут образовывать первую 5- или 6-членную циклическую группу, необязательно содержащую один дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и такая циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и предпочтительно  $E^3$ ;

$R^4$  представляет собой водород или заместитель, выбранный из галогена, -CN, метила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^4$ ;

когда  $R^5$  представляет собой арил (например, фенил), тогда такая группа может быть незамещенной, но предпочтительно замещена по меньшей мере одним (например, двумя или предпочтительно одним) заместителем, выбранным из  $E^5$ ;

когда  $R^5$  представляет собой моноциклический гетероарил (например, 5- или 6-членную гетероарильную группу), тогда такая группа предпочтительно содержит 1, 2, 3 или 4 атома азота и, необязательно, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов кислорода и серы, и такая гетероарильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^5$ ;

когда  $R^5$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-, 9- или 10-членную гетероарильную группу), тогда такая группа предпочтительно состоит из 5- или 6-членного цикла, конденсированного с другим 5- или 6-членным циклом (при этом любой один из указанных циклов может содержать один или несколько (например, четыре или предпочтительно один-три) гетероатомов), где общее число гетероатомов предпочтительно составляет один-четыре, и такой цикл необязательно замещен одним или несколькими (например, двумя или предпочтительно одним) заместителями, выбранными из  $E^5$  (и если в бициклической гетероарильной группе присутствует неароматический цикл, такая группа также может быть замещена одной или несколькими (например, одной) группами =O);

необязательные заместители (например, первый необязательный заместитель) группы  $R^5$  (например, когда она представляет собой арил, такой как фенил) предпочтительно выбирают из -OR, -SR, -CH<sub>2</sub>OR, CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>2</sub>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)NHR, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>y</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>y</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, галогена и -NO<sub>2</sub> (где каждый R выбирают независимо из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>5-10</sub>-циклоалкила и 5-12-членной арильной или гетероарильной группы, причем группы являются незамещенными или замещены (например, одним или несколькими заместителями, указанными в данном описании, например заместителями группы  $E^5$ , например, =O, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup>, J<sup>4</sup> и/или J<sup>5</sup>), w равен 0, 1 или 2, и y равен 1 или 2);

когда  $R^5$  представляет собой арил (например, фенил), тогда такая группа замещена одним или двумя заместителями (например, первым заместителем, имеющим значения, указанные выше, и необязательно другим заместителем (или другими двумя заместителями), предпочтительно выбранными из галогена, C<sub>1-12</sub>-алкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>d</sup>, SR<sup>d</sup>, NR<sup>d</sup>, C(O)R<sup>d</sup>, SOR<sup>d</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, SO<sub>2</sub>N(R)<sup>d</sup>, NC(O)R<sup>d</sup> и CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> (где каждый R<sup>d</sup> представляет собой независимо H или C<sub>1-6</sub>-алкил));

когда  $R^5$  представляет собой замещенный арил (например, фенил), тогда заместитель может располагаться в положении 2, 3, 4, 5 или 6 фенильного цикла (обычно он располагается в положении 3 или 4; особенно предпочтительны фенильные группы, замещенные -OR<sup>d</sup> (где R<sup>d</sup> представляет собой независимо H или C<sub>1-6</sub>-алкил, например метил), например, -OH; в таком воплощении группа -OR<sup>d</sup> или -OH обычно располагается в положении 3 или 4 фенильного цикла, причем таким образом образуется 3-гидроксифенильная или 4-гидроксифенильная группа или ее изостера, которая является незамещенной или замещенной; изостера, как используется в данном изобретении, представляет собой функциональную группу которая обладает свойствами связывания, которые являются такими же или схожими со свойствами 3-гидроксифенильной или 4-гидроксифенильной группы в контексте соединений по изобретению; изостеры 3-гидроксифенильной или 4-гидроксифенильной групп охватываются определениями, приведенными выше для  $R^5$ );

когда  $R^5$  представляет собой гетероарил, который является незамещенным или замещенным (когда он замещен, он может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из заместителей, перечисленных в отношении заместителей для  $R^5$ , когда  $R^5$  представляет собой фенильную группу; обычно заместители выбирают из OH и NH<sub>2</sub>);

каждый Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> представляет собой независимо -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -SR<sup>10a</sup>, -S(O)R<sup>10a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup> или предпочтительно галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -C(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(=Y)R<sup>11a</sup>, -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, C<sub>1-12</sub> (например, C<sub>1-6</sub>-алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^6$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^7$ );

любые два заместителя B<sup>1</sup> могут соединиться вместе, как указано в данном описании ранее, например, с образованием C<sub>3-6</sub>-циклоалкильной группы, или предпочтительно B<sup>1</sup> представляет собой независимо галоген, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -C(Y)-OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup> или C<sub>1-12</sub> (например, C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^8$ );

каждый R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>12a</sup> и R<sup>10b</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в

данном изобретении, водород или  $C_{1-12}$  (например,  $C_{1-6}$ )-алкил (при этом последняя группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^{10}$ ); или

любая подходящая пара  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  (например,  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ ) может, когда присоединена к одному и тому же атому азота, соединиться с образованием (вместе с нужным атомом азота, к которому она присоединена) 3-12 (например, 4-12)-членного цикла, необязательно содержащего одну или больше (например, одну-три) двойных связей, и такой цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^{10}$  и  $=O$ ;

каждый из  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  и  $E^{12}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении,  $Q^4$  или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-6}$ , предпочтительно  $C_{1-3}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^5$ ;

каждый  $Q^4$  и  $Q^5$  представляет собой независимо галоген,  $CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)-R^{20}$ ,  $-C(=Y)-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-SR^{20}$ ,  $-S(O)R^{20}$  или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора (и более предпочтительно каждый  $Q^5$  представляет собой галоген, такой как фтор);

любые две группы из  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  или  $E^{12}$  могут не соединяться вместе;

каждый  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, арил (например, фенил; предпочтительно, незамещенный, но который может быть замещен одной-тремя группами  $J^5$ ) или более предпочтительно водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-3}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^4$ ; или любая пара из  $R^{20}$  и  $R^{21}$  может, когда присоединена к одному и тому же атому азота, соединиться с образованием 4-8-членного (например, 5- или 6-членного) цикла, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота и кислорода, необязательно содержащего одну двойную связь и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^6$  и  $=O$ ;

каждый  $J^1$ ,  $J^2$ ,  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  и  $J^6$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-3}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^8$ , или более предпочтительно такие группы представляют собой независимо заместитель, выбранный из  $Q^7$ ;

каждый  $Q^7$  и  $Q^8$  представляет собой независимо заместитель, выбранный из фтора,  $-N(R^{50})R^{51}$ ,  $-OR^{50}$ ,  $-C(=Y^a)-R^{50}$ ,  $-C(=Y^a)-OR^{50}$ ,  $-C(=Y^a)N(R^{50})R^{51}$ ,  $-NR^{52}S(O)_2R^{50}$ ,  $-S(O)_2R^{50}$  и/или  $C_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый  $Y$  и  $Y^a$  представляет собой независимо  $=S$  или предпочтительно  $=O$ ;

каждый заместитель  $R^{50}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  и  $R^{53}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-3}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов фтора;

когда любая подходящая пара из  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  соединена друг с другом, тогда могут быть соединены те пары, которые присоединены к одному и тому же атому азота (т.е. любая пара из  $R^{50}$  и  $R^{51}$ ), и цикл, образованный таким образом, предпочтительно представляет собой 5- или 6-членный цикл, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом азота или кислорода, и такой цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $C_{1-3}$ -алкила (например, метила);

$R^{60}$ ,  $R^{61}$  и  $R^{62}$  представляет собой независимо водород или  $C_{1-3}$  (например,  $C_{1-2}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

Предпочтительные и необязательные заместители из  $R^1$  и  $R^5$  (и когда они являются иными, чем водород, из групп  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ ) включают

$=O$  (например, в случае алкильных, циклоалкильных или гетероциклоалкильных групп);

$-CN$ ;

галоген (например, фтор, хлор или бром);

$C_{1-4}$ -алкил, где алкильная группа может быть циклической, частично циклической, ненасыщенной или предпочтительно линейной или разветвленной (например,  $C_{1-4}$ -алкил (такой как этил, н-пропил, изо-пропил, трет-бутил или предпочтительно н-бутил или метил), которые все являются необязательно замещенными одним или несколькими галогеногруппами (например, фтором) (причем таким образом образуется, например, фторметил, дифторметил или предпочтительно трифторметил);

арил (например, фенил) в соответствующем случае (например, когда заместитель находится на алкильной группе, причем таким образом образуется, например, бензильная группа);

$-OR^{z1}$ ;

$-C(O)R^{z2}$ ;

$-C(O)OR^{z3}$ ;

$-N(R^{z4})R^{z5}$ ;

$-S(O)_2R^{z6}$ ;

$-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$ ;

$-N(R^{z9})-C(O)-R^{z10}$ ;

$-C(O)-N(R^{z11})R^{z12}$ ;

$-N(R^{z9})-C(O)-N(R^{z10})$ ;

где каждый  $R^{21}$ - $R^{212}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется в данном изобретении, H или  $C_{1-4}$ -алкил (например, этил, н-пропил, трет-бутил или предпочтительно н-бутил, метил или изопропил), необязательно замещенный одним или несколькими галогеногруппами (например, фтором) (причем таким образом образуется, например, трифторметильная группа). Кроме того, любые две группы  $R^2$  (например,  $R^{24}$  и  $R^{25}$ ), когда присоединены к одному и тому же атому азота, также могут соединяться друг с другом с образованием цикла, такого как цикл, описанный ранее в данном описании в отношении соответствующего соединения вместе групп  $R^{10}$  и  $R^{11}$  или  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ .

Предпочтительные соединения по изобретению включают соединения, в которых  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо атомы водорода или заместители, выбранные из  $Q^1$ ;

каждый  $Q^1$  и  $Q^2$  (например,  $Q^1$ ) представляет собой независимо галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^{10a}$ ) $R^{11a}$ , -C(=Y)- $R^{10a}$ , -C(=Y)-OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)N( $R^{10a}$ ) $R^{11a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил или гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N( $R^{10a}$ ) и  $E^6$ );

$R^4$  представляет собой водород или заместитель, выбранный из -N( $R^{10b}$ ) $R^{11b}$  и предпочтительно галогена (например, хлора, брома или иода) и -CN;

по меньшей мере один (например, один) из  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой арил (например, фенил) или гетероарил (например, 5- или предпочтительно 6-членную моноциклическую гетероарильную группу или 8-, 9- или 10-членную бициклическую гетероарильную группу), которые оба необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^5$ ;

$V^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-3}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^8$ ;

каждый  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  и  $R^{10b}$  (например, каждый  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ ) представляет собой независимо водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-4}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^{10}$ ; или

любая подходящая пара  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  (например,  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ ) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединяться с образованием 3-8 (например, 4-8)-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^{12}$ ;

каждый из  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  и  $E^{12}$  представляет собой независимо  $C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $Q^5$ , или предпочтительно (каждый из  $E^1$ - $E^{12}$  независимо представляет собой)  $Q^4$ ;

каждый  $Q^4$  и  $Q^5$  (например, каждый  $Q^4$ ) представляет собой независимо галоген, -N( $R^{20}$ ) $R^{21}$ , -OR<sup>20</sup>, -C(=Y)-OR<sup>20</sup>, -C(=Y)N( $R^{20}$ ) $R^{21}$ , -N( $R^{22}$ )C(=Y) $R^{21}$ , -N( $R^{22}$ )C(=Y)N( $R^{20}$ ) $R^{21}$ , -NR<sup>22</sup>S(O)<sub>2</sub> $R^{20}$ , -S(O)<sub>2</sub> $R^{20}$  и/или  $C_{1-6}$ -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $J^2$ );

когда  $E^8$  представляет собой  $Q^4$ , тогда  $Q^4$  предпочтительно представляет собой -N( $R^{20}$ ) $R^{21}$ , -OR<sup>20</sup>, -C(=Y)-OR<sup>20</sup>, -C(=Y)N( $R^{20}$ ) $R^{21}$  или -N( $R^{22}$ )C(=Y) $R^{21}$ ;

каждый  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  (например, каждый  $R^{20}$  и  $R^{21}$ ) представляет собой независимо гетероарил, предпочтительно арил (например, фенил) (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^5$ ) или более предпочтительно водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-4}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $J^4$ ); или

любая подходящая пара  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  и  $R^{22}$  (например,  $R^{20}$  и  $R^{21}$ ) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединяться с образованием 3-8 (например, 4-8)-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $J^6$ ;

каждый  $J^1$ ,  $J^2$ ,  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  и  $J^6$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-3}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Q^8$ , или более предпочтительно  $J^1$ - $J^6$  представляют собой независимо заместители, выбранные из  $Q^7$ ;

каждый  $Q^7$  и  $Q^8$  представляет собой независимо галоген, -N( $R^{50}$ ) $R^{51}$ , -OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)- $R^{50}$ , -S(O)<sub>2</sub> $R^{50}$  или  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

Y и Y<sup>a</sup> представляют собой независимо =O;

каждый  $R^{50}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  и  $R^{53}$  представляет собой независимо водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-4}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов фтора;

каждый  $R^{60}$ ,  $R^{61}$  и  $R^{62}$  представляет собой независимо водород или  $C_{1-2}$ -алкил (например, метил).

Более предпочтительные соединения по изобретению включают соединения, в которых

$R^2$  и  $R^3$  представляет собой независимо водород или заместитель, выбранный из галогена (например, брома, хлора, иода), CN, -N( $R^{10a}$ ) $R^{11a}$ , -C(=Y)OR<sup>10a</sup>, -C(-Y)- $R^{10a}$ , -C(=Y)-N( $R^{10a}$ ) $R^{11a}$ ,  $C_{1-6}$ -алкила (необязательно замещенного одним или несколькими (например, одним) заместителями, выбранными из  $E^6$ ) и гетероциклоалкила (например, 5- или предпочтительно 6-членной гетероциклоалкильной группы, которая предпочтительно содержит один гетероатом (например, азота) и которая может содержать одну ненасыщенность, например двойную связь, причем таким образом образуется, например, пиперидиниль-

ный цикл, например 4-пиперидинил, например, в котором положение 1,2 необязательно содержит двойную связь), и такая гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и предпочтительно E<sup>6</sup> (например, в которой заместитель E<sup>6</sup> располагается у гетероатома азота);

когда R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-12</sub> (например, C<sub>1-6</sub>)-алкил, тогда он может представлять собой линейный, например ациклический C<sub>1-3</sub>-алкил (например, метил) или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил (например, циклопропил), которые все необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора (причем таким образом образуется, например, трифторметильная группа);

R<sup>4</sup> представляет собой водород, хлор, бром, иод или -CN;

один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляет собой заместитель, имеющий значения, указанные в данном описании, и другой представляет собой водород или заместитель, имеющий значения, указанные в данном описании;

R<sup>5</sup> представляет собой арил (например, фенил) или гетероарил (например, 5- или предпочтительно 6-членную моноциклическую гетероарильную группу или 10- или предпочтительно 9-членную бициклическую гетероарильную группу, в которой в обоих случаях имеется один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из атомов азота, причем таким образом образуется, например, пиридил, индазол, индолил, пиримидинил, индолонил или пирролопиридин, такой как пирроло[2,3]пиридин), и обе такие группы R<sup>5</sup> необязательно замещены одним или несколькими (например, одним или двумя) заместителями, выбранными из E<sup>5</sup>;

каждый R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>12a</sup> и R<sup>10b</sup> (например, каждый R<sup>10a</sup> и R<sup>11a</sup>) представляет собой независимо водород или C<sub>1-4</sub> (например, C<sub>1-3</sub>)-алкил (например, этил); или

любая подходящая пара R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> и R<sup>12a</sup> (например, R<sup>10a</sup> и R<sup>11a</sup>) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединиться с образованием 5- или предпочтительно 6-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом (предпочтительно выбранный из атомов азота и кислорода), и такой цикл предпочтительно является насыщенным (причем таким образом образуется, например, пиперазинильная или морфолинийная группа) и необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и E<sup>12</sup> (при этом заместитель E<sup>12</sup> может располагаться у гетероатома азота; и/или E<sup>12</sup> предпочтительно представляет собой галоген (например, фтор) или C<sub>1-3</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора);

каждый E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup>, E<sup>3</sup>, E<sup>5</sup>, E<sup>6</sup>, E<sup>7</sup>, E<sup>8</sup>, E<sup>9</sup>, E<sup>10</sup>, E<sup>11</sup> и E<sup>12</sup> (например, каждый E<sup>5</sup> и E<sup>6</sup>) представляет собой независимо заместитель, выбранный из Q<sup>4</sup>;

каждый E<sup>5</sup> представляет собой независимо галоген (например, фтор), OR<sup>20</sup>, -N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -C(=Y)OR<sup>20</sup>, -C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup> и/или -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>;

каждый E<sup>6</sup> независимо представляет собой -OR<sup>20</sup> (где R<sup>20</sup> предпочтительно представляет собой водород), -N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -C(=Y)OR<sup>20</sup>, -C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup> и/или C<sub>1-6</sub>-алкил (например, C<sub>1-3</sub>-алкил), необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

каждый Y представляет собой в каждом случае, когда используется в данном изобретении, =S или предпочтительно =O;

каждый R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> (например, каждый R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup>) представляет собой независимо водород или C<sub>1-4</sub> (например, C<sub>1-3</sub>)-алкил (например, трет-бутил, этил или метил); или

любая подходящая пара R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup> (например, R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup>) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединиться с образованием 5- или предпочтительно 6-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом (предпочтительно выбранный из атомов азота и кислорода), и такой цикл предпочтительно является насыщенным (причем таким образом образуется, например, пиперазинильная или морфолинийная группа) и необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и J<sup>6</sup> (при этом заместитель J<sup>6</sup> может располагаться у гетероатома азота);

R<sup>22</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>-алкил или предпочтительно водород;

каждый J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup>, J<sup>4</sup>, J<sup>5</sup> и J<sup>6</sup> представляет собой независимо заместитель, выбранный из Q<sup>7</sup>;

каждый Q<sup>7</sup> и Q<sup>8</sup> представляет собой независимо -C(=Y<sup>a</sup>)-OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-R<sup>50</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup> или C<sub>1-3</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

каждый Y<sup>a</sup> представляет собой независимо =S или предпочтительно =O;

каждый R<sup>50</sup> представляет собой независимо C<sub>1-4</sub>-алкил (например, трет-бутил или метил).

Особенно предпочтительные соединения по изобретению включают соединения, в которых

V<sup>1</sup> предпочтительно представляют собой галоген (например, фтор), -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup> (например, -NH<sub>2</sub>) или C<sub>1-2</sub>-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами E<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой независимо водород, фрагмент формулы IA, C<sub>1-6</sub>-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями, выбранными из Q<sup>2</sup>) или заместитель, выбранный из Q<sup>1</sup>;

Q<sup>1</sup> представляет собой галоген (например, бром, хлор, иод), CN, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -C(=Y)OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -C(=Y)-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями, выбранными из E<sup>6</sup>) и гетероциклоалкил (например, 5-, 7- или предпочтительно 6-

членную гетероциклоалкильную группу, которая предпочтительно содержит один или два гетероатома (например, выбранных из атомов азота, кислорода и серы), которая может содержать одну ненасыщенность, например двойную связь, причем таким образом образуется, например, азепанил или предпочтительно пиперазинил (например, 1-пиперазинил), морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил (например, 4-пиперидинил, например, в котором в положении 1,2 необязательно содержится двойная связь) или тетрагидропиранил (например, 4-тетрагидропиранил), и такая гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из =O (который может присутствовать у атома серы с образованием, например, группы  $-S(O)_2-$ ), и предпочтительно  $E^6$  (например, в которой заместитель  $E^6$  располагается у гетероатома азота);

когда  $R^2$  или  $R^3$  представляет собой фрагмент формулы IA, тогда предпочтительно именно  $R^2$  представляет собой такой фрагмент;

когда  $R^2$  или  $R^3$  представляет собой фрагмент формулы IA (в воплощении изобретения один из  $R^2$  и  $R^3$ , например  $R^2$ , представляет собой фрагмент формулы IA), тогда предпочтительно  $m$  равен 1 и каждый  $R^{15}$  независимо представляет собой водород (причем таким образом образуется фрагмент  $-CH_2-N(R^a)(R^b)$ );

$R^a$  и  $R^b$  соединяются друг с другом с образованием 4-, 5- или 6-членной циклической группы (предпочтительно не содержащей дополнительные гетероатомы, и таким образом образуется азетидинильная, пирролидинильная, пиперидинильная или пиперазинильная группа), которая также включает (а) конденсированную 6- или предпочтительно 5-членную гетероциклоалкильную (например, пирролидинильную) группу (предпочтительно содержащую один гетероатом, например, азота, причем таким образом образуется, например, 5,5-конденсированный бицикл); (б) линкерную группу  $-CH_2-CH_2-$  (причем таким образом образуется мостиковая циклическая структура); или (с) 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу (в которой предпочтительно имеется один гетероатом азота, причем таким образом образуется, например, пирролидинил или пиперидинил), соединенные друг с другом через один атом углерода с образованием спироцикла (например, 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-ила, 2,8-дiazаспиро[4,5]декан-2-ила, 3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ила, 2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ила или 2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ила), и такие циклы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^3$  (например, такими заместителями может быть замещен второй цикл);

когда  $R^2$  или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-12}$  (например,  $C_{1-6}$ -алкил, тогда он может представлять собой линейный, например ациклический,  $C_{1-3}$ -алкил (например, метил) или  $C_{3-6}$ -циклоалкил (например, циклопропил), которые все необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора (причем таким образом образуется, например, трифторметильная группа);

$R^4$  представляет собой водород, хлор, бром, иод,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{10b}$  (например,  $-C(O)H$ ) или метил, необязательно замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями, выбранными из  $E^4$  (где  $E^4$  предпочтительно представляет собой гетероарил (например, имидазол) или в особенности  $-OR^{20}$ , причем таким образом образуется, например, группа  $-CH_2OH$  или  $-CH_2$ -гетероарил);

один из  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой заместитель, имеющий значения, указанные в данном описании, и другой представляет собой водород или заместитель, имеющий значения, указанные в данном описании;

$R^5$  представляет собой арил (например, фенил) или гетероарил (например, 5- или 6-членную моноциклическую гетероарильную группу или 10- или предпочтительно 9-членную бициклическую гетероарильную группу, в которой в обоих случаях имеется один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из атомов азота, причем таким образом образуется, например, пиразолил, пиридил, индазолил, индолил, пиримидинил, индолонил или пирролопиридин, такой как пирроло[2,3]пиридин), и обе такие группы  $R^5$  необязательно замещены одним или несколькими (например, одним или двумя) заместителями, выбранными из  $E^6$ ;

каждый  $Q^2$  представляет собой независимо галоген (например, фтор, и, следовательно, когда является заместителем алкила, может образовываться, например, группа  $CF_3$ ),  $-OR^{10a}$  (где  $R^{10a}$  предпочтительно представляет собой водород или  $C_{1-2}$ -алкил),  $-N(R^{10a})R^{10b}$ ,  $-C(=Y)OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)R^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{10b}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-6}$ -алкил (например,  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора), гетероциклоалкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^6$ ), арил и/или гетероарил (например, пиримидинил; при этом две последние группы - арильная и гетероарильная - необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^7$ );

каждый  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  и  $R^{10b}$  (например, каждый  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ ) представляет собой независимо водород или  $C_{1-6}$ -алкил (например, этил или пропил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил, такой как циклогексил), необязательно замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями, выбранными из  $E^{10}$ ; или

один из  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$  может представлять собой гетероциклоалкил (например, 5- или предпочтительно 6-членную гетероциклоалкильную группу, например, содержащую один гетероатом, причем таким образом образуется, например, пиперидинильная или тетрагидропиранильная группа; и такая гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или несколькими (например, одним) заместителями, выбранными из  $E^{10}$ ); или

любая подходящая пара  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  (например,  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ ) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединяться с образованием 5-, 6- или 7-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом (предпочтительно выбранный из атомов азота, кислорода и серы), и такой цикл предпочтительно является насыщенным (причем таким образом образуется, например, пирролидинильная, пиперидинильная, азепанильная, пиперазинильная, морфолинильная или тилморфолинильная группа) и необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $E^{12}$  (при этом заместитель  $E^{12}$  может располагаться у гетероатома азота; и/или  $E^{12}$  предпочтительно представляет собой галоген (например, фтор),  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$  или  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора или заместителями, выбранными из  $Q^5$ );

каждый  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  и  $E^{12}$  (например, каждый  $E^5$  и  $E^6$ ) представляет собой независимо заместитель, выбранный из  $Q^4$  или  $C_{1-2}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Q^5$  и =O;

$Q^4$  представляет собой галоген (например, фтор или хлор),  $-CN$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-C(=Y)OR^{20}$ ,  $-C(=Y)R^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-N(R^{22})-C(=Y)-R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OC(O)R^{20}$ ,  $C_{1-6}$ -алкил (например,  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора), арил (при этом последняя группа, когда присоединена к алкильной группе, может образовывать, например, бензильную группу) или гетероарил (например, имидазол), и при этом последние две группы - арильная и гетероарильная - необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $J^3$ ;

$Q^5$  представляет собой галоген (например, фтор),  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$  и  $-OC(O)R^{20}$ ;

каждый  $E^3$  представляет собой независимо  $-C(=Y)OR^{20}$  или  $-S(O)_2R^{20}$ ;

каждый  $E^4$  представляет собой независимо  $-OR^{20}$  (например, -OH) или гетероарил (например, имидазол);

каждый  $E^5$  представляет собой независимо галоген (например, фтор или хлор),  $-CN$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-C(=Y)OR^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-N(R^{22})-C(=Y)-R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$  и/или  $C_{1-6}$ -алкил (например,  $C_{1-3}$ -алкил), необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

каждый  $E^6$  представляет собой независимо галоген (например, фтор),  $-OR^{20}$  (где  $R^{20}$  предпочтительно представляет собой водород или  $C_{1-2}$ -алкил),  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-C(=Y)OR^{20}$ ,  $-C(=Y)R^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$  и/или  $C_{1-6}$ -алкил (например,  $C_{1-3}$ -алкил), необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

каждый  $E^7$  представляет собой независимо  $-N(R^{20})R^{21}$ ; каждый  $E^8$  представляет собой независимо  $-OR^{20}$  или  $-C(=Y)OR^{20}$ ; каждый  $E^{10}$  (который предпочтительно располагается у гетероатома азота, когда заместитель на гетероциклоалкильной группе) представляет собой  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-N(R^{22})-C(O)-R^{21}$ ,  $-C(O)-OR^{20}$  или арил (при этом последняя группа, когда присоединена к алкильной группе, может образовывать, например, бензильную группу; и такая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями  $J^3$ );

каждый Y представляет собой, в каждом случае, когда используется в данном изобретении, =S или предпочтительно =O;

каждый  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  (например, каждый  $R^{20}$  и  $R^{21}$ ) независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  (например,  $C_{1-3}$ -алкил (например, трет-бутил, этил или метил; при этом такая алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из  $J^4$ ) или арил (например, фенил), в особенности, в случае  $-S(O)_2R^{20}$ , и такая арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями  $J^5$ ); или

любая подходящая пара из  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  и  $R^{22}$  (например,  $R^{20}$  и  $R^{21}$ ) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединяться с образованием 5- или 6-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом (предпочтительно выбранный из атомов азота и кислорода), и такой цикл предпочтительно является насыщенным (причем таким образом образуется, например, пирролидинильная, пиперазинильная или морфолинильная группа) и необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и  $J^6$  (при этом заместитель  $J^6$  может располагаться у гетероатома азота);

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил или предпочтительно водород;

каждый  $J^1$ ,  $J^2$ ,  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  и  $J^6$  представляет собой независимо заместитель, выбранный из  $Q^7$ ;

каждый  $Q^7$  и  $Q^8$  представляет собой независимо галоген,  $-N(R^{50})R^{51}$ ,  $-C(=Y^a)-OR^{50}$ ,  $-C(=Y^a)-N(R^{50})R^{51}$ ,  $-C(=Y^a)-R^{50}$ ,  $-S(O)_2R^{50}$  или  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

каждый  $Y^a$  представляет собой независимо =S или предпочтительно =O;

каждый  $R^{50}$  и  $R^{51}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ -алкил (например, трет-бутил или метил), или  $R^{50}$  и  $R^{51}$ , когда присоединены к одному и тому же атому углерода, могут соединяться друг с другом с образованием 5- или предпочтительно 6-членного цикла (например, содержащего дополнительный гетероатом, причем таким образом образуется, например, пиперазинил), необязательно замещенного метилом (например, при этом такой заместитель располагается у дополнительного гетероатома азота).

Другие предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают

соединения, в которых

$R^2$  представляет собой заместитель иной, чем водород, и  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой независимо атомы водорода или заместители иные, чем водород;

$R^2$  представляет собой заместитель иной, чем водород;

$R^2$  представляет собой  $Q^1$  или  $C_{1-2}$ -алкил (например, метил), необязательно замещенный  $Q^2$  (например, в концевом положении метильной группы);

$R^3$  и  $R^4$  представляют собой независимо  $C_{1-2}$ -алкил или предпочтительно водород или  $Q^1$  (например, где  $Q^1$  предпочтительно представляет собой галоген (например, хлор) или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами  $E^6$ );

по меньшей мере один из  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой (а) фенил (который предпочтительно замещен, например, одним заместителем  $E^5$ , расположенным в мета-положении); (b) 5- или 6-членную (например, 6-членную) моноциклическую гетероарильную группу (например, содержащую один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из атомов азота, причем таким образом образуется, например, пиримидинил, такой как 5-пиримидинил, или пиридил, такой как 3-пиридил), и такая моноциклическая гетероарильная группа необязательно замещена, например, одним или двумя заместителями  $E^5$  (например, расположенными в положении 2 (и, необязательно, в положении 6), когда  $R^5$  представляет собой пиримидинил, или в положении 6, когда  $R^5$  представляет собой 3-пиридил; в каждом случае заместитель предпочтительно находится в пара-положении относительно точки присоединения к имидазопиразину формулы I); или (с) 9-10-членную (например, 9-членную) бициклическую гетероарильную группу (например, индазол, такой как 4-индазол, или азаиндол, такой как 7-азаиндол, т.е. пирроло[2,3-*b*]пиридил, такой как 7-азаиндол-5-ил), и такая бициклическая гетероарильная группа предпочтительно является незамещенной;

$Q^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^{10a})R^{11a}$  или  $-C(O)OR^{10a}$  (например, где  $R^{10a}$  представляет собой  $C_{1-2}$ -алкил);

$Q^2$  представляет собой фтор,  $-N(R^{10a})R^{11a}$  или гетероциклоалкил (например, пиперазинил или морфолинил), необязательно (и предпочтительно) замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями (предпочтительно расположенными у гетероатома азота), выбранными из  $=O$  и предпочтительно  $E^6$ ;

$R^{10a}$  и  $R^{11a}$  (например, когда  $Q^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^{10a})R^{11a}$ ) представляют собой независимо водород, ациклический  $C_{1-3}$  (например,  $C_{1-2}$ )-алкил (например, метил или этил) (необязательно замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями  $E^{10}$ ),  $C_{5-6}$ -циклоалкил (например, циклогексил) (необязательно замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями  $E^{10}$ ) или гетероциклоалкил (например, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу (например, содержащую один гетероатом, причем таким образом образуется, например, пиперидинил, такой как 4-пиперидинил, или тетрагидропиранил, такой как 4-тетрагидропиранил) (необязательно замещенный одним или несколькими (например, одним) заместителями  $E^{10}$ , которые могут располагаться у гетероатома азота);

когда  $Q^2$  представляет собой  $-N(R^{10a})R^{11a}$ , тогда  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$  предпочтительно соединяются вместе с образованием 5- или предпочтительно 6-членного цикла, предпочтительно содержащего дополнительный гетероатом (например, атом азота, кислорода или серы) (причем таким образом образуется, например, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил), необязательно (и предпочтительно) замещенного одним или несколькими (например, одним) заместителями (необязательно расположенными у гетероатома азота), выбранными из  $=O$ ,  $E^{12}$  и  $C_{1-2}$ -алкила (например, метила), необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора (и в случае циклов, содержащих S, одной или несколькими (например, одной или двумя) группами  $=O$ , которые у S с образованием, например, группы  $-S(O)_2$ );

когда  $E^5$  представляет собой заместитель фенила, тогда  $E^5$  предпочтительно представляет собой  $Q^4$  (например,  $-OR^{20}$ );

когда  $E^5$  представляет собой заместитель моноциклического гетероарила, тогда  $E^5$  предпочтительно представляет собой  $Q^4$  (например,  $-N(R^{20})R^{21}$ ) или  $C_{1-2}$ -алкил (например, метил), необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора (причем таким образом образуется, например, группа  $-CF_3$ );

$E^6$  и  $E^{12}$  предпочтительно представляют собой  $Q^4$ ;

$E^{10}$  представляет собой  $Q^4$ ;

например, когда  $E^5$  представляет собой  $Q^4$ , тогда  $Q^4$  представляет собой  $-OR^{20}$  или  $-N(R^{20})R^{21}$ ;

например, когда  $E^6$  и  $E^{12}$  представляют собой  $Q^4$ , тогда  $Q^4$  представляет собой  $-S(O)_2R^{20}$  (например,  $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил),  $-C(O)R^{20}$  или  $-OC(O)R^{20}$ ;

$E^{10}$  представляет собой  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$  или  $-C(O)OR^{20}$ ;

например, когда  $E^{10}$  представляет собой  $Q^4$  (и  $E^{10}$  представляет собой заместитель алкильной или циклоалкильной группы), тогда  $Q^4$  представляет собой  $-N(R^{20})R^{21}$  или  $-OR^{20}$  (например,  $-OCH_3$  или  $-OH$ );

например, когда  $E^{10}$  представляет собой  $Q^4$  (и  $E$  представляет собой заместитель гетероциклоалкильной группы), тогда  $Q^4$  представляет собой  $-C(O)OR^{20}$ ;

$R^{20}$  и  $R^{21}$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-4}$ -алкил (например, метил, этил или бутил (например, изобутил), и такая алкильная группа (например, в случае, когда  $E^{12}$  представляет собой



$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$  может быть замещена заместителем  $\text{J}^4$ ; или  
 например, когда  $\text{E}^{10}$  представляет собой  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$ , тогда  $\text{R}^{20}$  и  $\text{R}^{21}$  могут соединяться друг с другом с образованием 5- или предпочтительно 6-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом (например, кислорода, причем таким образом образуется, например, морфолинил);

$\text{J}^4$  представляет собой  $\text{Q}^7$ ;

$\text{Q}^7$  представляет собой  $-\text{N}(\text{R}^{50})\text{R}^{51}$ ;

$\text{R}^{50}$  и  $\text{R}^{51}$  представляют собой независимо водород или предпочтительно  $\text{C}_{1-2}$ -алкил (например, метил).

Наиболее предпочтительные соединения по изобретению включают соединения, в которых

$\text{R}^1$  представляет собой 4-морфолинил;

$\text{R}^2$  представляет собой водород или предпочтительно метил,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ -[4- $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ -пиперазинил],  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ этил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ этил,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ метил,  $-\text{CH}_2$ -[4-морфолинил],  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -[(1- $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )пиперидин-4-ил],  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -[4-тетрагидропиранил],  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -[4-ОН-циклогексил],  $-\text{CH}_2$ -[4- $\text{C}(\text{O})$ -трет-бутил-2,6-диметилпиперазинил],  $-\text{CH}_2$ -[4- $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ -2,6-диметилпиперазинил],  $-\text{CH}_2$ -[4-( $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )пиперазинил],  $-\text{CH}_2$ -[4-( $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ )пиперазинил],  $-\text{CH}_2$ -[1,1-диоксопиоморфолинил],  $-\text{CH}_2$ -[пиперазинил],  $-\text{CH}_2$ -[4-( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )пиперазинил] или  $-\text{CH}_2$ -[4-( $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ )пиперазинил];

$\text{R}^3$  представляет собой 4-пиперидинил (например, содержащий двойную связь в положении 3,4 и заместитель  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$  в положении 1) или предпочтительно водород;

$\text{R}^4$  представляет собой водород или галоген (например, хлор);

по меньшей мере один из  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  (предпочтительно оба) представляет собой водород;

$\text{R}^5$  представляет собой 3-гидроксифенил, 2-амино-5-пиримидинил, 4-индазол, 3-пиридил, 6-аминопиридил, 7-азаиндол-5-ил (т.е. пирроло[2,3-*b*]пирид-5-ил), 2-метил-5-пиримидинил, 2-амино-6-метил-5-пиримидинил или 2- $\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ -5-пиримидинил.

Особенно предпочтительные соединения по изобретению включают соединения примеров, описанных в данном описании далее, например:

- этил 6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат (2-01);
- 6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновую кислоту (2-02);
- 6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбальдегид (2-03);
- 3-(2-гидроксиметил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенол (2-04);
- трет-бутил 4-((6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (2-05);
- 1-(4-((6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)этанол (2-06);
- 3-(2-((4-метилпиперазин-2-ил)метил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенол (2-07);
- 4-((6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)метил)пиперазин-2-он (2-08);
- 3-(8-морфолино-2-(морфолинометил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенол (2-09);
- 1-(4-((6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)сульфонилметан (2-10);
- (6-(3-гидроксифенил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)(4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метанол (2-11);
- 3-(8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенол (2-12);
- 3-(2-(трифторметил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенол (2-13);
- 3-(2-циклопропил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенол (2-14);
- (6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанол (2-15);
- (6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)(4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метанол (2-16);
- 6-(1H-индазол-4-ил)-2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин (2-17);
- (6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)(пиперазин-1-ил)метанол (2-18);
- 2-циклопропил-6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин (2-19);
- 2-(трифторметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин (2-20);
- 6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксамид (2-21);
- 6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил (2-22);
- 3-(2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)фенол (2-23);
- 6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин (2-24);
- 6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пирозин (2-25);
- 2-метил-8-морфолино-6-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пирозин (2-26);

- 6-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-27);  
N-сульфонилметил-3-(2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)бензоламин (2-28);  
1-метил-3-(4-(2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)мочевина (2-29);  
5-(2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиридин-3-ол (2-30);  
2-метил-8-морфолино-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин (2-31);  
6-(3-метоксифенил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-32);  
5-хлор-2-метил-8-морфолино-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин (2-33);  
5-хлор-2-метил-8-морфолино-6-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин (2-34);  
8-морфолино-6-фенилимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамид (2-35);  
6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-5-карбонитрил (2-36);  
3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенол (2-37);  
6-(1H-индазол-4-ил)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-38);  
3-(3-(4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенол (2-39);  
3-(8-морфолино-3-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенол (2-40);  
6-(1H-индазол-4-ил)-3-(4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-41);  
3-бром-6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-42);  
трет-бутил 2-(4-(6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)ацетат (2-43);  
3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-44);  
3-(1,2,3,6-тетрагидро-1-метилпиридин-4-ил)-6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-45);  
3-(1,2,3,6-тетрагидро-1-сульфонилметилпиридин-4-ил)-6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-46);  
трет-бутил 2-(4-(6-(1H-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетат (2-47);  
5-хлор-6-(3-метоксифенил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин (2-48);  
3-(5-хлор-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенол (2-49);

- 5-(2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиримидин-2-амин (2-50);
- 6-(1Н-индазол-4-ил)-8-морфолино-3-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин (2-51);  
этил 6-(1Н-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксилат (2-52);
- 5-иод-6-(3-метоксифенил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-53);  
5-хлор-6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-54);  
5-бром-6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-55);  
5-иод-2-метил-8-морфолино-6-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиазин (2-56);  
6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолино-3-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин (2-57);
- 6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-58);
- 6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-3-(1-сульфонилметилпиперидин-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-59);
- 5-хлор-6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолино-2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиазин (2-60);
- 6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-61);
- 6-(3-метоксифенил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-3-карбонитрил (2-62);
- трет-бутил 4-(6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат (2-63);
- 6-(1Н-индазол-4-ил)-2-метил-8-морфолино-N-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид (2-64);
- 6-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-65);
- 5-(2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиридин-2-амин (2-66);
- 6-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-67);
- 4-(2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)бензамид (2-68);
- 5-(2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)индолин-2-он (2-69);

6-(5-фтор-1H-индол-4-ил)-2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-70);

6-(1H-индол-4-ил)-2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-71);

3-(2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)бензамид (2-72);

6-(1H-индазол-4-ил)-3-иод-2-метил-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин (2-73);

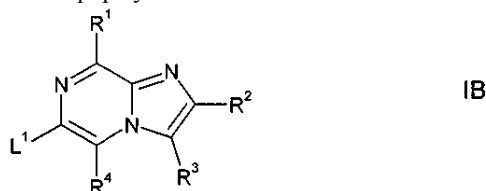
N-этил-6-(1H-индазол-4-ил)-8-морфолиноимидазо[1,2-а]пиазин-2-карбоксамид (2-74);

2-((4-сульфонилметилпиперазин-1-ил)метил-8-морфолино-6-(1H-пирроло[2,3-б]пиазин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиазин (2-75).

Соединения по изобретению можно получить согласно методам, хорошо известным специалистам в данной области техники, например так, как описано в данном описании далее.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу получения соединения формулы I, включающему стадии, описанные далее.

(i) Взаимодействие соединения формулы IB

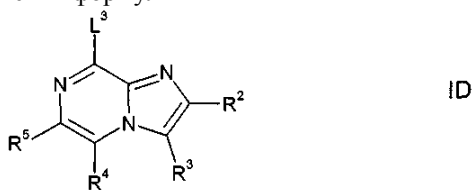


где  $L^1$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как иод, бром, хлор или сульфатная группа (например,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  или  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ ), и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  имеют значения, уже указанные ранее в данном описании, с соединением формулы IC



где  $L^2$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^{\text{wx}})_2$  или  $-\text{Sn}(\text{R}^{\text{wx}})_3$ , где каждый  $\text{R}^{\text{wx}}$  представляет собой независимо  $\text{C}_{1-6}$ -алкильную группу, или в случае  $-\text{B}(\text{OR}^{\text{wx}})_2$  соответствующие группы  $\text{R}^{\text{wx}}$  могут соединяться вместе с образованием 4-6-членной циклической группы (такой как 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ильная группа), причем посредством этого образуется, например, пинаколятоборонатная эфирная группа (или  $L^2$  может представлять собой иод, бром или хлор при условии, что  $L^1$  и  $L^2$  являются взаимосовместимыми), и  $R^5$  имеет значения, указанные в данном описании ранее. Взаимодействие можно осуществить, например, в присутствии подходящей каталитической системы, например металла (или его соли или комплекса), такого как Pd, CuI, Pd/C, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (т.е. тетракистрифенилфосфинпалладий), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и/или NiCl<sub>2</sub> (предпочтительные катализаторы включают палладий), и лиганда, такого как PdQ<sub>2</sub>(dppf).DCM, трет-Bu<sub>3</sub>P, (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>P, AsPh<sub>3</sub>, P(o-Tol)<sub>3</sub>, 1,2-бис(дифенилфосфино)этан, 2,2'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бифенил, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан, ксантфос или их смесь (предпочтительные лиганды включают PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM), вместе с подходящим основанием, таким как Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsF, Et<sub>3</sub>N, (изо-Pr)<sub>2</sub>NEt, трет-BuONa или трет-BuOK (или их смеси; предпочтительные основания включают Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), в подходящем растворителе, таком как диоксан, толуол, этанол, диметилформамид, диметоксиэтан, диметилэфир этиленгликоля, вода, диметилсульфоксид, ацетонитрил, диметилацетамид, N-метилпирролидинон, тетрагидрофуран или их смеси (предпочтительные растворители включают диметилформамид и диметоксиэтан). Взаимодействие можно осуществлять, например, при комнатной температуре или более высокой температуре (например, при такой высокой температуре, как примерно температура образования флегмы системы растворителей). Другие условия взаимодействия включают условия облучения микроволнами, например, при повышенной температуре - примерно 130°C.

(ii) Взаимодействие соединения формулы ID

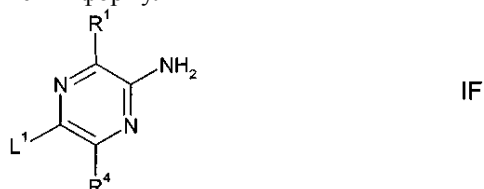


где  $L^3$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как группа, уже указанная ранее в данном описании в отношении  $L^1$ , и  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, указанные ранее в данном описании, с соединением формулы IE

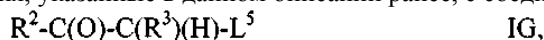


где  $L^4$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как группа, уже указанная ранее в данном описании в отношении  $L^2$ , в условиях взаимодействия, таких как условия, описанные выше в отношении стадии (i), или в случае, когда  $R^1$  представляет собой  $-N(R^{1a})R^{1b}$ ,  $L^4$  может представлять собой водород (причем таким образом образуется аминогруппа), и взаимодействие можно осуществлять в присутствии подходящего металлического катализатора (или его соли или комплекса), такого как Cu,  $Cu(OAc)_2$ , CuI (или комплекс CuI/диамин), трис(трифенилфосфин)бромид меди,  $Pd(OAc)_2$ , трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ( $pd_2(dba)_3$ ) или  $NiCl_2$ , и необязательной добавки, такой как  $Ph_3P$ , 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, ксантофос, NaI или соответствующий краун-эфир, такой как 18-краун-6-бензол, в присутствии соответствующего основания, такого как NaH,  $Et_3N$ , пиридин, N,N'-диметилэтилендиамин,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$ ,  $Cs_2CO_3$ , трет-BuONa или трет-BuOK (или их смеси, необязательно, в присутствии молекулярных сит 4Å), в подходящем растворителе (например, дихлорметане, диоксане, толуоле, этаноле, изопропанол, диметилформамиде, этиленгликоле, диметилвом эфире этиленгликоля, воде, диметилсульфоксиде, ацетонитриле, диметилацетамиде, N-метилпирролидиноне, тетрагидрофуране или их смеси). Такое взаимодействие можно осуществить при повышенной температуре или в условиях облучения микроволнами, например, как описано на стадии способа (i). Соединение формулы ID (например, в котором  $L^4$  представляет собой хлор) можно получить *in situ*, например, из соединения, соответствующего соединению формулы ID, но в котором  $L^4$  представляет собой  $-OC_{1-3}$ -алкил (например, метокси), реакцией в присутствии, например, хлорирующего агента (такого как  $POCl_3$ ).

(iii) Взаимодействие соединения формулы IF

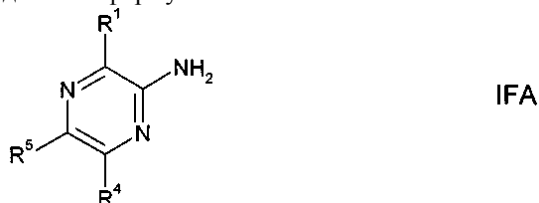


где  $R^1$ ,  $R^4$  и  $L^1$  имеют значения, указанные в данном описании ранее, с соединением формулы IG

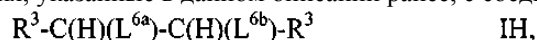


где  $L^5$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как группа, уже указанная ранее в данном описании в отношении  $L^1$  (и, в особенности,  $L^5$  представляет собой галоген, такой как хлор или бром), и  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, уже указанные ранее в данном описании, в стандартных условиях взаимодействия, например, в присутствии подходящего растворителя, такого как DME или 2-пропанол, при подходящей температуре, обычно, при нагревании при  $90^\circ C$ , с последующим взаимодействием с соединением формулы IC, как описано в данном описании ранее. Соединения формулы IG могут представлять собой его производные, содержащие защитную группу (например, соединение может представлять собой карбонильное производное, например,  $R^2-C(OCH_3)-C(R^3)(H)-L^5$ , где  $R^2$  предпочтительно представляет собой H). Такое промежуточное соединение формулы IG, где  $R^3$  представляет собой  $-N(R^{10a})R^{11a}$  (где  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$  могут соединяться вместе с образованием, необязательно, пиперазинильной группы) и где  $L^5$  может представлять собой подходящую уходящую группу, также можно получить взаимодействием глиоксаля с бензотриазолом и амином (например, циклическим амином, таким как пиперазин или его замещенное производное), и оно может представлять собой промежуточное соединение, которое не извлекают (например, которое можно использовать *in situ*).

(iv) Взаимодействие соединения формулы IFA



где  $R^1$ ,  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, указанные в данном описании ранее, с соединением формулы IH



где  $L^{6a}$  и  $L^{6b}$  представляют собой независимо подходящие уходящие группы, например бензотриазольные группы (или подобные группы), и каждый  $R^3$  имеет значения, указанные в данном описании ранее (например, все группы  $R^3$  являются одинаковыми), и такое взаимодействие может быть осуществлено в соответствии с условиями, описанными в литературе (J. Org. Chem., 1990, 55, 3209-3213; J. Org. Chem., 2003, 68, 4935-4937), в подходящем растворителе, таком как DCE, при нагревании при подходящей температуре в течение времени, необходимого для завершения реакции, обычно, при кипячении с обратным

холодильником в течение 5 ч. Кроме того, для того чтобы гарантировать полноту реакции, можно добавить неорганическое основание.

(v) В случае соединений формулы I, в которых  $R^3$  или  $R^4$  представляет собой бром, иод или хлор, осуществляют взаимодействие соответствующего соединения формулы I, в котором  $R^3$  или  $R^4$  (что больше подходит) представляет собой водород, с реагентом, который является источником галогенид-ионов (галогенирующий агент), например электрофильным соединением, которое предоставляет источник иодид-ионов и включает иод, диодэтан, диодтетрахлорэтан или предпочтительно N-иодсукцинимид, источник брома включает N-бромсукцинимид и бром, и источник хлорид-ионов включает N-хлорсукцинимид, хлор и монохлорид иода, например, в присутствии подходящего растворителя, такого как  $\text{CHCl}_3$  или спирт (например, метанол), необязательно, в присутствии подходящего основания, такого как слабое неорганическое основание, например бикарбонат натрия. Обычно взаимодействие можно осуществить при нагревании до подходящей температуры или в условиях обычного нагревания при кипячении с обратным холодильником или в условиях облучения микроволнами.

(vi) В случае соединений формулы I, в которых  $R^3$  или  $R^4$  представляет собой заместитель иной, чем водород или галоген (например, бром, иод или хлор), осуществляют взаимодействие соответствующего соединения формулы I, в котором  $R^3$  или  $R^4$  (что больше подходит) представляет собой бром, хлор или иод, с соединением формулы II



где  $R^{3/4}$  представляет собой  $R^3$  или  $R^4$  (в зависимости от конкретной ситуации) и  $L^7$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как группа, описанная в данном описании выше в связи со стадией (i) или стадией (ii) способа. С другой стороны, специалисту будет понятно, что можно использовать различные реагенты и стадии реакций в зависимости от определенных требуемых заместителей  $R^3$  или  $R^4$  (например, для того чтобы ввести заместитель -CN, может быть использован цианид цинка (или подобный реагент)).

Другие стадии специфических превращений, которые могут быть упомянуты, включают:

(i) восстановление карбоновой кислоты (или эфира) или до альдегида, или до спирта с использованием соответствующих условий восстановления (например, когда  $R^2$  представляет собой -C(O)OH (или ее эфир), такую группу можно превратить в группу -C(O)H или -CH<sub>2</sub>-OH с использованием DIBAL и LiAlH<sub>4</sub> соответственно (или подобных хемоселективных восстановителей);

(ii) восстановление альдегидной группы (-C(O)H) до спиртовой группы (-CH<sub>2</sub>-OH) с использованием соответствующих условий восстановления, таких, какие указаны выше в п.(i);

(iii) окисление, например, группы, содержащей спиртовую группу (например, -CH<sub>2</sub>-OH) до альдегида (например, -C(O)H) или группы -S- до группы -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>- (или противоположная реакция восстановления), например, в присутствии подходящего окислителя, например MnO<sub>2</sub>, или mcpba, или подобного окислителя;

(iv) восстановительное аминирование альдегида и амина в соответствующих условиях реакции, например, методом "одного реактора" в присутствии соответствующего восстановителя, такого как цианоборогидрид натрия или предпочтительно триацетоксиборогидрид натрия или подобного восстановителя (и, следовательно, когда  $R^2$  представляет собой -C(O)H, такую группу можно превратить в группу -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup> (или -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), т.е. специфический фрагмент формулы Ia), где R<sup>10a</sup> и R<sup>11a</sup> имеют значения, указанные в данном описании ранее, и могут соединяться вместе, как указано в данном описании ранее, с образованием, например, 5- или 6-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, такой как атом кислорода или азота);

(v) образование амида или сульфонамида, например, взаимодействием сульфонилхлорида с амином или реакцией амидного сочетания, т.е. образование амида из карбоновой кислоты (или ее эфира), например -C(O)OH (или ее эфир) можно превратить в группу -C(O)N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup> (где R<sup>10a</sup> и R<sup>11a</sup> имеют значения, указанные в данном описании ранее, и могут соединяться вместе, например, как указано выше), такая реакция может быть осуществлена (например, для -COOH) в присутствии подходящего агента сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимидазола, N,N'-дициклогексилкарбодиимида или подобного агента) или, в случае эфира (например, -C(O)OCH<sub>3</sub> или -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), может быть осуществлена в присутствии, например, триметилалюминия, или, с другой стороны, группу -C(O)OH сначала можно активировать до соответствующего ацилгалогенида (например, -C(O)Cl, путем обработки оксалилхлоридом, тионилхлоридом, пентахлоридом фосфора, оксихлоридом фосфора или подобным реагентом), и во всех случаях соответствующее соединение вводят во взаимодействие с соединением формулы HN(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup> (где R<sup>10a</sup> и R<sup>11a</sup> имеют значения, указанные в данном описании ранее) в стандартных условиях, известных специалистам в данной области техники (например, необязательно в присутствии подходящего растворителя, подходящего основания и/или в инертной атмосфере);

(vi) конверсия первичного амида в нитрильную функциональную группу, например, в условиях реакции дегидратации, например, в присутствии POCl<sub>3</sub> или подобного реагента;

(vii) реакции нуклеофильного замещения (например, ароматического нуклеофильного замещения), когда любой нуклеофил заменяет уходящую группу, например, амин может заменить уходящую группу

-S(O)CH<sub>3</sub>, такие реакции включают реакции типа "по Мицунобу" (или их варианты), т.е. в которых удаляемой группой является -ОН, которая активируется обработкой, например, иодом и трифенилфосфином);

(viii) превращение метоксигруппы в гидроксигруппу реакцией в присутствии соответствующего реагента, такого как комплекс фторид бора-диметилсульфид или BBr<sub>3</sub> (например, в присутствии подходящего растворителя, такого как дихлорметан);

(ix) реакции алкилирования, ацилирования или сульфонирования, которые могут быть осуществлены в присутствии основания и растворителя (таких, какие описаны в данном описании ранее);

(x) специфические стадии удаления защитной группы, такого как удаление защитной группы N-Вос реакцией в присутствии кислоты, или из гидроксигруппы, защищенной в виде силильного эфира (например, защитной трет-бутилдиметилсилильной группой), защитную группу можно удалить взаимодействием с источником ионов фтора, например, используя реагент фторид тетрабутиламмония (ТВАФ); кроме того, -O-C(O)-CH<sub>3</sub> можно превратить в группу -ОН взаимодействием с метоксидом натрия в метаноле, или можно осуществить подобные реакции гидролиза;

(xi) гидрирование, например, двойной связи до одинарной связи, например, в стандартных условиях реакции гидрирования, например в атмосфере водорода, в присутствии катализатора, такого как Pd/C;

(xii) реакции Гриньяра, например, присоединение нуклеофильного металлоорганического реагента, например присоединение MeMgCl к карбонильной группе;

(xiii) образование функциональной мочевиной группы взаимодействием изоцианата с амином, например, когда R<sup>5</sup> представляет собой фенил, замещенный -NH<sub>2</sub>, его можно превратить в группу -N(H)-C(O)-N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>.

Промежуточные соединения, описанные в данном описании, или коммерчески доступны, или известны из литературы, или их можно получить или по аналогии со способами, описанными в данном описании, или обычными синтетическими процедурами согласно стандартным методам из доступных исходных материалов с использованием соответствующих реагентов и условий реакций. Кроме того, способы получения соединений формулы I могут быть описаны в литературе, например в

Werber, G. et al.; *J. Heterocycl. Chem.*; EN; 14; 1977; 823-827;

Andanappa K. Gadad et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 5651-5659;

Paul Heinz et al. *Monatshefte für Chemie*, 1977, 108, 665-680;

M.A. El-Sherbeny et al. *Boll. Chim. Farm.* 1997, 136, 253-256;

Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;

Bretonnet et al. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1872 ;

Asunción Marín et al. *Farmaco* 1992, 47 (1), 63-75;

Severinsen, R. et al. *Tetrahedron* 2005, 61, 5565-5575;

Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2-49;

M. Kuwahara et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1996, 44, 122;

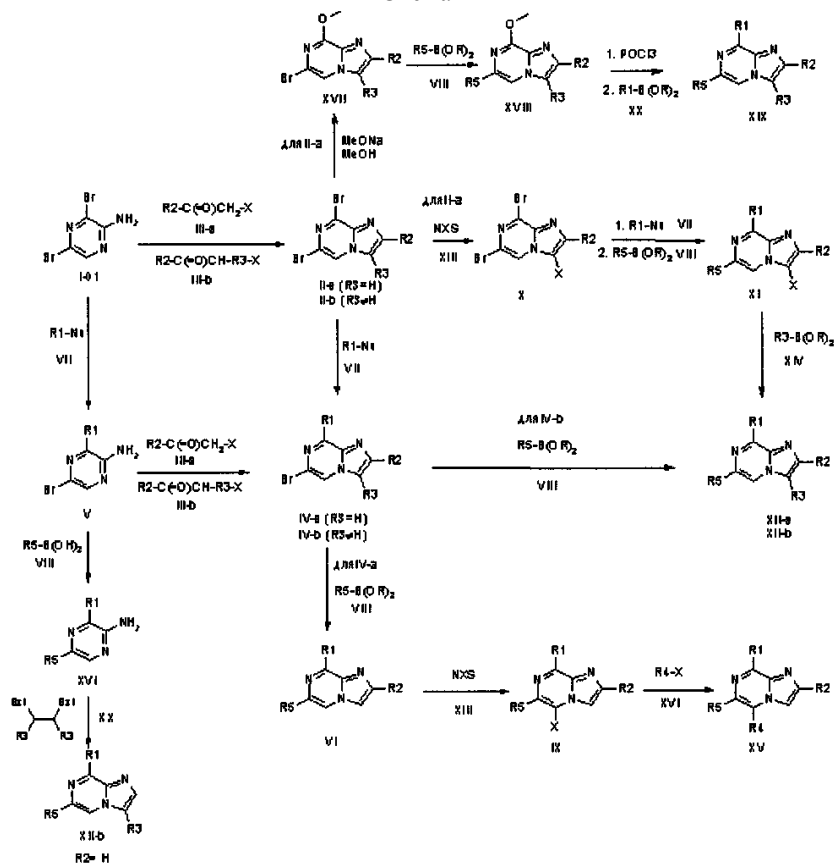
Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* 2000, 65(20), 6319-6337;

Shintani, R.; Okamoto, K. *Org. Lett.* 2005, 7 (21), 4757-4759;



- Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2-49;
- J. Kobe *et al.*, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 239 ;
- P.F. Fabio, A.F. Lanzilotti and S.A. Lang, *Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals*, **1978**, *15*, 407;
- F.D. Bellamy and K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *25*, 839;
- M. Kuwahara *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 122;
- A.F. Abdel-Magid and C.A. Maryanoff. *Synthesis*, **1990**, 537;
- M. Schlosser *et al.* *Organometallics in Synthesis. A Manual*, (M. Schlosser, Ed.), Wiley & Sons Ltd: Chichester, UK, **2002**, and references cited therein;
- L. Wengwei *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1941;
- M. Plotkin *et al.* *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2269;
- Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino and Borohydrides*, VCH, NY, **1991**;
- O. C. Dermer, *Chem. Rev.*, **1934**, *14*, 385;
- N. Defacqz, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 9111;
- S.J. Gregson *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1161;
- A. M. Abdel Magib, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849;
- A.F. Abdel-Magid and C.A. Maryanoff. *Synthesis*, **1990**, 537;
- T. Ikemoto and M. Wakimasu, *Heterocycles*, **2001**, *55*, 99;
- E. Abignente *et al.*, *Il Farmaco*, **1990**, *45*, 1075;
- T. Ikemoto *et al.*, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7915;
- T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, NY, **1999**;
- S. Y. Han and Y.-A. Kim. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447;
- J. A. H. Lainton *et al.*, *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*, 400; или
- Wiggins, J. M. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 741.
- Например, промежуточные соединения и соединения по изобретению можно получить согласно приведенной далее схеме.

Схема I



Соединение I-01 вводят во взаимодействие с промежуточным соединением (III-a) формулы  $R^2-C(=O)-CH_2-X$  или промежуточным соединением (III-b) формулы  $R^2-C(=O)-CH-R^3-X$ , где  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, указанные в данном описании ранее, и X представляет собой подходящую уходящую группу (например, галогенидную), в отсутствие растворителя или в присутствии подходящего для реакции растворителя, такого как DME или 2-пропанол, при подходящей температуре, обычно, при нагревании при  $90^\circ\text{C}$ , и получают соединения формулы (II-a) или формулы (II-b).

Соединения формулы (II-a) можно ввести во взаимодействие с галогенирующим агентом, таким как N-бромсукцинимид, N-иодсукцинимид, N-хлорсукцинимид или другим, и X представляет собой галогенную группу, такую как атом Cl, Br или иода, в присутствии подходящего для реакции растворителя, такого как  $CHCl_3$ , типично при подходящем нагревании при кипячении с обратным холодильником или при облучении микроволнами, в течение времени, гарантирующего завершение реакции, и получить соединения формулы (X).

Соединения формулы (X) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (VII) формулы  $R^1-Nu$ , где  $R^1$  имеет значения, указанные в данном описании ранее, и Nu представляет собой нуклеофильную группу, такую как амин (и  $R^1-Nu$  вместе образуют группу, которая должна соединяться с имидазопиразином), в подходящем растворителе, таком как DCM, диоксан, при комнатной температуре или при нагревании при подходящей температуре, в течение периода времени, гарантирующего завершение реакции. Кроме того, можно осуществить взаимодействие с промежуточным соединением (VIII) формулы  $R^5-B(OR)_2$ , где R представляет собой H или  $(C_1-C_6)$  алкил, или две группы OR образуют вместе с атомом бора, к которому они присоединены, пинаколатоборонатную эфирную группу, и где  $R^5$  имеет значения, указанные в данном описании ранее, в подходящем растворителе, таком как DME или DMF, в присутствии подходящего основания, такого как неорганическое водное основание  $Na_2CO_3$  или  $K_2CO_3$ , в присутствии металлического катализатора, такого как палладий, и подходящего лиганда, такого как  $PdCl_2(dppf)$ . DCM,  $Pd(PPh_3)_4$ , при нагревании при подходящей температуре, такой как  $130^\circ\text{C}$  при облучении микроволнами или температура образования флегмы при традиционном нагревании, в течение периода времени, которое позволяет завершить реакцию, и получить соединения формулы (XI).

Соединения формулы (XI) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (XIV) формулы  $R^3-B(OR)_2$ , где группа  $-B(OR)_2$  имеет значения, указанные выше, и  $R^3$  имеет значения, указанные в данном описании ранее, в условиях таких, какие описаны в данном описании ранее (например, для взаимодействия (X) с (VIII)); например, можно использовать условия облучения микроволнами при примерно  $140^\circ\text{C}$  и получить соединения формулы (XII-a).

Соединения формулы (II-b) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (VII) формулы  $R^1-Nu$  (уже описанным ранее в данном описании) в подходящем растворителе, таком как DCM, диоксан, при комнатной температуре или при нагревании в течение периода времени, гарантирующего завершение реакции, и получить соединения формулы (IV-b).

Соединения формулы (IV-b) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (VIII) формулы  $R^5-B(OR)_2$ , уже описанным ранее в данном описании, в условиях реакции, описанных в данном описании ранее (например, при взаимодействии (X) с (VIII)), и получить соединения формулы (XII-b).

Соединение I-01 можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (VII) формулы  $R^1-Nu$  (уже описанным ранее в данном описании) при подходящей температуре, такой как  $120^\circ\text{C}$ , в течение периода времени, который позволит завершить реакцию, и получить соединение (V).

Соединение (V) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (III-a) формулы  $R^2-C(=O)-CH_2-X$  или промежуточным соединением (III-b) формулы  $R^2-C(=O)-CH-R^3-X$ , которые оба уже описаны ранее в данном описании, в условиях реакции, описанных в данном описании ранее (например, при взаимодействии (I-01) с (III-a) или (III-b)), и получить соединения формулы (IV-a).

Соединения формулы (IV-a) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (VIII) формулы  $R^5-B(OR)_2$ , уже описанным ранее в данном описании, например, в условиях реакции, описанных в данном описании ранее (например, при взаимодействии (X) с (VIII)), и получить соединения формулы (VI).

Соединения формулы (VI) можно ввести во взаимодействие с галогенирующим агентом, например, такой, какой описан в данном описании ранее (например, при взаимодействии (II-a) с (X)), и получить соединения формулы (IX).

Атом галогена X в соединениях формулы (IX) можно заменить через реакцию сочетания с промежуточным соединением (XVI) формулы  $R^4-B(OR)_2$ , где группа  $-B(OR)_2$  имеет значения, указанные в данном описании ранее, и  $R^4$  имеет значения, указанные в данном описании ранее, например, в условиях реакции, описанных в данном описании ранее (например, при взаимодействии (X) с (VIII)), в течение периода времени, который позволит завершить реакцию, и получить соединение XV.

Атом галогена X в соединениях формулы (IX) можно заменить через реакцию сочетания группой CN путем обработки  $Zn(CN)_2$  в подходящем растворителе, таком как DMF, AcCN, и в присутствии Pd-катализатора, такого как  $Pd(PPh_3)_4$  или  $PdCl_2(dppf)_2$ . Кроме того, можно добавить неорганическое водное основание, такое как  $Na_2CO_3$  aq. При нагревании при подходящей температуре, такой как  $130^\circ\text{C}$ , при облучении микроволнами или при температуре образования флегмы при традиционном нагревании, в течение

ние периода времени, который позволяет завершить реакцию, получают соединение XV.

Соединения формулы (V) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (VIII) формулы  $R^5-B(OR)_2$ , уже описанным ранее в данном описании, например, в условиях реакции, описанных в данном описании ранее (например, при взаимодействии (X) с (VIII)), и получить соединения формулы (XVI).

Соединения формулы (XVI) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением формулы XX, в котором Bzt представляет собой бензотриазол, в условиях, схожих с условиями, описанными в литературе (J. Org. Chem., 1990, 55, 3209-3213, J. Org. Chem., 2003, 68, 4935-4937), в подходящем растворителе, таком как DCE, при нагревании при подходящей температуре, в течение периода времени, гарантирующего завершение реакции, обычно, при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Кроме того, для уверенности в полноте протекания реакции можно добавить неорганическое основание.

Соединения формулы (II-a) можно ввести во взаимодействие с метоксидом натрия в присутствии метанола при комнатной температуре или при нагревании при подходящей температуре, такой как 60°C, и получить соединения формулы (XVII).

Соединения формулы (XVII) можно ввести во взаимодействие с промежуточным соединением (VIII) формулы  $R^5-B(OR)_2$ , описанным в данном описании ранее, например, в условиях реакции, описанных в данном описании ранее (например, при взаимодействии (X) с (VIII)), и получить соединения формулы (XVIII).

Соединения формулы (XVIII) можно ввести во взаимодействие с  $POCl_3$  при нагревании, обычно, при кипячении с обратным холодильником, в течение периода времени, гарантирующего завершение реакции, и осуществить замену метоксигруппы атомом хлора. Сочетанием атома хлора с промежуточным соединением (XX) формулы  $R^1-B(OR)_2$ , где группа  $-B(OR)_2$  и  $R^1$  имеют значения, указанные в данном описании ранее, например, в условиях реакции, описанных в данном описании ранее (например, при взаимодействии (X) с (VIII)), получают соединения формулы (XIX).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что можно использовать другие пути синтеза для синтеза соединений по изобретению. Хотя на схеме I и в описании ниже обсуждаются конкретные исходные вещества и реагенты, их можно легко заменить другими исходными веществами и реагентами и обеспечить различные производные и/или условия реакций.

Заместители  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  в конечных соединениях по изобретению или соответствующих промежуточных соединениях могут быть модифицированы однажды или несколько раз после или во время процессов, описанных выше, рядом способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры таких способов включают замещения, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз, получение сложных эфиров, получение простых эфиров, галогенирование или нитрование. Такие реакции могут привести к образованию симметричного или асимметричного конечного соединения по изобретению или промежуточного соединения. Группы-предшественники можно заменить на другие такие группы или группы, указанные в определении формулы I, в любой момент на протяжении последовательности реакций.

Например, когда присутствуют группы  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , такие как COaEt, CHO, CN и/или  $CH_2Cl$ , указанные группы можно дериватизировать далее до других фрагментов, описанных в определениях  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  в соединениях по изобретению, следуя протоколам синтеза, очень хорошо известным специалистам в данной области техники, и/или согласно экспериментальной части, описанной в данной заявке на патент. Другие специфические стадии превращений, которые могут быть упомянуты в данном описании, включают восстановление нитрогруппы или азогруппы до аминогруппы; гидролиз нитрильной группы до карбоксильной группы и стандартные реакции ароматического нуклеофильного замещения, например, в которых иодфенильную группу, предпочтительно фтор- или бромфенильную группу, превращают в цианофенильную группу путем использования в качестве реагента источника цианид-ионов (например, взаимодействием с соединением, которое является источником циано-анионов, например цианидом натрия, меди(I), цинка или калия, необязательно, в присутствии палладиевого катализатора), в таком случае также можно использовать условия реакции цианирования, катализируемой палладием).

Другие превращения, которые могут быть упомянуты, включают конверсию галогеногруппы (предпочтительно иода или брома) в I-алкильную группу (например, взаимодействием с I-алкином), и последнее взаимодействие можно выполнить в присутствии подходящего катализатора сочетания (например, катализатора на основе палладия и/или меди) и подходящего основания (например, три(C<sub>1-6</sub>-алкил)амин, такого как триэтиламин, трибутиламин или этилдиизопропиламин); введение аминогрупп и гидроксигрупп согласно стандартным условиям с использованием реагентов, известных специалистам в данной области техники; конверсию аминогруппы в галогено-, азидо- или цианогруппу, например, через диазотирование (например, генерируемого *in situ* взаимодействием с  $NaNO_2$  и сильной кислотой, такой как HCl или  $H_2SO_4$ , при низкой температуре, такой как 0°C или ниже, например при примерно -5°C) с последующим взаимодействием с соответствующим нуклеофилом, например источником соответствующих анионов, например, взаимодействием в присутствии газообразного галогена (например, брома, иода или хлора), или реагента, который является источником азидо- или цианид-анионов, таким как  $NaN_3$  или NaCN; конверсию  $-C(O)OH$  в группу  $-NH_2$  в условиях реакции Шмидта или ее вариантов, на-

пример, в присутствии  $\text{HN}_3$  (который можно получить контактированием  $\text{NaN}_3$  с сильной кислотой, такой как  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) или, как вариант, взаимодействием с дифенилфосфорилизидом ( $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}_3$ ) в присутствии спирта, такого как трет-бутанол, что может привести к образованию промежуточного карбамата; конверсию  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  в  $-\text{NH}_2$ , например, в условиях перегруппировки Гофмана, например, в присутствии  $\text{NaOBr}$  (который можно получить контактированием  $\text{NaOH}$  и  $\text{Br}_2$ ), что может привести к образованию промежуточного карбамата; конверсию  $-\text{C}(\text{O})\text{N}_3$  (само такое соединение можно получить из соответствующего ацилгидразида в стандартных условиях реакции диазотирования, например, в присутствии  $\text{NaNO}_2$ , и сильной кислотой, такой как  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{HCl}$ ) в  $-\text{NH}_2$ , например, в условиях перегруппировки Курциуса, что может привести к образованию промежуточного изоцианата (или карбамата, если обрабатывают спиртом); конверсию алкилкарбамата в  $-\text{NH}_2$  гидролизом, например, в присутствии воды и основания или в кислой среде, или когда образуется промежуточный бензилкарбамат, в условиях реакции гидрирования (например, условиях каталитического гидрирования в присутствии катализатора благородного металла, такого как  $\text{Pd}$ ); галогенирование ароматического цикла, например, реакцией электрофильного ароматического замещения, в присутствии атомов галогена (например, хлора, брома и т.д. или их эквивалентного источника) и, при необходимости, соответствующего катализатора - кислоты Льюиса (например,  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{FeCl}_3$ ).

Соединения по изобретению, содержащие карбоксиэфирную функциональную группу, можно превратить в различные производные согласно способам, хорошо известным в технике для превращения соединений с карбоксиэфирными группами в карбоксамиды, N-замещенные карбоксамиды, N,N-дизамещенные карбоксамиды, карбоновые кислоты и т.п. Рабочие условия являются условиями, широко известными в технике, и могут включать, например, при конверсии карбоксиэфирной группы в карбоксамидную группу, взаимодействие с аммиаком или гидроксидом аммония в присутствии подходящего растворителя, такого как низший спирт, диметилформамид или их смесь, предпочтительно осуществляют взаимодействие с гидроксидом аммония в смеси метанол/диметилформамид при температуре, колеблющейся от примерно 50 до примерно 100°C. Аналогичные рабочие условия применяют при получении N-замещенных или N,N-дизамещенных карбоксамидов, при этом вместо аммиака или гидроксида аммония используют подходящий первичный или вторичный амин. Подобным образом, карбоксиэфирные группы можно превратить в производные карбоновой кислоты в условиях гидролиза в щелочной или кислой среде, хорошо известных в технике. Кроме того, аминопроизводные соединений по изобретению можно легко превратить в соответствующие карбаматы, карбоксамидо- или уреидопроизводные.

Соединения по изобретению можно выделить из реакционной смеси с использованием обычных методов (например, перекристаллизации).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в способах, описанных в данном описании выше и далее, может потребоваться защита функциональных групп промежуточных соединений защитными группами.

Необходимость в такой защите будет в значительной степени зависеть от характера другой функциональности и условий способов получения (и такая необходимость может быть легко определена специалистом в данной области техники). Подходящие защитные группы для аминогруппы включают ацетильную, трифторацетильную, трет-бутоксикарбонильную (BOC), бензилоксикарбонильную (CBz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонильную (Fmoc) группы. Необходимость в такой защите легко определяется специалистом в данной области техники.

Защита функциональных групп и удаление защитных групп может производиться до или во время реакции по вышеуказанным схемам.

Защитные группы можно удалить согласно методам, которые хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в данном описании далее. Например, содержащие защитные группы соединения/промежуточные соединения, описанные в данном описании, можно превратить химически в соединения, не содержащие защитные группы, с использованием стандартных методов удаления защитных групп.

Тип химической реакции будет определять необходимость и тип защитных групп, а также последовательность осуществления синтеза.

Использование защитных групп хорошо описано в "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> edition, T.W. Greene & G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

#### **Медицинские и фармацевтические применения**

Соединения по изобретению указываются как фармацевтические средства. Согласно другому аспекту изобретение относится к соединению по изобретению, определенному в данном описании ранее, для применения в качестве фармацевтического средства.

Для того чтобы избежать неясности, хотя соединения по изобретению могут обладать фармакологической активностью как таковые, могут существовать или быть полученными некоторые фармацевтически приемлемые (например, "содержащие защитные группы") производные соединений по изобретению, которые могут не обладать такой активностью, но могут быть введены парентерально или перорально и после этого метаболизироваться в организме с образованием соединений по изобретению. Поэтому такие соединения (которые могут обладать некоторой фармакологической активностью при усло-

вии, что такая активность существенно ниже, чем у "активных" соединений, до которых они метаболизируются) могут быть описаны как "пролекарства" соединений по изобретению.

"Пролекарство соединения по изобретению", как определяется в данном описании, включает соединения, которые образуют соединение по изобретению в количестве, которое можно обнаружить экспериментально за предварительно установленное время (например, примерно за 1 ч) после перорального или парентерального введения. Все пролекарства соединений по изобретению включены в объем изобретения.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению как таковые могут не обладать или обладать минимальной фармакологической активностью, но могут вводиться парентерально или перорально и после этого метаболизироваться в организме с образованием соединений по изобретению, которые обладают фармакологической активностью как таковые. Такие соединения (которые также включают соединения, которые могут обладать некоторой фармакологической активностью, но такая активность существенно ниже, чем у "активных" соединений по изобретению, до которых они метаболизируются) также могут быть описаны как "пролекарства".

Таким образом, соединения по изобретению применимы из-за того, что они обладают фармакологической активностью и/или метаболизируются в организме после перорального или парентерального введения с образованием соединений, которые обладают фармакологической активностью.

Соединения по изобретению могут ингибировать протеин- или липидкиназы, такие как киназы PI3 (в особенности PI3K класса I) или mTOR, например, как это может быть показано в испытаниях, описанных ниже (например, в испытании на ингибирование PI3K $\alpha$ , описанном ниже), и/или в испытаниях, известных специалистам. Таким образом, соединения по изобретению могут применяться при лечении таких расстройств у индивидуума, при которых ингибирование таких протеин- или липидкиназ (например, PI3K, в особенности PI3K класса I и/или mTOR) желательно и/или требуется.

Термин "ингибировать" можно отнести к любому поддающемуся измерению снижению и/или предупреждению каталитической активности киназ (например, PI3K, в особенности PI3K класса I и/или mTOR). Снижение и/или предупреждение киназной активности можно измерить путем сравнения киназной активности в образце, содержащем соединение по изобретению, и эквивалентном образце киназы (например, PI3K, в особенности PI3K класса I и/или mTOR) в отсутствие соединения по изобретению, что будет очевидно для специалистов в данной области техники. Поддающееся измерению изменение может быть объективным (например, измеряемое с помощью испытания или маркера, например, в анализе или испытании *in vitro* или *in vivo*, таком как одно из описанных в данном описании далее, или в каком-либо другом подходящем анализе или испытании, известном специалистам в данной области техники) или субъективным (например, субъект дает сведения или ощущает эффект).

Можно найти, что соединения по изобретению показывают 50% ингибирование протеин- или липидкиназ (например, PI3K, такой как PI3K класса I и/или mTOR) при концентрации 100 мкМ или ниже (например, при концентрации ниже 50 мкМ или даже ниже 10 мкМ, такой как ниже 1 мкМ) в испытании в анализе (или другом испытании), например, описанном далее в описании, или каком-либо другом подходящем анализе или испытании, известном специалисту.

Таким образом, ожидается, что соединения по изобретению применимы при лечении расстройства, для которого известно, что протеин- или липидкиназа (например, PI3K, такая как PI3K класса I и/или mTOR) играет некую роль, и которое характеризуется или ассоциируется со сверхповышенной активностью такой киназы (например, из-за повышенного количества киназы или возросшей каталитической активности киназы). Поэтому ожидается, что соединения по изобретению применимы при лечении заболевания/расстройства, возникающего из аномального роста клеток, функции или поведения, связанного с протеин- или липидкиназой (например, PI3K, такой как PI3K класса I и/или mTOR). Такие состояния/расстройства включают рак, иммунные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные инфекции, воспаление, расстройства метаболизма/эндокринной функции и неврологические расстройства.

Следовательно, расстройства/состояния, при лечении которых могут быть применимы соединения по изобретению, включают рак (такой как лимфомы, солидные опухоли или рак, упомянутый в данном описании далее), обструктивные болезни дыхательных путей, аллергические заболевания, воспалительные заболевания (такие как астма, аллергия и болезнь Крона), иммуносупрессию (такую как отторжение трансплантата и аутоиммунные заболевания), расстройства, обычно связанные с пересадкой органов, болезни, связанные со СПИДом, и другие подобные заболевания. Другие ассоциированные заболевания, которые могут быть упомянуты (в особенности, из-за ключевой роли киназ в регуляции клеточной пролиферации), включают другие расстройства пролиферации клеток и/или незлокачественные болезни, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, семейный аденоматоз, полипоз, нейрофиброматоз, псориаз, костные заболевания, атеросклероз, пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, связанную с атеросклерозом, фиброз легких, артрит, гломерулонефрит и послеоперационный стеноз и рестеноз. Другие болезненные состояния, которые могут быть упомянуты, включают сердечно-сосудистую болезнь, удар, диабет, гепатомегалию, болезнь Альцгеймера, муковисцидоз, болезни, связанные с гормонами, иммунодефицитные расстройства, деструктивные костные заболевания, инфекции-

онные болезни, состояния, связанные с гибелью клеток, вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов, хронический миелоидный лейкоз, болезнь печени, патологические иммунные состояния, включающие Т-клеточную активацию, и расстройства ЦНС.

Как указано выше, соединения по изобретению могут быть применимы при лечении рака. Конкретнее соединения по изобретению поэтому могут применяться при лечении различных онкозаболеваний, включая, но не ограничиваясь указанным, карциному, такую как рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почек, печени, легких (включая немелкоклеточный рак и мелкоклеточный рак легких), пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы, кожи, плоскоклеточный рак, рак яичка, мочеполовых путей, гортани, глиобластоме, нейробластоме, кератоакантоме, эпидермоидный рак, крупноклеточную карциному, немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких, рак кости, аденому, аденокарциному, фолликулярную карциному, недифференцированный рак, папиллярную карциному, семиному, меланому, саркому, рак мочевого пузыря, рак печени и желчных путей, рак почек, миелоидные расстройства, лимфоидные расстройства, рак волосковых клеток, щечного кармана и глотки (оральный), губ, языка, полости рта, глотки, тонкой кишки, толстой-прямой кишки, толстой кишки, прямой кишки, головного мозга и центральной нервной системы, болезнь Ходжкина и лейкоз; опухоли кроветворной системы лимфоидного типа, включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому волосковых клеток и лимфому Беркитта; опухоли кроветворной системы миелоидного типа, включая острые и хронические миелоидные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лимфому; опухоли мезинхимного происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластоме, глиому и шванномы; и другие опухоли, включая меланому, семиному, тетракарциному, остеосаркому, ксеродерму пигментную, кератоксантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

Кроме того, протеин- и липидкиназы (например, PI3K, такая как PI3K класса I и/или mTOR) также могут вовлекаться в размножение вирусов и паразитов. Они также могут играть некую роль в патогенезе и развитии нейродегенеративных расстройств.

Следовательно, соединения по изобретению также могут быть применимы при лечении вирусных состояний, паразитарных состояний, а также нейродегенеративных расстройств.

Соединения по изобретению показаны как при терапевтическом, так и при профилактическом лечении вышеуказанных состояний.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания (например, рака или другого заболевания, указанного в данном описании), который ассоциируется с ингибированием протеин- или липидкиназы (например, PI3K, такой как PI3K класса I и/или mTOR), которое желательно и/или требуется (например, способу лечения заболевания/расстройства, возникающего из аномального роста клеток, функции или поведения, связанного с протеин- или липидкиназами, например PI3K, такой как PI3K класса I и/или mTOR), включающему введение пациенту, страдающему от или расположенному к такому состоянию, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, определенного в данном описании ранее.

"Пациенты" включают млекопитающих пациентов (в том числе людей). Следовательно, способ лечения, описанный выше, может включать лечение человека или животного.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, которое оказывает терапевтическое действие на пациента, которого лечат. Действие может быть объективным (например, поддающимся измерению с помощью некоторого испытания или маркера) или субъективным (т.е. субъект дает информацию или ощущает действие).

Соединения по изобретению можно вводить перорально, внутривенно, подкожно, трансбуккально, ректально, дермально, назально, трахеально, бронхиально, сублингвально, любым другим парентеральным путем или посредством ингаляции в фармацевтически приемлемой лекарственной форме.

Соединения по изобретению можно вводить одни, но предпочтительно их вводят в составе известных фармацевтических композиций, включая таблетки, капсулы или эликсиры в случае перорального введения, суппозитории для ректального введения, стерильные растворы или суспензии в случае парентерального или внутримышечного введения и т.п. Тип фармацевтической композиции может быть выбран с учетом предполагаемого способа введения и стандартной фармацевтической практики. Такие фармацевтически приемлемые носители могут быть химически инертными для активных соединений и не могут оказывать вредного побочного действия или токсического действия в условиях применения.

Такие композиции можно получить согласно стандартной и/или принятой фармацевтической практике. Иначе получение подходящих композиций может быть успешно выполнено специалистом с использованием обычных методов и/или в соответствии со стандартной и/или принятой фармацевтической практикой.

Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем и/или носителем.

В зависимости, например, от эффективности и физических свойств соединения по изобретению (т.е. активного ингредиента) фармацевтические композиции, которые могут быть упомянуты, включают композиции, в которых активный ингредиент присутствует в количестве по меньшей мере 1 мас.% (или по меньшей мере 10, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 50%). Иными словами, отношение активного ингредиента к другим компонентам (т.е. добавке адьюванта, разбавителя и носителя) фармацевтической композиции составляет по массе по меньшей мере 1:99 (или по меньшей мере 10:90, по меньшей мере 30:70 или по меньшей мере 50:50).

Количество соединения по изобретению в композиции будет зависеть от тяжести состояния и от пациента, которого лечат, а также соединения(й), которое(ые) используют, но может быть без труда определено специалистом.

Изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции, определенной в данном описании ранее, включающему объединение соединения по изобретению, определенного в данном описании ранее, или его фармацевтически приемлемого сложного эфира, амида, сольвата или соли с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Соединения по изобретению также можно комбинировать с другими терапевтическими средствами, которые являются ингибиторами протеин- или липидкиназ (например, PI3K, такой как PI3K класса I и/или mTOR) и/или применимы при лечении рака и/или пролиферативного заболевания. Соединения по изобретению также можно комбинировать с другими терапиями.

Согласно другому аспекту изобретение относится к комбинированному продукту, включающему (A) соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, и (B) другое терапевтическое средство, которое применимо при лечении рака и/или пролиферативного заболевания, при этом каждый из компонентов (A) и (B) находится в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Такие комбинированные продукты предполагают введение соединения по изобретению в сочетании с другим терапевтическим средством и, таким образом, могут быть представлены или в виде отдельных композиций, при этом по меньшей мере одна из таких композиций включает соединение по изобретению и по меньшей мере одна включает другое терапевтическое средство, или могут быть представлены (т.е. составлены) в виде комбинированного препарата (т.е. присутствовать в единой композиции, включающей соединение по изобретению и другое терапевтическое средство).

Таким образом, изобретение также относится к

(1) фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, другое терапевтическое средство, которое применимо при лечении рака и/или пролиферативного заболевания, и фармацевтически приемлемый адьювант, разбавитель или носитель; и

(2) набору из частей, включающих компоненты:

(a) фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем; и

(b) фармацевтическую композицию, включающую другое терапевтическое средство, которое применимо при лечении рака и/или пролиферативного заболевания, в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем, где компоненты (a) и (b) находятся каждый в форме, которая подходит для введения в сочетании друг с другом.

Изобретение также относится к способу получения комбинированного продукта, определенного в данном описании ранее, включающему приведение в контакт соединения по изобретению, определенного в данном описании ранее, или его фармацевтически приемлемого сложного эфира, амида, сольвата или соли с другим терапевтическим средством, которое применимо при лечении рака и/или пролиферативного заболевания, и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Под "объединением" в данном изобретении подразумевается, что два компонента приводятся в состояние, подходящее для их совместного введения.

Таким образом, в связи со способом получения набора из частей, определенного в данном описании ранее, под "объединением" двух компонентов друг с другом имеется в виду, что два компонента из набора из частей могут

(i) предлагаться в виде отдельных композиций (т.е. независимо один от другого), которые затем используют вместе для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии, или

(ii) быть упакованы и представлены вместе в виде отдельных компонентов "комбинированной упаковки" для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии.

В зависимости от расстройств и пациента, которого лечат, а также от способа введения, соединения по изобретению можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, в различных терапевтически эффективных дозах. Однако доза, вводимая млекопитающему, в частности человеку, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для получения терапевтической реакции у млекопитающего в разумных временных рамках. Специалисту в данной области техники будет понятно, что на выбор точной дозы и композиции и наиболее подходящей схемы доставки также будут влиять, среди прочего,

фармакологические свойства композиции, природа и тяжесть состояния, от которого лечат, физическое и психическое состояние (mental acuity) реципиента, а также эффективность конкретного соединения, возраст, состояние, масса тела, пол и реакция пациента, которого лечат, и стадия/тяжесть заболевания.

Введение может быть непрерывным или периодическим (например, болюсными инъекциями). Дозировка также может определяться хронометражем и частотой введения. В случае перорального или парентерального введения дозировка может изменяться от примерно 0,01 до примерно 1000 мг соединения по изобретению в сутки.

В любом случае практикующий врач или другой специалист сможет привычно определить фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для отдельного пациента. Вышеуказанные дозировки являются примерами средних ситуаций; конечно, могут иметь место отдельные случаи, когда рассматриваются более высокие или низкие дозирочные интервалы, и они входят в объем изобретения.

Соединения по изобретению могут иметь такое преимущество, что они являются эффективными ингибиторами протеин- или липидкиназ (например, PI3K, такой как PI3K класса I и/или mTOR).

Соединения по изобретению также могут иметь такое преимущество, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, действующими дольше, быть более эффективными, оказывать меньшее побочное действие, легче абсорбироваться и/или иметь более хороший фармакокинетический профиль (например, более высокую пероральную биодоступность и/или меньший клиренс) и/или иметь другие полезные фармакологические, физические или химические свойства, чем соединения, известные из уровня техники, для применения при вышеуказанных показаниях или в иных случаях.

#### **Примеры/биологические испытания**

Определение активности соединений по изобретению в отношении киназ PI3K возможно рядом прямых и косвенных методов детекции. Получают некоторые соединения как примеры соединений, описанных в данном описании, характеризуют и испытывают на их активность связывания PI3K и активность *in vitro* против опухолевых клеток. Интервал активности связывания PI3K составляет от менее 1 нМ до примерно 10 мкМ (т.е. некоторые соединения из примеров/по изобретению имеют величины активности связывания PI3K IC<sub>50</sub> менее 10 нМ). Соединения из примеров/по изобретению имеют величины активности против опухолевых клеток IC<sub>50</sub> менее 100 нМ (см. табл. 4 ниже).

Анализ активности PI3K.

Киназную активность измеряют с использованием коммерческого анализа ADP Hunter™ Plus, доступного от DiscoverX (#33-016), который представляет собой гомогенный анализ для измерения накопления АДФ (ADP) - универсального продукта киназной активности. Фермент PI3K (p110/p85α закупают у Calpa Biosciences (#07CBS-0402A). Анализ осуществляют, следуя рекомендациям изготовителя, с небольшими модификациями: в основном, буфер для киназ заменяют 50 мМ HEPES, pH 7,5, 3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 100 мМ NaCl, 1 мМ EGTA, 0,04% CHAPS, 2 мМ TCEP и 0,01 мг/мл BGG. PI3K анализируют в эксперименте с титрованием для определения оптимальной концентрации белка для анализа ингибирования. Для того чтобы вычислить IC<sub>50</sub> ЕТР-соединений, серийные разведения соединений 1:5 добавляют к ферменту в фиксированной концентрации (2,5 мкг/мл). Фермент предварительно инкубируют с ингибитором и субстратом 30 мкМ PIP<sub>2</sub> (P9763, Sigma) в течение 5 мин и затем добавляют АДФ до конечной концентрации 50 мкМ. Реакцию осуществляют в течение 1 ч при 25°C. В лунки последовательно добавляют реагент А и В и планшеты инкубируют в течение 30 мин при 37°C. Показатели флуоресценции считывают на приборе Victor (Perkin Elmer) с рекомендованной настройкой (длина волны возбуждения и испускания 544 и 580 нм соответственно). Величины нормируют на контрольную активность, учитываемую для каждого фермента (т.е. на 100% активность киназы PI3 в отсутствие соединения). Такие величины наносят на график против концентрации ингибитора и подбирают сигмоидальную кривую зависимости от дозы, используя программное обеспечение Graphpad.

Способ с клетками.

Культивирование клеток. Клеточные линии получают из Американской коллекции типовых культур (ATCC). U2OS (остеосаркома человека) культивируют в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM). Клетки PC3 (рак предстательной железы человека), MCF7 (рак молочной железы человека), HCT116 (рак толстой кишки человека), 768-0 (нейробластома человека) и U251 (глиобластома человека) выращивают в RPMI. Во все среды добавляют 10% сыворотки плода коровы (FBS) (Sigma) и антибиотики-противогрибковые средства. Клетки поддерживают во влажной камере при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> и пересевают, когда сливают с использованием трипсина/ЭДТК.

Анализ U2foxRELOC и U2nesRELOC. Анализ U2nesRELOC и анализ U2foxRELOC описаны ранее (1, 2). Вкратце, клетки высевают при плотности 1,0×10<sup>5</sup> клеток/мл в 96-луночные микропланшеты с лунками с темными стенками и прозрачным дном (BD Biosciences). После инкубации при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в течение 12 ч из исходных планшетов в планшеты для анализа переносят по 2 мкл каждого испытываемого соединения. Клетки инкубируют в присутствии соединений в течение 1 ч. Затем клетки фиксируют и окрашивают ядра DAPI (Invitrogen). Наконец, планшеты дважды промывают 1X PBS и хранят до анализа при 4°C. Соединения по изобретению имеют интервал эффективной активности в отношении клеток от примерно 1 нМ до примерно 10 мкМ.



Получение и обработка изображения. Планшеты для анализа прочитывают на BD Pathway™ 855 Biomager, снабженном фильтром EGFP для волны возбуждения 488/10 нм, фильтром DAPI для волны возбуждения 380/10 нм, фильтром EGFP для волны испускания 515LP нм и фильтром DAPI для волны испускания 435LP нм. Получают изображения каждой лунки по каналам DAPI и GFP с использованием сухого объектива 10×. Планшеты экспонируют 0,066 мс (увеличение 31) для получения изображений по DAPI и 0,55 мс (увеличение 30) для получения изображений по GFP.

Анализ результатов. BD Pathway Biomager выдает свои данные в стандартных текстовых файлах. Данные импортируют в программу анализа данных BD Image Data Explorer. Ядерно/цитоплазматическое (Nuc/Cyt) отношение интенсивности флуоресценции определяют путем деления интенсивности флуоресценции ядер на цитоплазматическую интенсивность. Используют пороговое отношение, превышающее 1,8, для определения ядерного накопления сигнала флуоресценции для каждой клетки. На основании такой процедуры вычисляют процент клеток на лунку, отображающих ядерное перемещение или ингибирование экспорта ядер. Соединения, которые вызывают ядерное накопление сигнала флуоресценции, превышающее 60% от полученного из лунок, обработанных 4 нМ LMB, рассматривают как удачные. Для того чтобы оценить качество анализа HCS, вычисляют фактор Z' из уравнения

$$Z' = 1 - [(3 \times \text{станд. откл. положительного контроля}) + (3 \times \text{станд. откл. отрицательного контроля})] / (\text{среднее положительного контроля}) - (\text{среднее отрицательного контроля}).$$

Передача сигналов PI3K.

Ингибирование фосфорилирования АКТ. Анализ методом вестерн-блоттинга. Субконфлюэнтные клетки инкубируют в различных условиях и перед лизисом дважды промывают TBS. Добавляют буфер для лизиса, содержащий 50 мМ трис-HCl, 150 мМ NaCl, 1% NP-40, 2 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 100 мМ NaF, 20 мМ Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> и коктейль ингибиторов протеаз (Roche Molecular Biochemicals). Белки расщепляют 10% SDS-PAGE и переносят на нитроцеллюлозную мембрану (Schleicher & Schuel, Dassel, Германия). Мембраны инкубируют в течение ночи при 4°C с антителами, специфическими для АКТ, фосфо-Ser-Akt (Cell Signaling Technology), и α-тубулином (Sigma), их промывают и затем инкубируют с конъюгированными с IRDye800 антимиоциновыми и козьими Alexa Fluor 680 антикроличьими IgG вторичными антителами. Полосы визуализируют с использованием инфракрасной системы визуализации изображений Odyssey (Li-Cor Biosciences). Соединения по изобретению имеют интервал эффективной активности *in vitro* в отношении клеток от примерно 1 нМ до примерно 10 мкМ.

Оценка цитотоксичности.

Соединения испытывают в 96-луночных планшетах. Клетки, растущие в колбе, собирают непосредственно перед тем, как они становятся сливающимися, считают с использованием гемоцитометра и разводят средами, доводя концентрацию до нужного числа клеток на 0,2 мл (объем каждой лунки). Затем клетки высевают в 96-луночные планшеты при плотности от 1000 до 4000 клеток/лунку в зависимости от размера клеток. Клетки оставляют расти и выращивают в течение 24 ч перед добавлением лекарственных средств. Лекарственные средства взвешивают и разбавляют ДМСО, чтобы получить их в растворе в концентрации 10 мМ. Из такого "маточного посева" серийными разведениями при 200X получают конечную концентрацию в культуре. Конечная концентрация ДМСО в средах для тканевых культур не должна превышать 0,5%. Соответствующий объем раствора соединения (как правило, 2 мкл) добавляют в среды автоматически (Beckman FX 96), чтобы довести его до конечной концентрации для каждого лекарственного средства. Среда из клеток удаляют и заменяют 0,2 мл среды с дозированным количеством лекарственного средства. Каждую концентрацию анализируют трехкратно. На каждом планшете оставляют два ряда контрольных лунок, содержащих или среду без лекарственного средства, или среду с ДМСО в той же самой концентрации. Третий контрольный ряд получают с клетками, необработанными перед добавлением лекарственных средств (контроль посева, числа клеток на начальной стадии выращивания). На клетки воздействуют лекарственными средствами в течение 72 ч и затем обрабатывают для колориметрической оценки МТТ. Соединения по изобретению имеют интервал эффективной активности *in vitro* в отношении клеток от примерно 1 нМ до примерно 10 мкМ.

Анализ mTOR.

Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) анализировали, контролируя фосфорилирование GFP-4EBP с использованием метода равномерного разрешенного во времени резонансного переноса энергии флуоресценции и реагентов для анализа от Invitrogen. В присутствии 10 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH 7,5), 0,01% (об./об.) полисорбата 20, 10 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA и 2,5 мМ DTT измеряют опосредуемое mTOR фосфорилирование 200 нМ GFP-4E-BP1 в условиях начальной скорости. После инкубации при комнатной температуре в течение 60 мин реакцию обрывают, добавляя 10 мМ ЭДТК, и фосфорилированный GFP-4E-BP1 детектируют 2 нМ антител Tb-анти-p4E-BP1 перед прочтением на флуоресцентном спектрофотометре Perkin-Elmer Wallac 1420 (возб. 340; исп. 490/520).

Когда в данном описании приводятся названия соединений, они обычно сгенерированы с помощью ChemDraw.

Изобретение поясняется приведенными далее примерами, в которых могут быть использованы следующие аббревиатуры (или химические символы): dba - дибензилиденацетон; DCM - дихлорметан,

MeOH - метанол, EtOH - этанол; THF - тетрагидрофуран; DMF - диметилформамид; CHCl<sub>3</sub> - хлороформ; DME - диметоксизтан; Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир; Hex - гексан; EtOAc - этилацетат; Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> - тетра-кис(трифенилфосфин)палладий; KOAc - ацетат калия; DIPEA - диизопропилэтиламин; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM - дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II), дихлорметан; мин - минуты и ч - часы.

### Примеры и экспериментальная часть

Промежуточные соединения из табл. 1 получают согласно процедурам А-1, А-2 и А-3, описанным в данном описании далее. Промежуточные соединения из табл. 2 получают согласно процедурам А-4 - А-28, описанным в данном описании далее. Соединения - примеры конечных соединений по изобретению получают согласно процедурам В-1 - В-26 (и А-13), описанным в данном описании далее. Процедуры способов А и В описаны подробнее в данном описании далее в экспериментальной части. Если экспериментальная процедура подробно не описана, синтез выполняют согласно способам, описанным в данном описании, возможно, с обращением к процедурам, известным специалисту. Процесс получения конечного соединения по изобретению может сопровождаться, или может не сопровождаться, характеристическими данными такого конечного соединения.

Таблица 1

Промежуточные пиразины

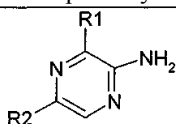


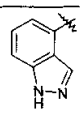




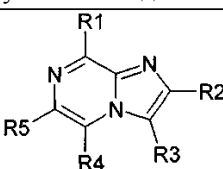








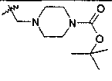

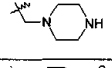

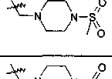

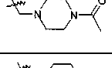

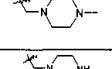

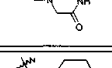

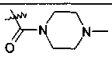

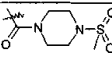

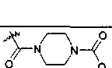




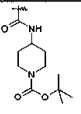








			
№	Эксп. сп-б	--R1	--R2
I-01	A-1	--Br	--Br
I-02	A-2		--Br
I-03	A-3		
I-04	A-3		
I-53	A1	--Cl	--I
I-54	A3		

Таблица 2

Промежуточные соединения

						
№	Эксп. сп-б.	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-05	A4	--Br	--Me	--H	--H	--Br
I-06	A5	--Br	--Me	--Br	--H	--Br
I-07	A4	--Br	--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	--Br
I-08	A4	--Br	--CF <sub>3</sub>	--H	--H	--Br

I-09	A6	--Br	--CO <sub>2</sub> Et	--Br	--H	--Br
I-10	A7		--Me	--H	--H	--Br
I-11	A7		--Me	--Br	--H	--Br
I-12	A7		--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	--Br
I-13	A8		--CHO	--H	--H	--Br
I-14	A9		--CH <sub>2</sub> OH	--H	--H	--Br
I-15	A7			--H	--H	--Br
I-16	A10			--H	--H	--Br
I-17	A11			--H	--H	--Br
I-18	A10			--H	--H	--Br
I-19	A10			--H	--H	--Br
I-20	A10			--H	--H	--Br
I-21	A10			--H	--H	--Br
I-22	A10			--H	--H	--Br
I-23	A12			--H	--H	--Br
I-24	A12			--H	--H	--Br
I-25	A12			--H	--H	--Br
I-26	A7		--CF <sub>3</sub>	--H	--H	--Br
I-27	A14		--Me		--H	--Cl
I-28	A4		--Me	--CO <sub>2</sub> Et	--H	--Cl
I-29	A13		--Me	--CO <sub>2</sub> H	--H	--Cl
I-30	A15		--CONH <sub>2</sub>	--H	--H	--Br
I-35	A4			--H	--H	--Cl
I-36	A7		--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	--Br
I-37	A16		--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	

I-38	A16		--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	
I-39	A18			--H	--CHO	--Cl
I-40	A9			--H	--CH <sub>2</sub> OH	--Cl
I-43	A4	--Cl	--Me	--H	--H	--I
I-44	A16	--Cl	--Me	--H	--H	
I-45	A4		--H	--H	--H	--Br
I-46	A4	--Cl	--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	--I
I-47	A6	--Cl	--CO <sub>2</sub> Et	--Br	--H	--I
I-48	A7		--CO <sub>2</sub> Et	--Br	--H	--I
I-49	A9		--CH <sub>2</sub> OH	--Br	--H	--I
I-50	A20		--CHO	--Br	--H	--I
I-51	A10			--Br	--H	--I
I-55	A4			--H	--H	--Br
I-56	A4		--CO <sub>2</sub> Et	--Me	--H	--Br
I-57	A4		--CH <sub>2</sub> Cl	--H	--H	--Br
I-58	A21			--H	--H	--Br
I-59	A21			--H	--H	--Br
I-59A	A21			--H	--H	--Br
I-60	A22			--H	--H	--Br

I-61	A23			--H	--H	--Br
I-62	A24			--H	--H	--Br
I-63	A25			--H	--H	--Br
I-64	A26			--H	--H	--Br
I-65	A10			--H	--H	--Br
I-66	A10			--H	--H	--Br
I-67	A11			--H	--H	--Br
I-68	A27			--H	--H	--Br
I-69	A3		--H	--Me	--H	
I-70	A28		--H	--Me	--H	--Br

Таблица 3

Конечные продукты, полученные согласно процедурам, описанным в данном описании

№	Эксп.	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-01	B1		--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	
2-02	B1		--CO <sub>2</sub> H	--H	--H	
2-03	B1		--CHO	--H	--H	
2-04	B1		--CH <sub>2</sub> OH	--H	--H	

2-05	B1			--H	--H	
2-06	B1			--H	--H	
2-07	B1			--H	--H	
2-08	B1			--H	--H	
2-09	B1			--H	--H	
2-10	B1			--H	--H	
2-11	B1			--H	--H	
2-12	B4		--Me	--I	--H	
2-13	B1		--CF <sub>3</sub>	--H	--H	
2-14	B1			--H	--H	
2-15	B1			--H	--H	
2-16	B1			--H	--H	
2-17	B1			--H	--H	
2-18	B1			--H	--H	
2-19	B1			--H	--H	
2-20	B1		--CF <sub>3</sub>	--H	--H	
2-21	B2		--CONH <sub>2</sub>	--H	--H	

2-22	B3		-CN	--H	--H	
2-23	B1		--Me	--H	--H	
2-24	B1		--Me	--H	--H	
2-25	B1		--Me	--H	--H	
2-26	B1		--Me	--H	--H	
2-27	B1		--Me	--H	--H	
2-28	B1		--Me	--H	--H	
2-29	B1		--Me	--H	--H	
2-30	B11		--Me	--H	--H	
2-31	B1		--Me	--H	--H	
2-32	B1		--Me	--H	--H	
2-33	B4		--Me	--H	--Cl	
2-34	B4		--Me	--H	--Cl	
2-35	B2		--CONH2	--H	--H	
2-36	B14		--Me	--H	--CN	
2-37	B5		--H		--H	
2-38	B5		--H		--H	
2-39	B5		--H		--H	

2-40	B5		--H		--H	
2-41	B5		--H		--H	
2-42	B1		--Me	--Br	--H	
2-43	B6		--Me		--H	
2-44	B7		--Me		--H	
2-45	B8		--Me		--H	
2-46	B9		--Me		--H	
2-47	B10		--Me		--H	
2-48	B4		--Me	--H	--Cl	
2-49	B11		--Me	--H	--Cl	
2-50	B1			--H	--H	
2-51	B5		--H		--H	
2-52	B13		--CO2Et	--H	--H	
2-53	B4		--Me	--H	--I	
2-54	B4		--Me	--H	--Cl	
2-55	B4		--Me	--H	--Br	



2-56	B4		--Me	--H	--I	
2-57	B12		--Me		--H	
2-58	B8		--Me		--H	
2-59	B9		--Me		--H	
2-60	B4			--H	--Cl	
2-61	B1			--H	--H	
2-62	B14		--Me	--CN	--H	
2-63	B1		--Me		--H	
2-64	B12		--Me		--H	
2-65	B1			--H	--H	
2-66	B1			--H	--H	
2-67	B1			--H	--H	
2-68	B1			--H	--H	
2-69	B1			--H	--H	
2-70	B1			--H	--H	
2-71	B1			--H	--H	

2-72	B1			--H	--H	
2-73	B4		--Me	--H	--I	
2-74	B2		--CONHt	--H	--H	
2-75	B1			--H	--H	
2-76	B9		--Me		--H	
2-77	B12		--Me	--CONH <sub>2</sub>	--H	
2-78	B5		--H		--H	
2-79	B15		--CONHMe	--H	--H	
2-81	B1			--H	--H	
2-82	B1			--H	--H	
2-83	B1			--H	--H	
2-84	B14			--H	--CN	
2-86	B15		--CONMe <sub>2</sub>	--H	--H	
2-87	B16			--H	--H	
2-88	B11		--Me	--CN	--H	

2-89	B1			--H	--H	
2-90	B1			--H	--H	
2-91	B13		--CONH2	--H	--H	
2-92	B13		--CONH2	--H	--H	
2-93	B13		--CONH2	--H	--H	
2-94	B13		--CONH2	--H	--H	
2-95	B13		--CONH2	--H	--H	
2-96	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-97	B17			--H	--H	
2-98	B17			--H	--H	
2-99	B17			--H	--H	
2-100	B17			--H	--H	
2-101	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-102	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-103	B4		--CONH2	--H	--H	
2-104	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-105	B4		--CONH2	--H	--H	

2-106	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-107	B13			--H	--H	
2-108	B4			--H	--Cl	
2-109	B4			--H	--Cl	
2-110	B4			--H	--Cl	
2-111	B7			--H	--H	
2-112	B4			--H	--Cl	
2-113	B4			--H	--Cl	
2-114	B4			--H	--Cl	
2-115	B4			--H	--Cl	
2-116	B4			--H	--Cl	
2-117	B7			--H	--H	
2-118	B7			--H	--H	
2-119	B2		--CONH2	--H	--H	


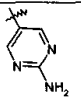

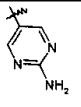


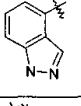

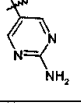


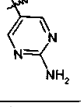

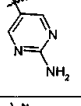

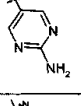


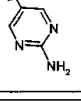


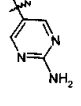

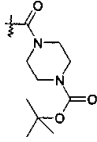
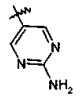


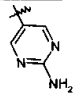


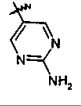

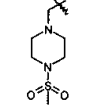
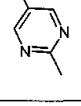

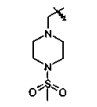
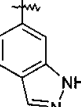

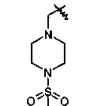
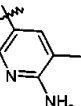
2-120	B2		--CONH2	--H	--H	
2-121	B4			--H	--Cl	
2-122	B4			--H	--H	
2-123	B4			--H	--Cl	
2-124	B4			--H	--Cl	
2-125	B1			--H	--H	
2-126	B1			--H	--H	
2-127	B1			--H	--H	
2-128	B17			--H	--H	
2-129	B17			--H	--H	
2-130	B17			--H	--H	
2-131	B17			--H	--H	
2-132	B1		--Me	--H	--H	
2-133	B5		--H		--H	
2-134	B17			--H	--H	

2-135	B4			--H	--Cl	
2-136	B4			--H	--Cl	
2-137	B1		--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	
2-138	B1		--CO <sub>2</sub> Et	--H	--H	
2-139	B16			--H	--H	
2-140	B16			--H	--H	
2-141	B16			--H	--H	
2-142	B16			--H	--H	
2-143	B7		--Me		--H	
2-144	B16			--H	--CH <sub>2</sub> OH	
2-145	B17			--H	--H	
2-146	B16			--H	--H	
2-147	B16			--H	--H	
2-148	B16			--H	--H	
2-149	B17			--H	--H	
2-150	B17			--H	--H	

2-151	B4			--H	--Cl	
2-152	B1			--H	--H	
2-153	B1			--H	--H	
2-154	B16			--H	--H	
2-155	B18			--H		
2-156	B10		--Me		--H	
2-157	B16			--H	--H	
2-158	B16			--H	--H	
2-159	B16			--H	--H	
2-160	B16			--H	--H	
2-161	B16			--H	--H	
2-162	B16			--H	--H	
2-163	B16			--H	--H	
2-164	B16			--H	--H	
2-165	B13			--Me	--H	
2-166	B13		--Me	--H	--H	
2-167	B4			--H	--Cl	

2-168	B13		--Me	--H	--H	
2-169	B17			--H	--H	
2-170	B17			--H	--H	
2-171	B1			--H	--H	
2-172	B1		--CF <sub>3</sub>	--H	--H	
2-173	B4			--H	--Cl	
2-174	B1		--H	--H	--H	
2-175	B1			--H	--H	
2-176	B1			--H	--H	
2-177	B19			--H	--H	
2-178	B1			--Br	--H	
2-179	B5		--H		--H	
2-180	B14			--H	--CN	
2-181	B1		--Me	--H	--H	
2-182	B16			--H	--H	
2-183	B1			--Br	--H	









2-184	B16		--CONHMe	--H	--H	
2-185	B4		--Me	--H	--Cl	
2-186	B16			--H	--H	
2-187	B14		--Me	--H	--CN	
2-188	B16			--H	--H	
2-189	B4		--CONHMe	--H	--Cl	
2-190	B13		--Me	--H	--H	
2-191	B20			--H	--H	
2-192	B20			--H	--H	
2-193	B20			--H	--H	
2-194	B4			--H	--Cl	
2-195	B1			--H	--H	
2-196	B1			--H	--H	
2-197	B1			--H	--H	
2-198	B1			--H	--H	

2-199	B1			--H	--H	
2-200	B1			--H	--H	
2-201	B1			--H	--H	
2-202	B1			--H	--H	
2-203	B1			--H	--H	
2-204	B1			--H	--H	
2-205	B1			--H	--H	
2-206	B4			--H	--Cl	
2-207	B4			--H	--Cl	
2-208	B4			--H	--Cl	
2-209	B4			--H	--Cl	
2-210	B4			--H	--Cl	
2-211	B4			--H	--Cl	
2-212	B4			--H	--Cl	

2-213	B4			--H	--Cl	
2-214	B1		--CO <sub>2</sub> Et	--Me	--H	
2-215	B16			--Me	--H	
2-216	B20			--Cl	--H	
2-217	B15			--Me	--H	
2-218	B13			--H	--H	
2-219	B9			--H	--H	
2-220	B13			--H	--H	
2-221	B13			--H	--H	
2-222	B13			--H	--H	
2-223	B13		--Me	--H	--H	
2-224	B13		--Me	--H	--H	
2-225	B13			--H	--H	
2-226	B13			--H	--H	
2-227	B13		--Me	--H	--H	

2-228	B13			--H	--H	
2-229	B13			--H	--H	
2-230	B13			--H	--H	
2-231	B13			--H	--H	
2-232	B13			--H	--H	
2-233	B13			--H	--H	
2-234	B21			--H	--H	
2-235	B13			--H	--H	
2-236	B12			--H	--H	
2-237	B22		--Me	--CO <sub>2</sub> Et	--H	
2-238	B23		--Me	--CO <sub>2</sub> H	--H	
2-239	B1		--CHO	--H	--H	
2-240	B1			--H	--CH <sub>2</sub> OH	
2-241	B24		--Me		--H	
2-242	B1			--H	--H	
2-243	B25		--H	--Me	--H	

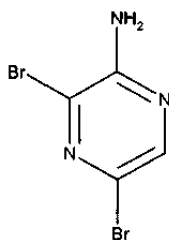
2-244	B23		--H	--Me	--H	
2-245	B26		--H	--Me	--H	
2-246	A13		--CO <sub>2</sub> H	--H	--H	

### Экспериментальная часть

Получение промежуточных соединений.

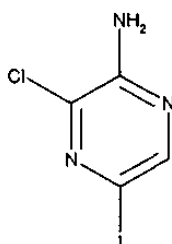
Способ А1.

Получение промежуточного соединения I-01



К смеси 2-аминопиридина (50 г, 0,5 моль) и хлороформа (1000 мл), охлажденной до 0°C, добавляют по каплям пиридин (100 мл, 1,21 моль) и бром (54 мл, 1,05 ммоль). Смесь перемешивают при rt (комнатная температура) в течение 16 ч и затем добавляют воду. Органическую фазу извлекают, сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают, получают I-01 (48 г; выход 36%) в виде желтого твердого вещества, которое сушат в вакууме.

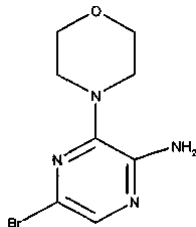
Получение промежуточного соединения I-53



К смеси 2-амино-3-хлорпиридина (3,627 г, 28,00 моль) и ацетонитрила (20 мл) добавляют N-иодсукцинимид (6,929 г, 30,800 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2,2 мл). Реакционную смесь перемешивают при rt в течение 18 ч. Добавляют EtOAc и смесь промывают раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (EtOAc:циклогексан, от 0:100 до 40:60), получают 5,1 г промежуточного соединения I-53 (71%).

Способ А2.

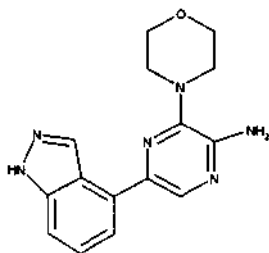
Получение промежуточного соединения I-02



Раствор промежуточного соединения I-01 (15 г, 59,3 ммоль) в морфолине (15 мл, 178 ммоль) греют при 120°C в реакторе Парра в течение 48 ч. Образуется коричневое твердое вещество. Твердое вещество суспендируют в DCM и промывают водн. насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (дважды). Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают досуха, получают I-02 - 14,8 г коричневого твердого вещества (выход 96%).

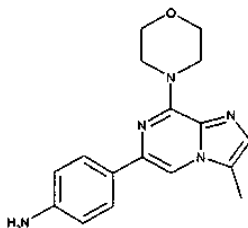
Способ А3.

Получение промежуточного соединения I-03



Смесь промежуточного соединения I-02 (360 мг, 1,35 ммоль), гидрохлорида индазол-4-бороновой кислоты (600 мг, 2,97 ммоль),  $K_2CO_3$  (2 мл насыщенного раствора) и  $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$  (112 мг, 0,135 ммоль) в DME (5 мл) греют при облучении микроволнами в течение 10 мин при  $130^\circ C$ . Реакционную смесь фильтруют через слой целита, промывая DCM. Фильтрат сушат над  $Na_2SO_4$  и концентрируют. Сырое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией (картридж Isolute Si II 10 г) с элюированием с градиентом DCM/MeOH (от 100% до 90:10), и получают 250 мг чистого промежуточного соединения I-03 (выход 62%).

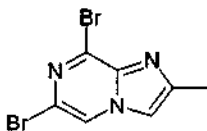
Получение промежуточного соединения I-69



Смесь промежуточного соединения I-70 (45 мг, 0,15 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (40 мг, 0,18 ммоль),  $PdCl_2(dppf)$  (12 мг, 0,02 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (насыщ. водн. р-р; 0,75 мл) в 1,2-DME (0,75 мл) греют при облучении микроволнами при  $130^\circ C$  в течение 1 ч. Смесь разбавляют смесью DCM:MeOH, адсорбируют на целите и очищают хроматографией (Isolute, 5 г; MeOH:DCM, от 0:100 до 20:80), получают промежуточное соединение I-69 (50 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества.

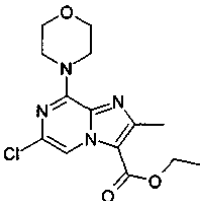
Способ А4.

Получение промежуточного соединения I-05



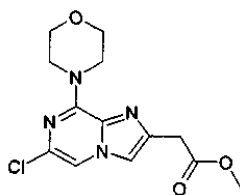
Промежуточное соединение I-01 (2 г, 7,8 ммоль) растворяют в 2-хлорацетоне (3 мл). Реакционную смесь греют в запаянной трубке при  $90^\circ C$  в течение 16 ч. Образуется осадок. Затем добавляют  $Et_2O$ . Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают как соль. Полученное твердое вещество суспендируют в DCM и обрабатывают водным насыщенным раствором  $Na_2CO_3$ . Органическую фазу извлекают, сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают, получают промежуточное соединение I-05 (1,2 г коричневого твердого вещества, выход 35%).

Получение промежуточного соединения I-28



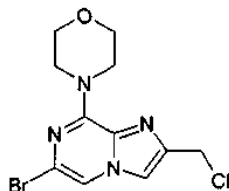
Промежуточное соединение I-02 (1,2 г, 4,7 ммоль) и этил-2-хлорацетоат (2,3 г, 14,2 ммоль) суспендируют в EtOH (12 мл). Смесь греют при облучении микроволнами в течение 1 ч при  $150^\circ C$ . После охлаждения до комнатной температуры добавляют петролейный эфир и отфильтровывают образовавшееся твердое вещество. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (с-Hex/EtOAc, 8:2), и получают твердое вещество, которое промывают петролейным эфиром, получают нужный продукт I-28 (231 мг, выход 33%).

Получение промежуточного соединения I-35



Промежуточное соединение I-02 (2 г, 7,72 ммоль) и метил-4-хлорацетоацетат (3,56 мл, 30,88 ммоль) греют в двух запаяных трубках (по половине материала в каждой трубке) при 90°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении, остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (с-Hex/EtOAc, от 10:0 до 6:4), получают твердое вещество, которое промывают диэтиловым эфиром, и получают нужный продукт I-35 (1,17 г, выход 49%).

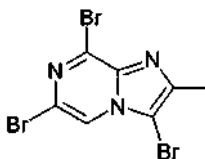
Получение промежуточного соединения I-57



Смесь промежуточного соединения I-02 (8,17 г, 31,52 ммоль) и 1,3-дихлорацетона (6,0 г, 47,29 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) греют в запаяной трубке при 55°C в течение 2 суток. По охлаждении смесь фильтруют и промывают Et<sub>2</sub>O и MeOH. Твердое вещество очищают флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH:DCM, 5:95), полученный продукт промывают MeOH и сушат, получают промежуточное соединение I-57 (3,97 г, 38%).

Способ А5.

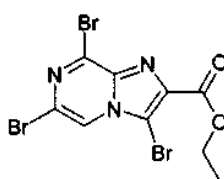
Получение промежуточного соединения I-06



Промежуточное соединение I-05 (0,62 г, 2,13 ммоль) растворяют в CHCl<sub>3</sub> (4 мл) и добавляют N-бромсукцинимид (455 мг, 2,56 ммоль). Реакционную смесь греют при облучении микроволнами при 120°C в течение 1 ч. По охлаждении смесь адсорбируют на силикагеле и очищают колоночной хроматографией Biotage (DCM/MeOH от 100% до 95:5), получают промежуточное соединение I-06 (720 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.

Способ А6.

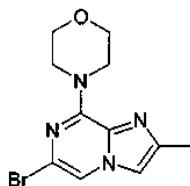
Получение промежуточного соединения I-09



Промежуточное соединение I-07 (1,00 г, 2,87 ммоль) растворяют в DCM (28 мл) и добавляют N-бромсукцинимид (0,61 г, 3,44 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивают при rt в течение 16 ч и затем греют при 60°C еще в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и промывают водой. Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают Biotage с градиентом циклогексан/EtOAc от 100% до 50:50. Нужные фракции собирают и получают 1,15 г белого твердого вещества как промежуточное соединение I-09 (выход 94%).

Способ А7.

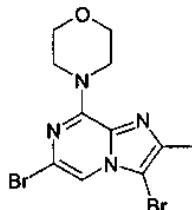
Получение промежуточного соединения I-10



Смесь промежуточного соединения I-05 (1,75 г, 6,015 ммоль), морфолина (0,526 мл, 6,015 ммоль) и DCM (20 мл) перемешивают при rt в течение 16 ч. Добавляют еще морфолин (0,526 мл, 6,015 ммоль) и смесь перемешивают при rt еще в течение 18 ч. Добавляют насыщ. водн. р-р Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу

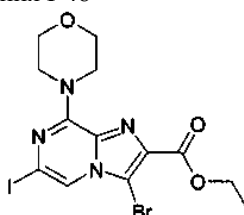
отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают досуха, получают 1,8 г промежуточного соединения I-10 (выход количественный). Полученный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения I-11



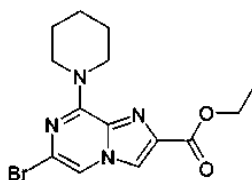
Промежуточное соединение I-06 (0,72 г, 1,95 ммоль) растворяют в DCM (6 мл), и в один прием добавляют морфолин (0,68 мл, 7,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при *rt* в течение 3 ч. Смесь вместе со второй партией продукта такой же реакции очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH от 100% до 50:50) и получают ожидаемый продукт - промежуточное соединение I-11 (980 мг, выход 76%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения I-48



К смеси промежуточного соединения I-47 (2,25 г, 5,22 ммоль) и ацетонитрила (20 мл) добавляют морфолин (0,59 мл, 6,79 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,36 мл, 7,84 ммоль). Реакционную смесь греют при облучении микроволнами при  $160^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. По охлаждении добавляют  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и смесь экстрагируют DCM. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают. Остаток осаждают  $\text{Et}_2\text{O}$  и MeOH и получают промежуточное соединение I-48 (1,875 г, 75%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат упаривают и остаток очищают колоночной хроматографией (циклогексан:EtOAc, от 100:0 до 60:40) и получают 620 мг промежуточного соединения I-48 (24%).

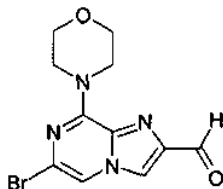
Получение промежуточного соединения I-36



Промежуточное соединение I-07 (0,50 г, 1,40 ммоль) суспендируют в DCE (8 мл) и добавляют по каплям пиперидин (0,18 мл, 1,7 ммоль). Реакционную смесь греют при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляют еще пиперидин (0,05 мл) и продолжают нагревание в течение 2 ч. Суспензию фильтруют при *rt* и получают твердое вещество (примеси) и фильтрат, который концентрируют. Полученный остаток растирают в  $\text{Et}_2\text{O}$ , получают другое твердое вещество (примеси) и фильтрат, который концентрируют, и получают требуемое промежуточное соединение I-36 в виде светло-оранжевого твердого вещества (400 мг, выход 80%).

Способ A8.

Получение промежуточного соединения I-13



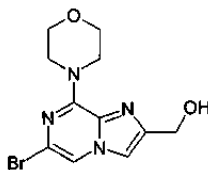
К раствору промежуточного соединения I-12 (2 г, 5,6 ммоль) в DCM (50 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляют по каплям 3,8 мл 1M раствора DIBAL (22,75 ммоль) в толуоле и перемешивают при указанной температуре в течение 40 мин. Реакцию гасят холодным метанолом и смесь перемешивают еще в течение 10 мин. Смесь выливают в двухфазную смесь насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и DCM и оставляют нагреваться до комнатной температуры при перемешивании время от времени. Затем смесь пропускают через слой целита для удаления гелеобразной массы и слой тщательно промывают DCM. После отделения органического слоя водный слой экстрагируют DCM. Объединенную органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получают светло-желтое твердое вещество, 1,674 г,



выход 96%, как промежуточное соединение I-13, которое используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

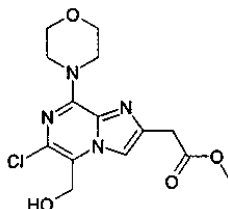
Способ А9.

Получение промежуточного соединения I-14



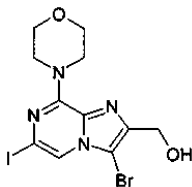
К взвеси  $\text{LiAlH}_4$  (556 мг, 14,64 ммоль) в сухом THF при  $0^\circ\text{C}$  постепенно добавляют промежуточное соединение I-12 (5,63 ммоль) в THF (28 мл). После добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и реакцию гасят насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ . Смесь выливают в смесь  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (3:1), затем смесь пропускают через слой целита для удаления гелеобразной массы и слой тщательно промывают  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой промывают насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают при пониженном давлении и получают ожидаемый продукт I-14 в виде светло-желтого твердого вещества (1,02 г, выход 57%), которое используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения I-40



Раствор промежуточного соединения I-39 (1 г, 2,952 ммоль) в THF (10 мл) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$  постепенно добавляют к взвеси  $\text{NaBH}_4$  (123 мг, 3,247 ммоль) в сухом THF (11 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при *rt*. Растворитель удаляют, остаток суспендируют в  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают. Остаток используют в следующем эксперименте без дополнительной очистки.

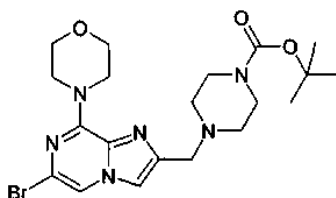
Получение промежуточного соединения I-49



К раствору промежуточного соединения I-48 (1,3 г, 2,7 ммоль) в DCM (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют по каплям 1М раствор диизобутилоалюмогидрида в толуоле (2,7 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при *rt* в течение 16 ч и добавляют еще DIBAL (2,7 мл). Перемешивание продолжают при *rt* в течение 2 суток и добавляют еще экв. DIBAL (2,7 мл). Через 2 суток реакцию гасят холодным  $\text{MeOH}$ , смесь перемешивают в течение 10 мин и выливают в двухфазную смесь  $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ . Суспензию фильтруют и получают промежуточное соединение I-49 (0,86 г). Органический слой экстрагируют DCM, сушат, фильтруют и упаривают, получают промежуточное соединение I-49 (320 мг) в виде белого твердого вещества.

Способ А10.

Получение промежуточного соединения I-16

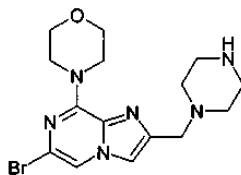


Смесь промежуточного соединения I-13 (520 мг, 167 ммоль), 1-вос-пиперазина (405 мг, 2,17 ммоль) и триметилортоформиата (1,83 мл, 16,71 ммоль) перемешивают в 1,2-дихлорэтане (14 мл) в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем добавляют триацетоксиборогидрид натрия (425 мг, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасят рассолом и смесь экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле на Biotage с элюированием смесью циклогексан/этилацетат и затем смесью  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ , получают промежуточное соединение I-16, 475 мг, выход

60% в виде светло-желтого твердого вещества.

Способ A11.

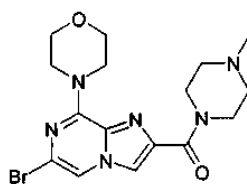
Получение промежуточного соединения I-17



Промежуточное соединение I-16 (0,380 мг, 0,789 ммоль) растворяют в DCM (10 мл), добавляют 2N HCl (2 мл) и реакционную смесь перемешивают при rt в течение 16 ч. Так как наблюдают только исходное вещество, растворитель выпаривают, добавляют 3 мл THF и 3 мл HCl (2N), реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и получают промежуточное соединение I-17 в виде соли хлоргидрата (307 мг, выход 93%), которую используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Способ A12.

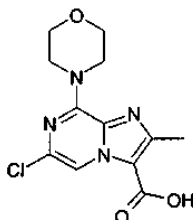
Получение промежуточного соединения I-23



Метилпиперазин (0,282 ммоль, 32 мкл) и 2M раствор AlMe<sub>3</sub> в гексане (0,282 ммоль, 0,14 мл) в сухом DCM (4 мл) перемешивают при rt в течение 15 мин. Затем добавляют промежуточное соединение I-12 (100 мг, 0,282 ммоль) и смесь перемешивают при rt в течение 3 ч и затем при 40°C в течение ночи. Реакцию гасят насыщ. р-ром хлорида аммония и смесь разбавляют DCM. Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают, получают остаток, который обрабатывают смесью Et<sub>2</sub>O-DCM, причем в осадок выпадает белое твердое вещество как примесь. Фильтрат очищают флэш-хроматографией (Biotage, Hex-EtOAc от 100% до 70:30 и затем DCM-MeOH/NH<sub>3</sub> 7N, 80:20), получают 67 мг (выход 48%) нужного продукта как промежуточное соединение I-23.

Способ A13.

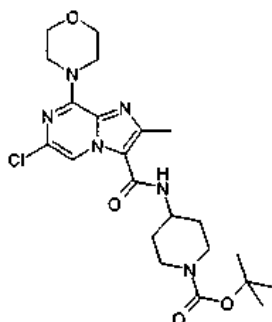
Получение промежуточного соединения I-29



К смеси промежуточного соединения I-28 и MeOH при перемешивании добавляют 2N раствор NaOH (0,85 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 1,5 ч и при кипячении с обратным холодильником в течение 20 мин. Растворитель выпаривают, добавляют воду и доводят pH до 4, добавляя AcOH. Смесь разбавляют EtOAc (до тех пор, пока не получают прозрачный раствор (приблизительно 250 мл)). Слои разделяют и водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат и упаривают. Остаток сушат азеотропно с помощью толуола и получают 261 мг (выход 100%) нужного продукта I-29, который используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Способ A14.

Получение промежуточного соединения I-27

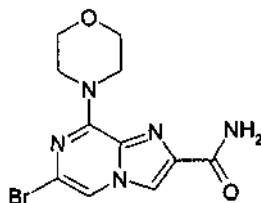


К смеси промежуточного соединения I-29, DIPEA и HATU в DMF при перемешивании добавляют 4-амин-1-ВОС-пиперидин. Реакционную смесь перемешивают при rt в течение 4 ч. Реакционную смесь

непосредственно хроматографируют на силикагеле (Biotage, с-Гек/ЕtОAc от 10 до 100% ЕtОAc) и получают нужный продукт (233 мг, выход за две стадии 69%).

Способ А15.

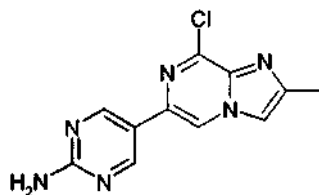
Получение промежуточного соединения I-30



Промежуточное соединение I-12 (240 мг) в запаянной трубке суспендируют в растворе MeOH/NH<sub>3</sub> 7N. Реакционную смесь греют при 100°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают досуха и остаток промывают MeOH и Et<sub>2</sub>O. Полученное желтое твердое вещество сушат в вакууме и получают 200 мг нужного продукта I-30. С другой стороны, вещество может выпасть в осадок, который можно отфильтровать и получить нужный продукт I-30.

Способ А16.

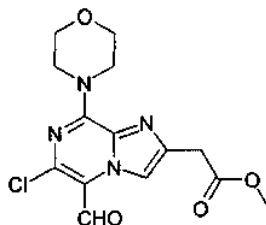
Получение промежуточного соединения I-44



Смесь промежуточного соединения I-43 (0,15 г, 0,51 ммоль), пинаколинового эфира 2-аминопиримидин-5-бороновой кислоты (136 мг, 0,613 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 мг, 0,051 ммоль) и насыщ. р-ра Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,96 мл) в 1,2-DME (1,96 мл) перемешивают при rt в течение 1 ч 30 мин. Добавляют DCM и смесь промывают H<sub>2</sub>O и насыщ. р-ром NaCl. Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (DCM:MeOH, от 99:1 до 90:10) и получают промежуточное соединение I-44 (10 мг, 8%) в виде бежевого твердого вещества.

Способ А18.

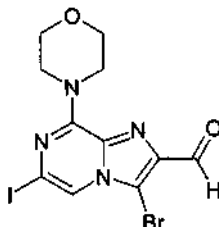
Получение промежуточного соединения I-39



К раствору промежуточного соединения I-35 (3,76 г, 12,11 ммоль) в DMF (120 мл) при -20°C добавляют POCl<sub>3</sub> (3,38 мл, 36,34 ммоль). Смесь перемешивают при rt в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> и разбавляют смесью H<sub>2</sub>O/лед. Белое твердое вещество отфильтровывают и сушат, получают 2,95 г (63%) промежуточного соединения I-39. Полученное соединение используют в следующем эксперименте без дополнительной очистки.

Способ А20.

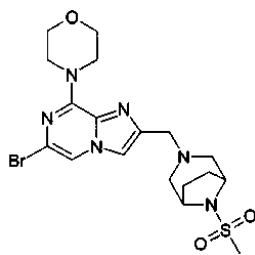
Получение промежуточного соединения I-50



К раствору промежуточного соединения I-49 (1,18 г, 2,7 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (54 мл) добавляют активированный MnO<sub>2</sub> (4,0 г, 45,93 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. По охлаждении смесь фильтруют через целит. Фильтрат упаривают и получают промежуточное соединение I-50 (0,67 г). Полученное соединение используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Способ А21.

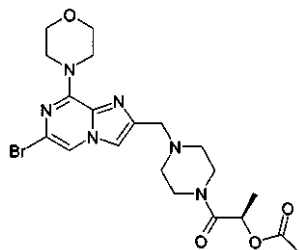
Получение промежуточного соединения I-58



К суспензии промежуточного соединения I-57 (0,232 г, 0,7 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,193 г, 1,4 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют 8-метансульфонил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан (0,133 г, 0,7 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч и концентрируют. Остаток суспендируют в DCM и промывают рассолом. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают. Остаток растирают в MeOH и получают промежуточное соединение I-58 (0,189 г, 56%) в виде белого твердого вещества.

Способ A22.

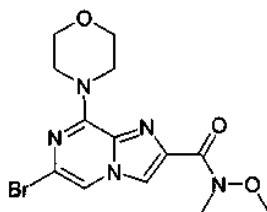
Получение промежуточного соединения I-60



К раствору промежуточного соединения I-17 (100 мг, 0,297 ммоль), ВОР (158 мг, 0,356 ммоль) и (s)-(-)-2-ацетоксипропионовой кислоты (41 мг, 0,356 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (3 мл) добавляют  $Et_3N$  (0,083 мл, 0,594 ммоль). Смесь перемешивают при *rt* в течение 2 суток. Добавляют  $CH_2Cl_2$  и смесь промывают водой. Органический слой сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (Biotage,  $CH_2Cl_2$ :MeOH, от 100:0 до 60:40) и получают промежуточное соединение I-60 (130 мг, 88%) в виде бесцветного масла.

Способ A23.

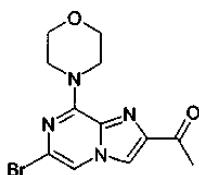
Получение промежуточного соединения I-61



К смеси гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (1,075 г, 11,02 ммоль) и DCM (10 мл) добавляют 2M раствор триметилалюминия в гексане (5,5 мл, 11,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при *rt* в течение 40 мин. Добавляют раствор промежуточного соединения I-12 (0,783 г, 2,2 ммоль) в DCM (16 мл) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 2 ч. По охлаждении к смеси осторожно добавляют 1N HCl и разбавляют DCM. После 30 мин перемешивания слои разделяют и водный слой экстрагируют DCM (×2). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (Biotage, cHex/EtOAc, от 50:50 до 0:100) и получают промежуточное соединение I-61 (545 мг, 67%).

Способ A24.

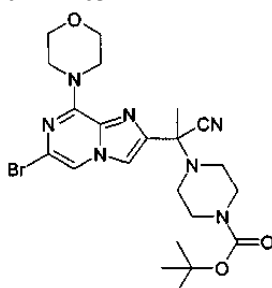
Получение промежуточного соединения I-62



К смеси промежуточного соединения I-61 (545 мг, 1,47 ммоль) и THF (15 мл) при 0°C добавляют MeMgBr (2,2 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют еще MeMgBr (1,1 мл, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасят насыщ. р-ром  $NH_4Cl$  и смесь экстрагируют EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушат, фильтруют и упаривают, получают промежуточное соединение I-62 (458 мг, 96%).

## Способ A25.

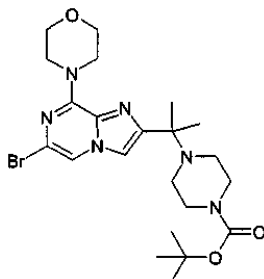
Получение промежуточного соединения I-63



К смеси промежуточного соединения I-62 (0,1 г, 0,308 ммоль) и 1-Вос-пиперазина (0,115 г, 0,615 ммоль) в DCM (4 мл) добавляют  $Ti(\text{изо-PrO})_4$  (0,182 мл, 0,615 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляют  $Et_2AlCN$  (0,62 мл, 0,615 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. По охлаждении реакцию гасят насыщ. р-ром  $NaHCO_3$  и смесь экстрагируют  $EtOAc$  ( $\times 3$ ). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (Biotage,  $sHex/EtOAc$ , от 10:90 до 0:100) и получают промежуточное соединение I-63 (100 мг, 63%).

## Способ A26.

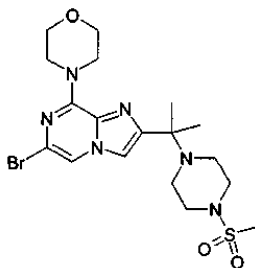
Получение промежуточного соединения I-64



К раствору  $MeMgBr$  (1 мл, 0,96 ммоль) при перемешивании при  $0^\circ C$  добавляют раствор промежуточного соединения I-63 (50 мг, 0,096 ммоль) в THF (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 4 ч и смесь выливают в насыщ. р-р  $NH_4Cl$ . Смесь экстрагируют  $EtOAc$  и объединенные органические слои сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (Biotage,  $sHex/EtOAc$ , от 10:90 до 0:100) и получают промежуточное соединение I-64 (22 мг, 45%).

## Способ A27.

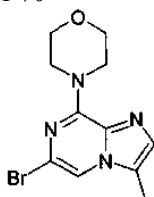
Получение промежуточного соединения I-68



К раствору промежуточного соединения I-67 (0,175 г, 0,393 ммоль) и TEA (0,274 мл, 1,96 ммоль) в DCM (4 мл) при  $0^\circ C$  добавляют  $MsCl$  (0,046 мл, 0,589 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $rt$  в течение 3 ч и выливают в насыщ. р-р  $NaHCO_3$ . Смесь экстрагируют DCM и объединенные органические слои сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают на силикагеле (DCM:MeOH, 90:10) и получают промежуточное соединение I-68 (133 мг, 70%).

## Способ A28.

Получение промежуточного соединения I-70

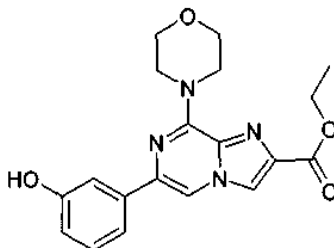


К раствору промежуточного соединения I-02 (150 мг, 0,58 ммоль) в толуоле (6,8 мл) добавляют 2-хлор-1,1,-диметоксипропан (0,758 мл, 5,8 ммоль) и *p*-толуолсульфоновую кислоту (18 мг, 0,09 ммоль).

Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч и добавляют еще 2-хлор-1,1-диметоксипропан (10 экв.) и п-толуолсульфоновую кислоту (0,16 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч и удаляют растворитель. Остаток очищают колоночной хроматографией (Isolute, 10 г; AcOEt-циклогексан, от 0:100 до 50:50) и получают промежуточное соединение I-70 (55 мг, 32%) в виде бежевого твердого вещества.

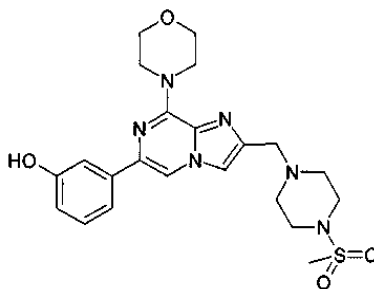
Пример В1.

Получение конечного продукта 2-01



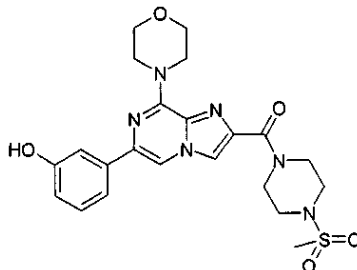
К смеси промежуточного соединения I-12 (100 мг, 0,282 ммоль), 3-гидроксифенилбороновой кислоты (85 мг, 0,685 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (23 мг, 0,028 ммоль) в DME (1,2 мл) добавляют насыщенный водный раствор карбоната натрия (1 мл). Смесь греют при 130°C при облучении микроволнами в течение 3 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют хлороформом и промывают рассолом. Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографией Biotage с градиентом циклогексан/EtOAc от 100% до 50:50. Нужные фракции собирают и выпаривают растворитель. Оставшееся твердое вещество кристаллизуют из MeOH и получают в качестве конечного продукта 2-01 белое твердое вещество (44 мг, выход 68%).

Получение конечного продукта 2-10



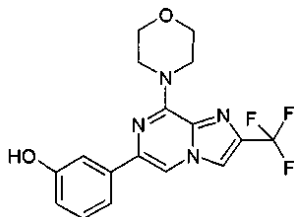
К смеси промежуточного соединения I-18 (200 мг, 0,435 ммоль), 3-гидроксифенилбороновой кислоты (132 мг, 0,985 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (36 мг, 0,044 ммоль) в DME (1,8 мл) добавляют насыщенный водный раствор карбоната калия (1 мл). Смесь греют при 130°C при облучении микроволнами в течение 3 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют хлороформом и промывают рассолом. Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Остаток очищают хроматографией Biotage с градиентом DCM/MeOH от 100% до 50:50. Нужные фракции собирают и полученный остаток снова очищают с EtOAc и затем EtOAc/MeOH, 20:1. Нужные фракции собирают и получают в качестве конечного продукта 2-10 белое твердое вещество, 27 мг, выход 13%.

Получение конечного продукта 2-11



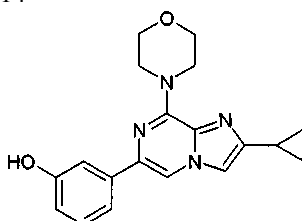
Промежуточное соединение I-24 (165 мг, 0,349 ммоль), 3-гидроксифенилбороновую кислоту (0,523 ммоль, 72 мг) и PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0,035 ммоль, 29 мг) суспендируют в насыщенном растворе карбоната натрия (1,8 мл) и 1,2-DME (1,8 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM и промывают водой. Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией Biotage (DCM-EtOAc от 50:50 до 100% EtOAc) и получают еще содержащий примеси продукт, который повторно очищают с использованием смеси DCM-MeOH, 95:5. Полученное масло высаживают DCM-MeOH-Et<sub>2</sub>O (приблизит. 10:1:5) и получают нужный продукт 2-11 (63 мг, выход 36%).

Получение конечного продукта 2-13



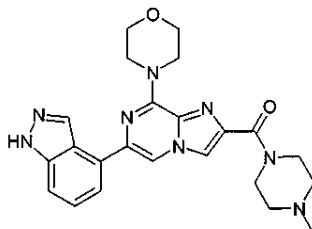
К смеси промежуточного соединения I-26 (225 мг, 0,641 ммоль), 3-гидроксифенилбороновой кислоты (194 мг, 1,410 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  (53 мг, 0,064 ммоль) в DME (2,8 мл) добавляют насыщенный водный раствор карбоната калия (0,5 мл). Смесь греют при 130°C при облучении микроволнами в течение 3 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют DCM и промывают рассолом. Органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Полученный остаток очищают хроматографией Biotage и элюируют с градиентом EtOAc/MeOH от 100% до 50:50. Нужные фракции собирают и получают желтое твердое вещество, которое кристаллизуют из MeOH, и получают нужный продукт 2-13 (150 мг, выход 64%).

Получение конечного продукта 2-14



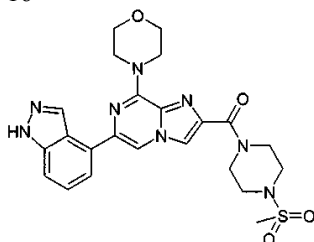
Промежуточное соединение I-15 (210 мг, 0,650 ммоль), 3-гидроксифенилбороновую кислоту (0,975 ммоль, 134 мг) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  (0,065 ммоль, 54 мг) суспендируют в насыщенном растворе карбоната натрия (2,6 мл) и 1,2-DME (2,6 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM и промывают водой. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (DCM-EtOAc от 100% до 40:60) и получают нужный продукт 2-14 (69 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества.

Получение конечного продукта 2-15



Промежуточное соединение I-23 (50 мг, 0,122 ммоль), гидрохлорид индазол-4-бороновой кислоты (0,183 ммоль, 36 мг) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  (0,012 ммоль, 10 мг) суспендируют в насыщенном растворе карбоната натрия (0,6 мл) и 1,2-DME (0,6 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM и промывают водой. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) фильтруют и выпаривают растворитель. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (DCM-MeOH/ $\text{NH}_3$  7N, от 100% до 90:10). Нужные фракции собирают и получают конечный продукт 2-15 (48 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

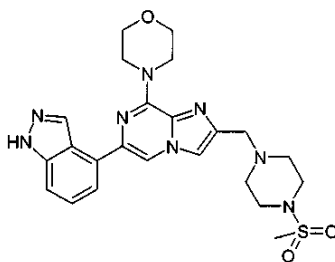
Получение конечного продукта 2-16



Промежуточное соединение I-24 (55 мг, 0,116 ммоль), гидрохлорид индазол-4-бороновой кислоты (0,174 ммоль, 35 мг) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  (0,012 ммоль, 10 мг) суспендируют в насыщенном растворе карбоната натрия (0,6 мл) и 1,2-DME (0,6 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM и промывают водой. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (EtOAc-MeOH, от 100% до 98:2) и получают нужный конечный продукт 2-16 в виде белого твердого вещества (32 мг,

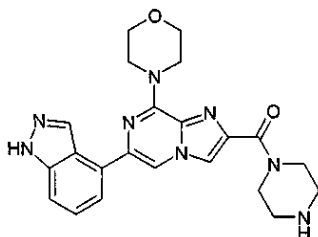
выход 54%).

Получение конечного продукта 2-17



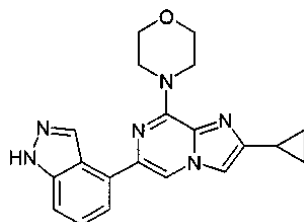
Смесь промежуточного соединения I-18 (160 мг, 0,348 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (кат. количество), насыщенного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 мл), гидрохлорида индазол-4-бороновой кислоты (150 мг, 0,776 ммоль) в DME (3,5 мл) греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM (30 мл) и промывают рассолом (40 мл). Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют. Сырое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией Biotage с элюированием с градиентом EtOAc/MeOH (от 100% до 60:40), полученное твердое вещество растирают в MeOH и отфильтровывают, получают нужный продукт 2-17 (43 мг) в виде белого твердого вещества.

Получение конечного продукта 2-18



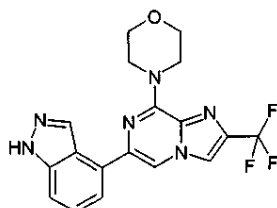
Промежуточное соединение I-25 (150 мг, 0,303 ммоль), гидрохлорид индазол-4-бороновой кислоты (1,5 экв., 0,454 ммоль, 90 мг) и PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0,1 экв., 0,03 ммоль, 25 мг) суспендируют в насыщ. р-ре карбоната натрия (1,5 мл) и 1,2-DME (1,5 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия и получают сырой продукт реакции, который очищают флэш-хроматографией (EtOAc-MeOH, 0-5%), получают нужный продукт (120 мг, в виде желтого твердого вещества, 75%). Указанный продукт (120 мг, 0,225 ммоль) суспендируют в сухом метаноле (2,25 мл) и добавляют AmberlystR(5) (400 мг). Смесь медленно перемешивают при rt в течение 48 ч. Смола промывают MeOH и затем MeOH-NH<sub>3</sub> 7N. Такую фазу собирают и упаривают, получают нужный конечный продукт 2-18 в виде сиропа (83 мг, выход 85%).

Получение конечного продукта 2-19



Промежуточное соединение I-15 (140 мг, 0,433 ммоль), 4-индазолбороновую кислоту (1,5 экв., 0,650 ммоль, 129 мг) и PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0,043 ммоль, 36 мг) суспендируют в насыщенном растворе карбоната натрия (2 мл) и 1,2-DME (2 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM и промывают водой. Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Остаток очищают флэш-хроматографией (DCM-EtOAc, от 80:20 до 100% EtOAc) и затем ВЭЖХ, получают конечный продукт 2-19 (40 мг, выход 26%).

Получение конечного продукта 2-20

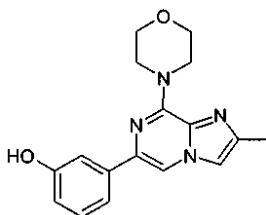


Реакционную смесь из промежуточного соединения I-26 (140 мг, 0,4 ммоль), гидрохлорида индазол-4-бороновой кислоты (175 мг, 0,87 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 мг) и PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (кат. количество) в DME (3 мл) и воде (1 мл) греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Темную ре-



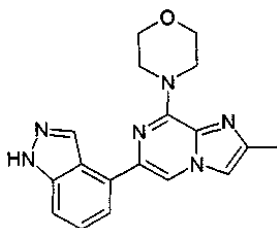
акционную смесь разбавляют DCM (25 мл) и промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 30$  мл) и рассолом (30 мл). Органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией с элюированием с градиентом системой DCM/MeOH (от 100% до 97:3). Нужные фракции собирают и высаживают смесью DCM/циклогексан, получают конечный продукт 2-20 (40 мг, выход 26%).

Получение конечного продукта 2-23



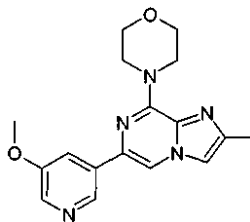
К смеси промежуточного соединения I-10 (100 мг, 0,337 ммоль), 3-гидроксифенилбороновой кислоты (0,102 г, 0,740 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (28 мг, 0,034 ммоль) в DME (1,463 мл) добавляют водный насыщенный раствор карбоната калия (0,5 мл). Смесью греют при  $130^\circ\text{C}$  при облучении микроволнами в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют DCM и промывают рассолом. Органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографией Biotage и элюируют с градиентом EtOAc/MeOH от 100% до 50:50. Нужные фракции собирают и остаток кристаллизуют в DCM, получают нужный продукт 2-23 (44 мг, выход 42%).

Получение конечного продукта 2-24



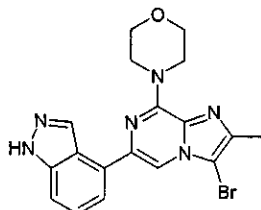
К смеси промежуточного соединения I-10 (700 мг, 2,356 ммоль), гидрохлорида индазол-4-бороновой кислоты (701 мг, 3,534 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (190 мг, 0,235 ммоль) в DME (11 мл) добавляют водный насыщенный раствор карбоната калия (11 мл). Смесью греют при  $130^\circ\text{C}$  в микроволновой печи в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают водой. Органическую фазу отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают, получают коричневое масло. Остаток очищают колоночной хроматографией (смеси гексан/EtOAc), получают нужный продукт 2-24 в виде зеленой пены (456 мг, выход 58%).

Получение конечного продукта 2-27



К смеси промежуточного соединения I-10 (200 мг, 0,673 ммоль), пинаколинового эфира 3-метоксипиридин-5-бороновой кислоты (348 мг, 1,481 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (56 мг, 0,067 ммоль) в DME (2,9 мл) добавляют насыщенный раствор карбоната натрия (1 мл). Смесью греют при  $130^\circ\text{C}$  при облучении микроволнами в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют DCM и промывают рассолом. Органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Остаток дважды очищают хроматографией Biotage и элюируют с градиентом EtOAc/MeOH от 100% до 50:50. Нужные фракции собирают и получают 120 мг нужного продукта 2-27 в виде желтого твердого вещества (выход 55%).

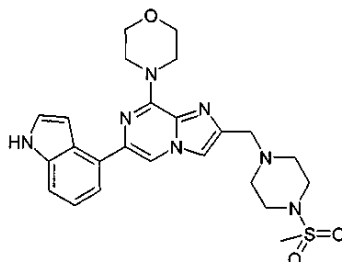
Получение конечного продукта 2-42



Промежуточное соединение I-11 (1,35 г, 3,62 ммоль) суспендируют в DME (5 мл) и добавляют гид-

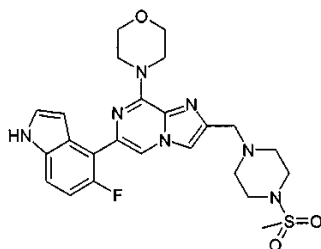
рохлорид индазол-4-бороновой кислоты (0,86 г, 4,34 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (300 мг, 0,36 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 г, 10,85 ммоль) и H<sub>2</sub>O (2,5 мл). Реакционную смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 30 мин. По охлаждении смесь упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH, от 100% до 98:2) и получают ожидаемый продукт 2-42 (230 мг, выход 15%) в виде желтого твердого вещества.

Получение конечного продукта 2-71



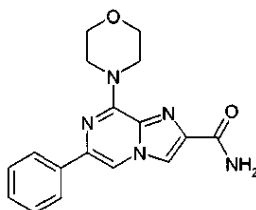
Смесь промежуточного соединения I-18 (100 мг, 0,218 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (кат. количество), насыщенного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 мл) и гидрохлорида индол-4-бороновой кислоты (53 мг, 0,327 ммоль) в DME (1 мл) греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют DCM (30 мл) и промывают рассолом (40 мл). Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют. Сырое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией Biotage с элюированием с градиентом DCM/MeOH (от 100% до 50:50) и получают нужный продукт 2-71 (39 мг) в виде белого твердого вещества.

Получение конечного продукта 2-70



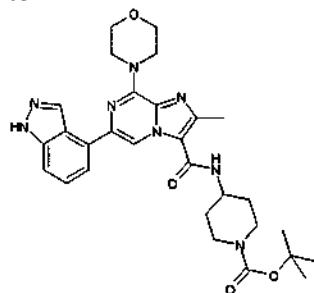
Смесь промежуточного соединения I-18 (100 мг, 0,218 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (кат. количество), насыщенного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 мл), 5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-трет-бутилдиметилсилилиндола (98 мг, 0,26 ммоль, CAS: 1072009-08-5) в DME (1 мл) греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 1 ч. Органическую фазу концентрируют. Сырое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией Biotage с элюированием с градиентом DCM/MeOH (от 100% до 90:10) и получают нужный продукт 2-70 (39 мг) в виде белого твердого вещества.

Получение конечного продукта 2-35



Промежуточное соединение I-30 (50 мг, 0,15 ммоль) растворяют в DME (1 мл) и добавляют фенилбороновую кислоту (22 мг, 0,18 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 мг, 0,46 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (13 мг, 15 мкмоль) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 1 ч. По охлаждении смесь очищают колоночной хроматографией (Biotage, 25-S, от 5 до 10% MeOH в DCM), полученный продукт осаждают Et<sub>2</sub>O и отфильтровывают, получают ожидаемый продукт 2-35 (45 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

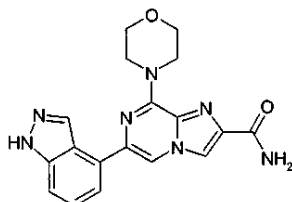
Получение конечного продукта 2-63



К обезгаженной смеси промежуточного соединения I-27 (100 мг, 0,21 ммоль), гидрохлорида индазол-4-бороновой кислоты (0,091 г, 0,43 ммоль) и водного насыщенного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,25 мл) в DME (1 мл) добавляют  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ . Ампулу запаивают и греют при  $130^\circ\text{C}$  при облучении микроволнами в течение 10 мин. Смесь разбавляют  $\text{EtOAc}$ , промывают водой и рассолом, сушат и упаривают. Остаток очищают хроматографией Biotage в DCM/MeOH от 2 до 10% MeOH, получают 52 мг нужного соединения 2-63.

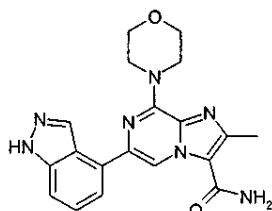
Пример В2.

Получение конечного продукта 2-21



Суспензию конечного соединения 2-52 (160 мг, 0,5 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{NH}_3$  7N греют в запаянной трубке при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Образуется осадок, который отфильтровывают, и получают 75 мг нужного продукта 2-21 в виде коричневого твердого вещества (выход 41%).

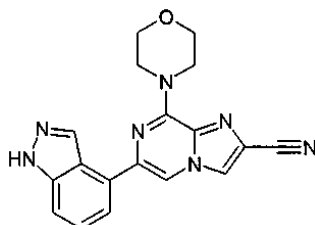
Получение конечного продукта 2-77



К смеси промежуточного соединения I-32 (70 мг, 0,185 ммоль) с сухим DMF (3 капли) в бензоле (2 мл) добавляют оксалилхлорид (2 экв., 0,370 ммоль, 31 мкл). Смесь перемешивают при  $rt$  в течение 3 ч, затем добавляют то же количество реагентов и продолжают перемешивание в течение 1 ч. Реакции не наблюдают, поэтому летучие вещества удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в диоксане (3 мл) и добавляют 0,5N раствор  $\text{NH}_3$  в диоксане (2 мл). Смесь перемешивают при  $rt$  в течение ночи и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ и получают 3 мг конечного продукта 2-77 (выход 4%).

Пример В3.

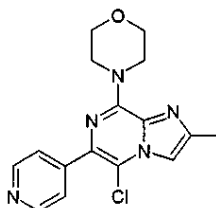
Получение конечного продукта 2-22



Конечный продукт 2-21 (50 мг, 0,138 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (2 мл) греют при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель выпаривают в вакууме и остаток суспендируют в DCM и водн. р-ре  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органическую фазу извлекают, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают, получают светло-коричневое твердое вещество, которое промывают  $\text{Et}_2\text{O}$ . Осадок отфильтровывают и сушат, получают нужный продукт 2-22 (25 мг выход 53%) в виде чистого твердого вещества.

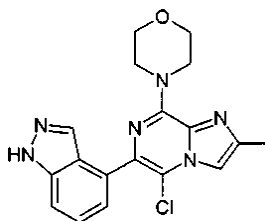
Пример В4.

Получение конечного продукта 2-33



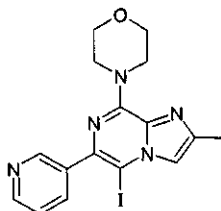
Смесь конечного продукта 2-31 (50 мг, 0,169 ммоль) и NCS (18 мг, 0,135 ммоль, 0,8 экв.) в THF (2 мл) греют при  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и смесь экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Органическую фазу отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают досуха. Остаток очищают с использованием  $\text{sep-рак}$  с коллектором, элюент циклогексан/ $\text{EtOAc}$ , 2/1. Нужные фракции собирают, растворитель выпаривают досуха и получают 15 мг нужного продукта 2-33, выход 27%.

Получение конечного продукта 2-54



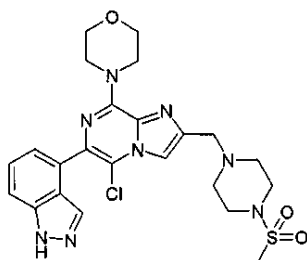
Смесь конечного продукта 2-24 (60 мг, 0,179 ммоль) и NCS (31 мг, 0,233 ммоль) в диоксане (2 мл) греют при 50°C в течение 18 ч. Органическую фазу упаривают досуха. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии (смеси гексан/EtOAc) и затем ВЭЖХ. Нужные фракции собирают, растворитель выпаривают досуха и получают 9 мг нужного продукта 2-54, выход 14%.

Получение конечного продукта 2-56



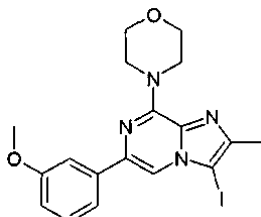
Смесь конечного продукта 2-31 (0,2 г, 0,677 ммоль) и NIS (233 мг, 1,016 ммоль) в THF (4 мл) греют при 65°C в течение 18 ч. Добавляют насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагируют EtOAc. Органическую фазу отделяют, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают досуха. Остаток очищают с использованием сер-рак с коллектором и затем ВЭЖХ. Нужные фракции собирают, растворитель выпаривают досуха и получают 2 мг нужного продукта 2-56.

Получение конечного продукта 2-60



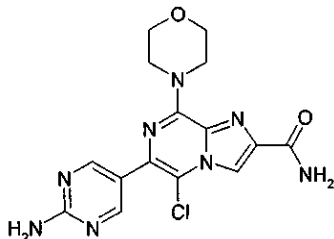
Смесь конечного продукта 2-17 (45 мг, 0,1 ммоль) и NCS (20 мг, 0,15 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляют насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагируют EtOAc. Органическую фазу отделяют, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH, от 100% до 95:5) и затем ВЭЖХ. Нужные фракции собирают, растворитель выпаривают досуха и получают 10 мг нужного продукта 2-60.

Получение конечного продукта 2-12



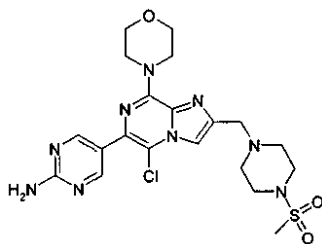
К раствору конечного продукта 2-32 (1,249 ммоль) в THF (4,5 мл) добавляют 1,249 ммоль NIS (N-иодсукцинимид) и реакционную смесь перемешивают при rt в течение 24 ч. Добавляют избыток NIS (0,31 ммоль, 70 мг) и реакционную смесь перемешивают еще в течение 16 ч. Добавляют насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и DCM. Органическую фазу извлекают, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Остаток очищают флэш-хроматографией на Biotage, элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и получают 38,6 мг конечного продукта 2-12 и 41 мг соответствующего региоизомера - конечного продукта 2.53.

Получение конечного продукта 2-96



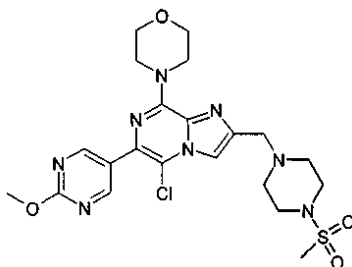
Конечный продукт 2-93 (30 мг, 88 мкмоль) суспендируют в ацетонитриле (2 мл) и добавляют NCS (N-хлорсукцинимид, 12 мг, 88 мкмоль). Смесь перемешивают при *rt* в течение 15 ч и фильтруют, получают твердое вещество, которое переосаждают (DMCO/MeOH/муравьиная кислота), получают конечный продукт 2-96 (15 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества с чистотой 90% (загрязнен 10% исходного материала).

Получение конечного продукта 2-108



Конечный продукт 2-50 (50 мг, 0,11 ммоль) суспендируют в DCM (1 мл) и добавляют NCS (14 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивают при *rt* в течение 20 ч. Суспензию фильтруют и промывают DCM, получают конечный продукт 2-108 (41 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

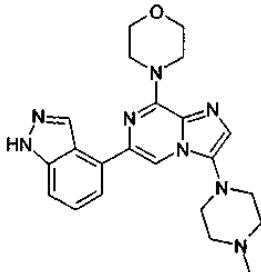
Получение конечного продукта 2-112



Конечный продукт 2-67 (35 мг, 72 мкмоль) суспендируют в DCM (1 мл) и добавляют NCS (10 мг, 72 мкмоль). Смесь перемешивают при *rt* в течение 20 ч. Добавляют насыщ. р-р NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагируют DCM (×2). Объединенный органический слой сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток обрабатывают диэтиловым эфиром и получают конечный продукт 2-112 (35 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

Пример В5.

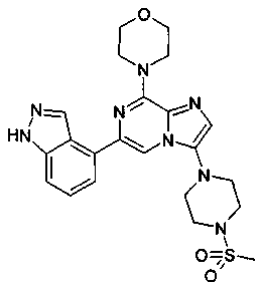
Получение конечного продукта 2-38



Бензотриазол (0,7 г, 5,9 ммоль) и 1-метилпиперазин (0,660 мл, 5,9 ммоль) перемешивают в этаноле (20 мл) при *rt* в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляют глиоксаль (0,360 мл 40% водного раствора, 2,9 ммоль) и продолжают перемешивание в течение 16 ч. Светло-желтый раствор концентрируют в вакууме, выпадает осадок. Когда полученное масло промывают диэтиловым эфиром, образуется светло-желтое кристаллическое твердое вещество, получают 1,6 г твердого вещества, которое используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. Полученное твердое вещество (210 мг, 0,44 ммоль) и промежуточное соединение I-03 (130 мг, 0,44 ммоль) растворяют в DCE и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до *rt*, затем добавляют KOH (порошок, 250 мг). Смесь перемешивают в течение 20 мин при *rt*, фильтруют и промывают остаток на фильтре (DCM). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной флэш-

хроматографией с элюированием с градиентом DCM/MeOH (от 100% до 96:4), получают конечный продукт 2-38, 30 мг, выход 16%.

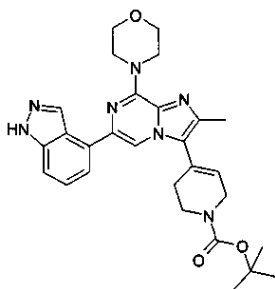
Получение конечного продукта 2-41



Смесь бензотриазола (300 мг, 2,43 ммоль) и 4-метилсульфонилпиперазина (400 мг, 2,43 ммоль) перемешивают в EtOH (20 мл) в течение 20 мин. Добавляют глиоксаль (0,160 мл 40% раствора в воде, 1,2 ммоль), полученную смесь перемешивают в течение 16 ч. Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывают, промывают EtOH и диэтиловым эфиром, получают 180 мг вещества, которое используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. Получают еще одну партию по такой же реакции. Полученное таким образом твердое вещество (497 мг, 0,844 ммоль) и промежуточное соединение I-03 в DCE кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до rt и затем добавляют KOH (порошок, 150 мг), полученную смесь перемешивают при rt в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме и получают остаток, который очищают колоночной флэш-хроматографией (элюирование с градиентом DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 7N (от 100% до 95:5)), получают нужный конечный продукт 2-41 (50 мг, выход 12,3%).

Пример В6.

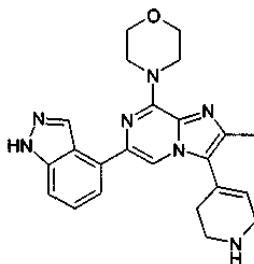
Получение конечного продукта 2-43



Конечный продукт 2-42 (230 мг, 0,56 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляют Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (64 мг, 56 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (363 мг, 1,11 ммоль), 1-N-вос-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2] диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин (198 мг, 0,64 ммоль) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 140°C в течение 1 ч. По охлаждении растворитель удаляют, остаток очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH, от 98:2 до 94:6) и получают конечный продукт 2-43 (260 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.

Пример В7.

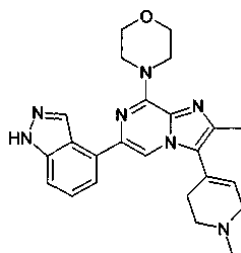
Получение конечного продукта 2-44



Конечный продукт 2-43 (200 мг, 0,39 ммоль) растворяют в MeOH (7 мл), и добавляют Amberlyst® 15 (1 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при rt в течение 24 ч и фильтруют. Смолу суспендируют в MeOH/NH<sub>3</sub> 7N (10 мл), перемешивают в течение 10 мин и фильтруют. Обработку повторяют 3 раза. Фильтраты объединяют и упаривают, остаток переосаждают из DCM (5 мл) и отфильтровывают, получают ожидаемый продукт 2-44 (43 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества.

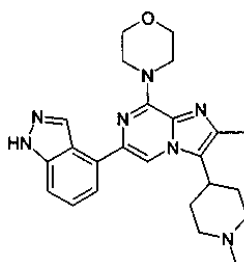
Пример В8.

Получение конечного продукта 2-45



Конечный продукт 2-44 (35 мг, 84 мкмоль) суспендируют в DCM (1,5 мл) и добавляют формальдегид (0,1 мл, 1,26 ммоль) и цианоборогидрид натрия (32 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при rt в течение 20 ч. Реакционную смесь адсорбируют на диоксиде кремния и очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH, от 96:4 до 70:30) и затем ВЭЖХ, получают ожидаемый продукт 2-45 (3,2 мг) в виде белого твердого вещества.

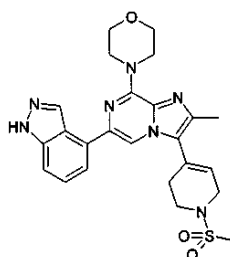
Получение конечного продукта 2-58



Конечный продукт 2-57 (20 мг, 48 мкмоль) суспендируют в DCM (1,5 мл) и добавляют формальдегид (52 мкл, 0,72 ммоль) и цианоборогидрид натрия (18 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при rt в течение 1 ч. Реакционную смесь адсорбируют на диоксиде кремния и очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH, от 96:4 до 70:30) и затем ВЭЖХ, получают ожидаемый продукт 2-58 (9 мг) в виде белого твердого вещества.

Пример В9.

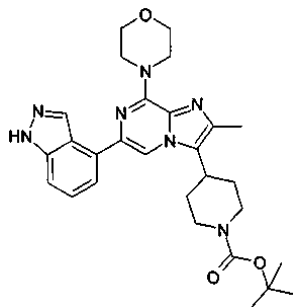
Получение конечного продукта 2-46



Конечный продукт 2-44 (30 мг, 72 мкмоль) суспендируют в ацетонитриле (1 мл) и добавляют DIPEA (19 мкл, 0,11 ммоль) и MeSO<sub>2</sub>Cl (6 мкл, 79 мкмоль). Раствор перемешивают при rt в течение 2,5 ч. Добавляют избыток MeSO<sub>2</sub>Cl (3 мкл, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 суток и упаривают. Остаток растворяют в 1M HCl (10 мл) и экстрагируют DCM (3×7 мл). Органическую фазу сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и выпаривают растворитель в вакууме. Полученный остаток очищают ВЭЖХ и получают ожидаемый продукт 2-46 (10 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

Пример В10.

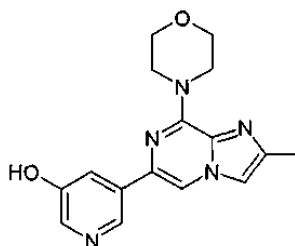
Получение конечного продукта 2-47



Конечный продукт 2-43 (50 мг, 97 мкмоль) растворяют в MeOH (100 мл) и гидрируют в H-Cube (Pd/C, 10%, 60°C, заполнение H<sub>2</sub>, 1 мл/мин). Полученный раствор упаривают, остаток очищают ВЭЖХ и получают ожидаемый продукт 2-47 (14 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

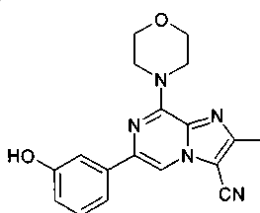
Пример В11.

Получение конечного продукта 2-30



К раствору конечного продукта 2-27 (70 мг, 0,2165 ммоль) в DCM (1,3 мл) при перемешивании при *rt* добавляют комплекс фторид бора-диметилсульфид (0,226 мл, 2,151 ммоль). Смесь перемешивают при *rt* в течение 24 ч. Добавляют дополнительное количество комплекса фторид бора-диметилсульфид (2,1 мл) и смесь перемешивают при *rt* в течение 48 ч. Добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и смесь экстрагируют смесью DCM/MeOH, 90:1. Органическую фазу отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают досуха. Остаток очищают хроматографией Biotage и элюируют с градиентом DCM/MeOH от 100% до 50:50. Нужные фракции собирают и получают 20 мг нужного продукта 2-30 в виде твердого вещества (выход 30%).

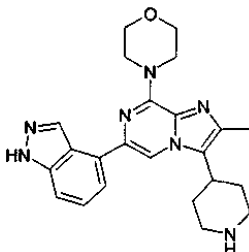
Получение конечного продукта 2-88



К раствору конечного продукта 2-62 (28 мг, 0,08 ммоль) в DCM (1,5 мл) при перемешивании при *rt* добавляют комплекс фторид бора-диметилсульфид (0,084 мл, 0,8 ммоль). Смесь перемешивают при *rt* в течение 24 ч. Добавляют дополнительное количество комплекса фторид бора-диметилсульфид (всего 0,3 мл) и смесь перемешивают при *rt* в течение 48 ч. Затем добавляют THF (1 мл) и смесь греют при  $50^\circ\text{C}$  в течение 53 ч. Добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и смесь экстрагируют смесью DCM/MeOH, 90:1. Органическую фазу отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают досуха. Остаток очищают хроматографией Biotage и элюируют с градиентом DCM/MeOH от 100% до 95:5. Нужные фракции собирают и получают 7 мг нужного продукта 2-88 в виде твердого вещества (выход 26%).

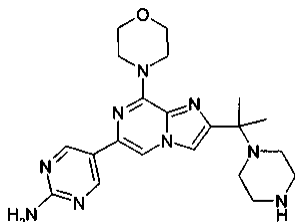
Пример В12.

Получение конечного продукта 2-57



Конечный продукт 2-47 (174 мг, 0,34 ммоль) растворяют в MeOH (7 мл) и добавляют Amberlyst 15 (1 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и фильтруют. Смолу суспендируют в MeOH/ $\text{NH}_3$  7N, перемешивают в течение 10 мин и собирают органическую фазу. Растворитель выпаривают, остаток пересаждают из DCM (5 мл) и затем очищают ВЭЖХ, получают 9 мг конечного продукта 2-57 в виде соли формиата.

Получение конечного продукта 2-236

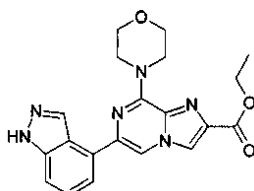


К конечному продукту 2-232 (12 мг, 0,023 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют 4M раствор HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при *rt* в течение 3 ч. Растворители удаляют и остаток очищают колоночной хроматографией (картридж Isolute SCX-2, от MeOH к 7N раствору  $\text{NH}_3$  в MeOH), получают конечный продукт 2-236 (9 мг, 92%).

Пример В13.

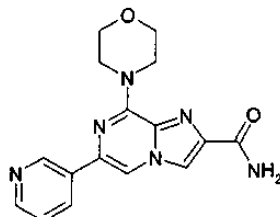
Получение конечного продукта 2-52





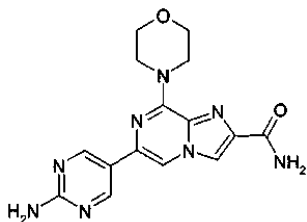
К реакционной смеси из промежуточного соединения I-12 (150 мг, 0,42 ммоль), гидрохлорида индазол-4-бороновой кислоты (0,93 ммоль, 0,150 мг) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  (35 мг, 0,042 ммоль) в DME (2 мл) добавляют насыщенный раствор карбоната калия (0,5 мл). Смесь греют при 130°C при облучении микроволнами в течение 10 мин. Образуется осадок, который отфильтровывают, промывают DCM и сушат. Полученное твердое вещество (160 мг, выход 96%) представляет собой ожидаемое конечное соединение 2-52 и используется на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Получение конечного продукта 2-92



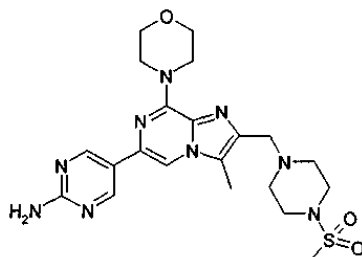
Промежуточное соединение I-30 (100 мг, 0,31 ммоль) растворяют в DME (2 мл) и добавляют пирдин-3-бороновую кислоту (45 мг, 0,37 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (127 мг, 0,92 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  и воду (1 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (DCM-MeOH, от 95:5 до 90:10). Полученный продукт осаждают в MeOH и получают конечный продукт 2-92 в виде не совсем белого твердого вещества (96 мг, 97%).

Получение конечного продукта 2-93



Промежуточное соединение I-30 (100 мг, 0,31 ммоль) растворяют в DME (2 мл) и добавляют пинаколиновый эфир 2-аминопиридин-5-бороновой кислоты (81 мг, 0,37 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (127 мг, 0,92 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  и воду (1 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (DCM-MeOH, от 95:5 до 90:10). Полученный продукт осаждают в MeOH и получают конечный продукт 2-93 в виде не совсем белого твердого вещества (96 мг, 97%).

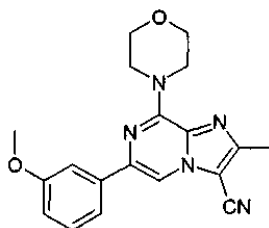
Получение конечного продукта 2-165



Конечный продукт 2-178 (50 мг, 0,087 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (0,3 мл) и добавляют  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 мг, 0,009 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (57 мг, 0,174 ммоль), метилбороновую кислоту (6 мг, 0,1 ммоль) и воду (0,2 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 140°C в течение 1 ч. Добавляют воду и смесь экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают. Остаток дважды очищают колоночной хроматографией-ТСХ на хроматофроне (DCM:MeOH, 15:1). Нужные фракции собирают и упаривают, получают конечное соединение 2-165 (22 мг, 52%).

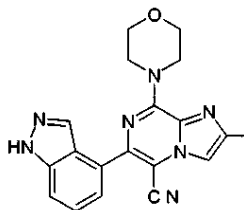
Пример В14.

Получение конечного продукта 2-62



К раствору конечного продукта 2-12 (0,087 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляют цианид цинка (0,091 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий ( $Pd_2dba_3$ ) (0,004 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (DPPF) (0,011 ммоль). Смесь греют при 140°C в течение 1 ч при облучении микроволнами. Раствор разбавляют этилацетатом и промывают водой и насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют, растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией, элюент  $CH_2Cl_2$ -AcOEt/ $CH_2Cl_2$ , 1:100-1:50, и получают 22,9 мг соединения 2-62 в виде белого твердого вещества.

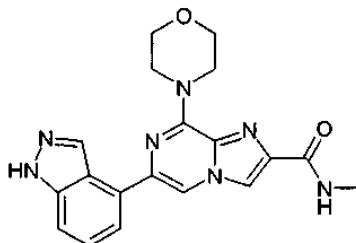
Получение конечного продукта 2-36



Смесь конечного продукта 2-73 (38 мг, 0,163 ммоль),  $Zn(CN)_2$  (10 мг, 0,087 ммоль), дифенилфосфинферроцена (6 мг, 0,01 ммоль) и  $Pd_2(dba)_3$  (4 мг, 0,004 ммоль) в DMF (0,5 мл) греют в течение 1 ч при 120°C при облучении микроволнами. Затем добавляют еще  $Zn(CN)_2$  (10 мг, 0,087 ммоль), dppf (6 мг, 0,01 ммоль, 0,125 экв.) и  $Pd_2(dba)_3$  (4 мг, 0,004 ммоль, 0,05 экв.), и смесь греют в течение 1,5 ч при 120°C при облучении микроволнами. Избыток добавляют дважды. Растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией (EtOAc и смеси EtOAc/MeOH) и затем ВЭЖХ, получают 1,2 мг нужного продукта 2-36.

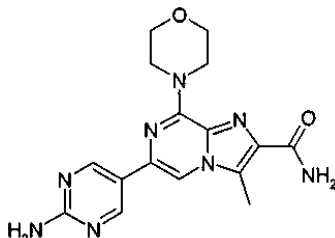
Пример В15.

Получение конечного продукта 2-79



Конечный продукт 2-52 (25 мг, 0,064 ммоль) суспендируют в EtOH (1,5 мл), и добавляют метиламин (2 М раствор в THF, 1,27 ммоль, 0,7 мл). Реакционную смесь греют в запаянной трубке при 100°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь непосредственно адсорбируют на диоксиде кремния для очистки колоночной хроматографией (от 5% до 10% MeOH в DCM), получают 5 мг конечного продукта 2-79 в виде белого твердого вещества (выход 21%).

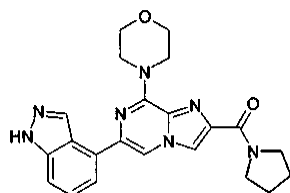
Получение конечного продукта 2-217



Конечный продукт 2-214 (300 мг, 0,78 ммоль) суспендируют в MeOH/ $NH_3$  7N (10 мл) и греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 24 ч. Смесь упаривают и остаток очищают колоночной хроматографией (MeOH в DCM, от 100:0 до 40:60), получают 80 мг конечного продукта 2-217 в виде белого твердого вещества (выход 29%).

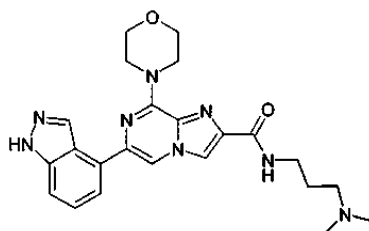
Пример В16.

Получение конечного продукта 2-87



Пирролидин (0,54 ммоль, 45 мкл) растворяют в EtOH (5 мл) в запаянной трубке и добавляют  $\text{AlMe}_3$  (0,54 ммоль, 0,26 мл). Смесь перемешивают при *rt* в течение 15 мин, затем добавляют конечный продукт 2-52 (0,27 ммоль, 105 мг). Реакционную смесь перемешивают при *rt* в течение 1 и 4 ч при 40°C. По охлаждении реакцию осторожно гасят насыщ. р-ром  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и смесь экстрагируют смесью  $\text{CHCl}_3$ -изо-PrOH, 1:1 ( $\times 3$ ). Объединенный органический слой сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией ( $\text{DCM}:\text{MeOH}$ , от 96:4 до 90:10), и получают конечный продукт 2-87 (15 мг, 13%) в виде белого твердого вещества.

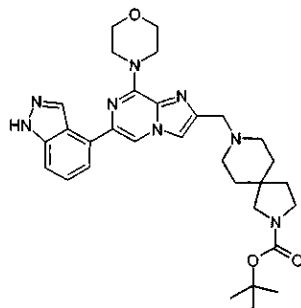
Получение конечного продукта 2-139



Конечный продукт 2-52 (0,127 ммоль, 50 мг) растворяют в EtOH (3 мл) и добавляют N,N-диметил-1,3-пропандиамин (1,27 ммоль, 0,16 мл) и  $\text{AlMe}_3$  (1,27 ммоль, 0,64 мл). Смесь перемешивают при *rt* в течение 3 суток и при облучении микроволнами при 180°C в течение 1 ч. По охлаждении реакцию осторожно гасят насыщ. р-ром  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и смесь экстрагируют  $\text{DCM}$  ( $\times 2$ ). Объединенные органические слои сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией ( $\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$  (7N); от 100:0 до 80:20), и получают конечный продукт 2-139 (18 мг, 31%) в виде белого твердого вещества.

Пример В17.

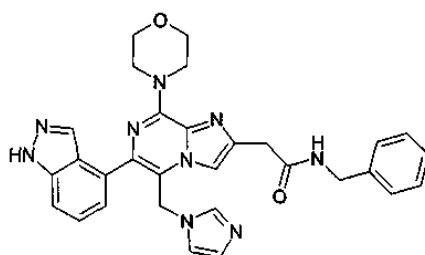
Получение конечного продукта 2-97



Смесь промежуточного соединения I-34 (100 мг, 0,28 ммоль),  $\text{AcOH}$  (40 мкл, 0,52 ммоль) и гидрохлорида трет-бутилового эфира 2,8-дизаспира[4,5]декан-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,29 ммоль) в  $\text{DCE}$  (5 мл) перемешивают при *rt* в течение 40 мин. Затем добавляют  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (90 мг, 0,40 ммоль) и продолжают перемешивание в течение 5 ч. Реакцию гасят, добавляя 4N водн. р-р  $\text{KOH}$ , и смесь экстрагируют  $\text{EtOAc}$  ( $\times 2$ ). Объединенный органический слой промывают рассолом, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют, получают сырой продукт реакции (150 мг, 93%), который используют на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. Часть полученного сырого продукта (50 мг) очищают далее препаративной ВЭЖХ, получают конечный продукт 2-97 (13 мг).

Способ В18.

Получение конечного продукта 2-155

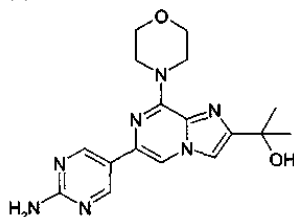


Смесь иода (34 мг, 0,133 ммоль), трифенилфосфина (29 мг, 0,111 ммоль) и имидазола (9 мг, 0,133 ммоль) в  $\text{DMF}$  (2 мл) перемешивают при *rt* в течение 1 ч. Затем добавляют конечный продукт 2-144 (55

мг, 0,111 ммоль) и смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Смесь упаривают и остаток очищают с использованием сер-пак с коллектором (DCM:MeOH, 92:8), получают 10 мг конечного продукта 2-155 (16%).

Способ В19.

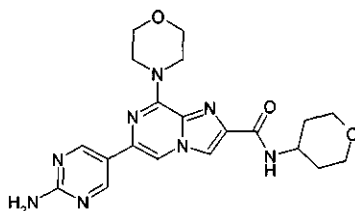
Получение конечного продукта 2-177



Конечный продукт 2-138 (0,3 г, 0,81 ммоль) суспендируют в THF (6 мл) и при 0°C постепенно добавляют MeMgCl (3M, 2,7 мл, 8,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч и затем реакцию осторожно гасят H<sub>2</sub>O. Полученную смесь очищают колоночной хроматографией (DCM:MeOH, от 95:5 до 85:5). Полученный продукт осаждают DCM с каплями MeOH и отфильтровывают, получают конечный продукт 2-177 (20 мг, 7%) в виде желтого твердого вещества. Фильтрат упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (DCM:MeOH, от 95:5 до 85:5) и преп. ВЭЖХ, получают конечный продукт 2-177 (38 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества.

Способ В20.

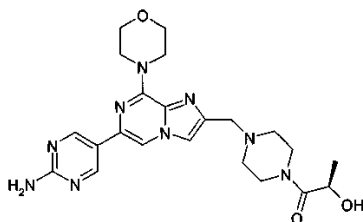
Получение конечного продукта 2-191



К раствору промежуточного соединения I-52 (50 мг, 0,146 ммоль), BOP (78 мг, 0,176 ммоль) и 4-аминотетрагидропиран.HCl (0,024 мл, 0,176 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляют Et<sub>3</sub>N (0,041 мл, 0,293 ммоль). Смесь перемешивают при rt в течение 2 ч. Добавляют DCM и смесь промывают водой. Органическую фазу сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (DCM:MeOH, от 100:0 до 60:40) и преп. ВЭЖХ, получают 4 мг (6%) конечного продукта 2-191 в виде белого твердого вещества.

Способ В21.

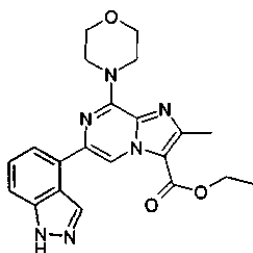
Получение конечного продукта 2-234



Конечный продукт 2-231 (40 мг, 0,078 ммоль) суспендируют в 0,5M растворе метоксида натрия в MeOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивают при rt в течение 45 мин. Добавляют H<sub>2</sub>O (3 мл), раствор слегка подкисляют HCl и экстрагируют n-BuOH. Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают на хроматотроне (DCM:MeOH, 10:1). Остаток растворяют в MeOH (4 мл), добавляют Amberlyst (0,3 г) и смесь перемешивают при rt в течение 2 ч, фильтруют и промывают MeOH. Смола суспендируют в NH<sub>3</sub>/MeOH (7N, 35 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Смесь фильтруют и фильтрат упаривают. Остаток очищают на хроматотроне (DCM:MeOH, 10:1), получают конечный продукт 2-234 (12 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

Способ В22.

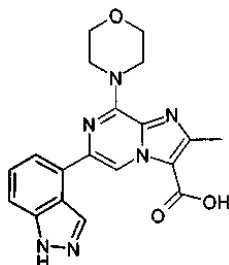
Получение конечного продукта 2-237



Промежуточное соединение I-28 (500 мг, 1,540 ммоль), гидрохлорид индазол-4-бороновой кислоты (3,387 ммоль, 672 мг) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$  (0,154 ммоль, 127 мг) суспендируют в насыщенном растворе карбоната натрия (1,5 мл) и 1,2-DME (7 мл). Смесь греют при облучении микроволнами при 130°C в течение 10 мин. Смесь разбавляют EtOAc и промывают водой. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (DCM-MeOH от 100:0 до 96:4) и получают конечный продукт 2-237 в виде белого твердого вещества (88 мг, выход 14%).

Способ В23.

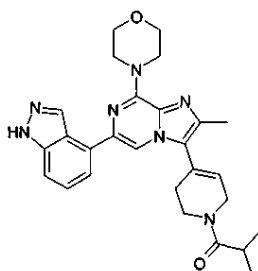
Получение конечного продукта 2-238



Конечный продукт 2-237 (88 мг, 0,217 ммоль) суспендируют в MeOH (2 мл) и обрабатывают 2N раствором NaOH (0,24 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворители выпаривают, остаток растворяют в EtOAc, обрабатывают AcOH и промывают водой. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают, получают конечный продукт 2-238 (82 мг, 100%).

Способ В24.

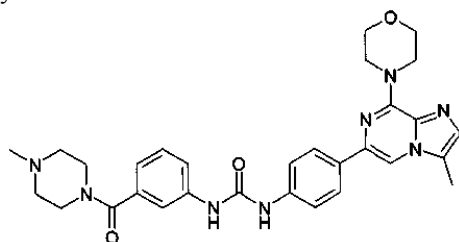
Получение конечного продукта 2-241



К раствору конечного продукта 2-44 (50 мг, 0,12 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,031 мл, 0,181 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляют изобутилхлорид (0,014 мл, 0,132 ммоль). Смесь перемешивают при *rt* в течение 4 ч и упаривают. Добавляют  $\text{H}_2\text{O}$  и смесь экстрагируют DCM. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают, получают конечный продукт 2-241 (51 мг, 87%).

Способ В25.

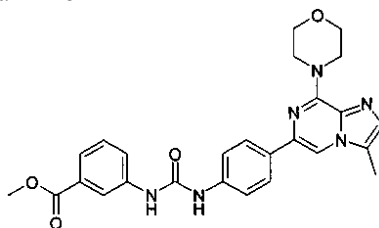
Получение конечного продукта 2-243



Смесь конечного соединения 2-245/промежуточного соединения I-69 (62 мг, 0,13 ммоль), 1-метилпиперазина (0,019 мл, 0,17 ммоль), TEA (0,024 мл, 0,17 ммоль), НОВТ (26 мг, 0,17 ммоль) и EDCI (33 мг, 0,17 ммоль) в THF (1 мл) перемешивают при *rt* в течение ночи и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (Isolute, 5 г, MeOH:DCM, от 1:99 до 20:80; и флэш-NH<sub>2</sub>, 5 г, MeOH:DCM, от 0:100 до 2:98), получают конечный продукт 2-243 (49 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.

Способ В26.

Получение конечного продукта 2-245



К раствору промежуточного соединения I-69 (50 мг, 0,16 ммоль) в DCM (1,3 мл) добавляют метил-4-изоцианатобензоат (31 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при rt в течение 5 ч. Добавляют циклогексан, смесь фильтруют и получают конечный продукт 2-245 (46 мг) в виде бежевого твердого вещества. Фильтрат упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (Isolute, 5 г, MeOH:DCM, от 0:100 до 5:95) и получают конечный продукт 2-245 (25 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Общий выход 91%.

Общая процедура.

Оценку ВЭЖХ осуществляют с использованием HP 1100 от Agilent Technologies, включающего насос (бинарный) с аппаратом для дегазации, автоматический пробоотборник, термостат для колонки, детектор с диодной матрицей (DAD) и колонку, указанную ниже в соответствующих способах. Поток из колонки разделяют для масс-спектрометра. МС-детектор смонтирован с источником для ионизации электронным распылением или API/APCI. В качестве распыляющего газа используют азот. Температуру источника поддерживают при 150°C. Сбор данных осуществляют с помощью программного обеспечения ChemStation LC/MSD.

Способ 1.

ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют на колонке RP-C18 Gemini (150×4,6 мм, 5 мкм); 10 мин линейный градиент 50-100% ацетонитрила в воде + 100% ацетонитрила в воде (2 мин): 210 нм и 254 или DAD.

Способ 2.

ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют на Gemini-NX C18 (100×2,0 мм; 5 мкм); растворитель А: вода с 0,1% муравьиной кислоты; растворитель В: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты. Градиент: от 5% В до 100% В за 8 мин при 50°C, DAD.

Способ 3.

ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют на Gemini-NX C18 (100×2,0 мм; 5 мкм); растворитель А: вода с 0,1% муравьиной кислоты; растворитель В: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты. Градиент: от 5% В до 40% В за 8 мин при 50°C, DAD.

Способ 4.

ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют на Gemini-NX C18 (100×2,0 мм; 5 мкм); растворитель А: вода с 0,1% муравьиной кислоты; растворитель В: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты. Градиент: от 0% В до 30% В за 8 мин при 50°C, DAD.

Способ 5.

ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют на Gemini C18 (50×2,0 мм; 3 мкм); растворитель А: вода с 0,1% муравьиной кислоты; растворитель В: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты. Градиент: от 10% В до 95% В за 4 мин при 50°C, DAD.

Таблица 4

Аналитические данные об активности РІЗК $\alpha$

R<sub>t</sub> обозначает время удерживания (в мин), [M+H]<sup>+</sup> обозначает протонированную массу соединения, способ относится к способу, используемому для (ЖХ)МС.

Биологическая активность в отношении РІЗК $\alpha$  для некоторых примеров соединений представлена в табл. 4 полуколичественными результатами: IC<sub>50</sub> >1 мкМ (+), IC<sub>50</sub> <100 нМ (+++), 100 нМ <IC<sub>50</sub> <1 мкМ (++) . Биологическая активность в отношении РІЗК $\alpha$  для некоторых примеров соединений также представлена в табл. 4 количественными результатами.

Соед. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Сп-б	РІЗК $\alpha$ IC <sub>50</sub> (мкМ)	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц; $\delta$ в м.д., J в Гц)
2-01	4,882	369,1	1	0.158 (++)	ДМСО $\delta$ 9,52 (с, 1H), 8,49 (д, J = 16,6, 2H), 7,32 (м, 3H), 6,78 (дд, J = 7,9, 1,5, 1H), 4,32 (дт, J = 13,0, 6,4, 6H), 3,80 (м, 4H), 1,32 (т, J = 7,1, 3H).
2-02	9,199	341,1	1	19	ДМСО $\delta$ 9,58 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,15 (т, J = 7,8, 1H), 6,69 (д, J = 7,8, 1H), 4,22 (м, 4H), 3,72 (м, 4H).
2-03	10,43 3	325,1	1	10	ДМСО $\delta$ 10,01 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,25 (т, J = 7,8, 1H), 6,78 (д, J = 7,6, 1H), 4,32 (с, 4H), 3,81 (с, 4H).
2-04	8,396	327,1	1	0,639 (++)	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 9,46 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,23 (т, J = 7,9, 1H), 6,75 (д, J = 7,8, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,23 (м, 4H), 3,78 (м, 4H).
2-05	7,277	495,3	1	0,476	ДМСО $\delta$ 9,48 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,82 (с,

					1H), 7,36 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,7, 1H), 6,74 (д, J = 7,5, 1H), 4,23 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,35 (м, 4H), 2,40 (м, 4H), 1,38 (с, 9H).
2-06	4,707	437,2	1	0,451 (++)	ДМСО δ 9,48 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,36 (дд, J = 11,7, 5,0, 2H), 7,22 (т, J = 7,9, 1H), 6,74 (дд, J = 7,9, 1,6, 1H), 4,23 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,40 (м, 4H), 2,41-2,39 (м, 4H), 1,96 (с, 3H).
2-07	4,577	409,2	1	27	ДМСО δ 9,48 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 12,2, 5,0, 2H), 7,22 (т, J = 7,9, 1H), 6,74 (д, J = 9,5, 1H), 4,24 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 2,42-2,31 (м, 4H), 2,14 (с, 4H), 1,39 (с, 3H).
2-08	4,714	409,2	1	0,54 (++)	ДМСО δ 9,48 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 11,8, 5,0, 2H), 7,23 (т, J = 7,9, 1H), 6,75 (дд, J = 8,0, 1,7, 1H), 4,24 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,64 (т, J = 5,3, 2H).
2-09	4,601	396,2	1	0,444 (++)	ДМСО δ 9,48 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,22 (т, J = 7,9, 1H), 6,74 (дд, J = 7,5, 2,0, 1H), 4,24 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,58 (м, 6H), 2,45 (м, 4H).
2-10	4,409	473,2	1	0,037 (+++)	ДМСО δ 9,48 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 11,9, 4,9, 2H), 7,23 (т, J = 7,8, 1H), 6,75 (дд, J = 7,9, 1,7, 1H), 4,24 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-11	6,401	487	1	0,044	ДМСО δ 9,51 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,25 (т, J = 7,8, 1H), 6,77 (д, J = 8,1, 1H), 4,25 (с, 6H), 3,80 (с, 6H), 3,22 (с, 4H), 2,92 (с, 3H).
2-12	5,599	397,1	1	++	CDCl <sub>3</sub> δ 7,67 (д, J = 0,7, 1H), 7,35 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,95 (ддд, J = 8,2, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 4,28 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 3,84 (м, 4H), 2,46 (с, 3H).
2-13	7,691	365,1	1	0,108 (++)	ДМСО δ 9,53 (с, 1H), 8,50 (д, J = 13,9, 2H), 7,38 (дд, J = 9,6, 4,9, 2H), 7,26 (т, J = 7,8, 1H), 6,79 (дд, J = 7,9, 1,6, 1H), 4,25 (м, 4H), 3,80 (м, 4H).
2-14	7,025	337	1	0,34 (++)	ДМСО δ 9,46 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 12,3, 5,0, 2H), 7,21 (т, J = 7,9, 1H), 6,73 (дд, J = 7,9, 1,6, 1H), 4,21 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 2,03 (ддд, J = 13,2, 8,3, 4,9, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,79 (м, 2H).
2-15	3,131	447,2	1	0,741 (++)	ДМСО δ 13,25 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,67 (д, J = 6,8, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 4,29 (с, 4H), 4,08 (с, 2H), 3,82 (с, 4H), 3,70 (с, 2H), 2,48

					(с, 4H), 2,28 (с, 3H).
2-16	4,152	511,2	1	0,254 (++)	ДМСО δ 13,24 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,0, 1H), 7,58 (д, J = 8,3, 1H), 7,45 (т, J = 7,7, 1H), 4,29 (с, 6H), 3,82 (с, 6H), 3,23 (с, 4H), 2,92 (с, 3H).
2-17	3,171	497,20	1	0,095	ДМСО δ 13,20 (с, 1H), 8,58 (д, J = 15,8, 2H), 7,99 (д, J = 37,6, 1H), 7,52 (м, 3H), 4,27 (д, J = 4,4, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,14 (т, J = 9,4, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,58 (с, 4H).
2-18	3,745	432,5	1	0,182 (++)	ДМСО δ 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,1, 1H), 7,58 (д, J = 8,3, 1H), 7,44 (м, 1H), 4,89 (ушс, 1H), 4,28 (ушс, 4H), 4,07 (ушс, 1H), 3,81 (ушс, 4H), 3,70 (ушс, 1H), 2,92 (ушс, 4H) (наблюдаемые ротамеры)
2-19	4,151	361,2	1	0,438	ДМСО δ 13,26 (с, 1H), 8,53 (с, 3H), 7,79 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,1, 1H), 7,55 (д, J = 8,2, 1H), 7,42 (д, J = 7,5, 1H), 4,24 (с, 4H), 3,79 (с, 4H), 2,06 (м, 1H), 0,94 (м, 2H), 0,81 (м, 2H).
2-20	4,63	389,10	1	1,8	ДМСО δ 13,26 (с, 1H), 8,59 (м, 3H), 7,67 (д, J = 7,1, 1H), 7,60 (д, J = 8,3, 1H), 7,45 (м, 1H), 4,28 (с, 4H), 3,82 (м, 4H).
2-21	5,25	364,1	1	-	ДМСО δ 13,20 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,1, 1H), 7,52 (д, J = 8,2, 1H), 7,39 (м, 2H), 4,27 (с, 4H), 3,75 (с, 4H).
2-22	6,72	346	1	0,618 (++)	ДМСО δ 13,19 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,1, 1H), 7,53 (д, J = 8,2, 1H), 7,38 (т, J = 7,7, 1H), 4,21 (с, 4H), 3,75 (м, 4H).
2-23	5,438	311,1	1	0,096 (+++)	ДМСО δ 9,45 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,69 (д, J = 0,7, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,22 (т, J = 7,9, 1H), 6,74 (дд, J = 8,0, 1,6, 1H), 4,23 (м, 4H), 3,78 (м, 4H).
2-24	5,576	335,1	1	2,6 (+)	ДМСО δ 13,19 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,1, 1H), 7,54 (д, J = 8,2, 1H), 7,42 (м, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 2,37 (с, 3H).
2-25	6,033	334,1	1	10	ДМСО δ 11,18 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,05 (д, J = 0,7, 1H), 7,70 (д, J = 0,7, 1H), 7,58 (д, J = 1,4, 2H), 7,37 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 2,35 (м, 3H).
2-26	3,350	296,1	1	10	ДМСО δ 9,09 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,48 (дд, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,64 (д, J = 0,8, 1H), 7,40 (ддд, J = 8,0, 4,7, 0,7, 1H), 4,19 (м, 4H), 3,71 (м, 4H), 2,29 (с, 3H).
2-27	4,651	326,1	1	3,9 (+)	ДМСО δ 8,78 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,24 (д, J = 4,4, 4H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (м, 4H), 2,36 (с, 3H).
2-28	5,758	388,1	1	50	ДМСО δ 9,89 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72 (д, J = 7,7, 1H), 7,45 (т, J = 7,9, 1H), 7,26 (д, J = 7,9, 1H), 4,32 (с, 4H), 3,85 (д, J = 4,4, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).
2-29	4,843	367,2	1	3	ДМСО δ 8,62 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,3, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,2, 3H), 6,03 (с, 1H), 4,22 (с, 4H), 3,77 (с, 4H), ,65 (д, J = 3,5, 3H), 2,34 (с, 3H).
2-30	3,726	312,1	1	0,235 (++)	ДМСО δ 9,97 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,4, 1H), 7,70 (д, J = 3,5, 2H), 4,24 (д, J = 4,5, 4H), 3,78 (м, 4H), 2,35 (с, 3H).
2-31	3,512	296,1	1	10	ДМСО δ 8,69 (с, 1H), 8,56 (д, J = 5,9, 2H), 7,87 (д, J = 6,0, 2H), 7,66 (с, 1H), 4,20 (м, 4H), 3,71 (м, 4H), 2,30 (с, 3H).
2-32	ЯМР			-	CDCl <sub>3</sub> δ 7,84 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,42 (д, J = 7,9, 1H), 7,31 (т, J = 7,9, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,87 (дд, J = 8,1, 1,8, 1H), 4,32 (м, 4H), 3,88 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).
2-33	4,509	330,1	1	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,62 (дд, J = 4,6, 1,6, 2H), 7,68 (дд, J = 4,5, 1,6, 2H), 7,55 (м, 1H), 4,20 (м, 4H), 3,79 (дд, J = 10,4, 5,7, 4H), 2,38 (т, J = 0,5, 3H).
2-34	5,260	330,1	1	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,99 (д, J = 1,8, 1H), 8,55 (дд, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,50 (д, J = 0,6, 1H), 7,31 (м, 1H), 4,22 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 2,40 (д, J = 0,5, 3H).
2-35	4,78	324,1	2	-	ДМСО δ 8,57 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,97 (д, J = 7,4, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,47 (т, J = 7,3, 3H), 7,37 (т, J = 7,2, 1H), 4,31 (с, 4H), 3,80 (д, J = 4,4, 4H).
2-36	4,31	360,1	2	-	MeOD δ 8,26 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,9, 1H), 7,62 (д, J = 7,1, 2H), 7,52 (д, J = 8,2, 1H), 4,54 (м, 4H), 3,86 (м, 4H), 2,47 (с, 3H).
2-37	3,37	395,20	1	++	ДМСО δ 9,45 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,42 (д, J = 6,9, 2H), 7,23 (м, 2H), 6,75 (д, J = 7,4, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,56 (м, 4H), 2,27 (с, 3H).
2-38	3,06	419,2	1	++	CDCl <sub>3</sub> δ 10,16 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,55 (д, J = 6,6, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 4,32 (м, 4H), 3,84 (м, 4H), 3,07 (м, 4H), 2,59 (с, 4H), 2,34 (с, 3H).



2-39	4,12	459,20	1	++	ДМСО δ 9,46 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,23 (т, J = 7,8, 1H), 6,76 (д, J = 7,3, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,77 (с, 4H), 3,38 (с, 4H), 3,13 (с, 4H), 2,98 (с, 3H).
2-40	2,90	381,20	1	++	ДМСО δ 9,45 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 6,75 (д, J = 8,8, 1H), 4,26 (с, 4H), 3,77 (м, 4H), 2,93 (с, 8H).
2-41	6,065	483,2	1	++	ДМСО δ 13,20 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 7,1, 0,6, 1H), 7,57 (д, J = 8,3, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,40 (д, J = 3,8, 1H), 4,30 (с, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,37 (м, 4H), 3,17 (м, 4H), 2,98 (с, 3H).
2-42	7,644	413,1	1	-	ДМСО δ 13,22 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 16,1, 7,7, 2H), 7,43 (т, J = 7,7, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,80 (с, 4H), 2,38 (с, 3H).
2-43	8,144	516,3	1	-	ДМСО δ 13,12 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 11,0, 7,7, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,21 (с, 4H), 4,03 (с, 2H), 3,74 (с, 4H), 3,57 (с, 2H), 2,38 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).
2-44	3,836	416,2	1	0,731 (++)	ДМСО δ 13,13 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,35 (т, J = 7,8, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,21 (с, 4H), 3,74 (м, 4H), 3,39 (с, 2H), 2,93 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,23 (с, 2H).
2-45	7,145	430,2	1	-	ДМСО δ 8,33 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,51 (д, J = 5,0, 1H), 7,49 (д, J = 6,2, 1H), 7,35 (дд, J = 8,3, 7,1, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,21 (м, 4H), 3,73 (м, 4H), 3,11 (с, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).
2-46	6,306	494,2	1	-	ДМСО δ 13,25 (ушс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,56 (т, J = 7,0, 2H), 7,41 (дд, J = 8,3, 7,2, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,25 (м, 4H), 3,98 (д, J = 2,6, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,49 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,55 (м, 2H), 2,36 (с, 3H).
2-47	7,661	518,3	1	-	ДМСО δ 13,17 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,1, 1H), 7,56 (д, J = 8,2, 1H), 7,42 (м, 1H), 4,26 (с, 4H), 4,09 (д, J = 12,2, 2H), 3,79 (с, 4H), 3,47 (с, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,80 (с, 4H), 1,42 (с, 9H).
2-48	3,697	359,1	1	-	CDCl <sub>3</sub> δ 7,57 (д, J = 0,7, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,95 (дт, J = 6,5, 2,6, 1H), 4,28 (м, 4H), 3,87 (м, 7H), 2,47 (д, J = 0,5, 3H).
2-49	1,596	345,1	1	++	ДМСО δ 9,54 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,25 (т, J = 8,1, 1H), 7,15 (дд, J = 5,1, 3,0, 2H), 6,80 (м, 1H), 4,17 (м, 4H), 3,74 (м, 4H), 2,39 (с, 3H).
					3H).
2-50	2,33	474,2	2	0,001	ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,22 (д, J = 4,5, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,11 (д, J = 4,8, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,55 (с, 4H).
2-51	4,95	405,2	1	-	ДМСО δ 13,21 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 16,1, 7,7, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,30 (с, 4H), 3,79 (м, 4H), 2,94 (м, 8H).
2-52	NMR			0,676	ДМСО δ 8,66 – 8,32 (м, 2H), 7,74 – 7,15 (м, 3H), 4,29 (д, J = 7,3, 5H), 3,76 (с, 4H), 1,25 (т, J = 15,7, 3H).
2-53	NMR			-	CDCl <sub>3</sub> δ 7,67 (д, J = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,95 (ддд, J = 8,2, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 4,28 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,85 (м, 4H), 2,46 (с, 3H).
2-54	1,42	369,1	2	0,266 (++)	CDCl <sub>3</sub> δ 10,06 (с, 1H), 8,19 (д, J = 0,6, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 (м, 3H), 4,30 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 2,49 (м, 3H).
2-55	1,43	413,0	2	12	CDCl <sub>3</sub> δ 8,13 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (дт, J = 7,2, 3,6, 1H), 7,47 (м, 2H), 4,29 (м, 4H), 3,86 (м, 4H), 2,49 (с, 3H).
2-56	4,192	422,0	2	0,253	CDCl <sub>3</sub> δ 9,10 (д, J = 1,8, 1H), 8,54 (дд, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,31 (дд, J = 7,9, 4,4, 1H), 4,25 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 2,40 (с, 3H).
2-57	3,89	418,2	1	0,144 (++)	ДМСО δ 8,50 (д, J = 0,7, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,63 (д, J = 7,0, 1H), 7,56 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (дд, J = 8,2, 7,2, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,79 (м, 4H), 3,51 (т, J = 12,2, 1H), 3,25 (дд, J = 15,8, 8,2, 2H), 2,95 (т, J = 11,7, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,15 (т, J = 11,6, 2H), 1,82 (м, 2H).
2-58	2,80	432,2	2	++	ДМСО δ 8,50 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (д, J = 7,4, 2H), 7,63 (д, J = 7,1, 1H), 7,55 (т, J = 9,4, 1H), 7,43 (дд, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,79 (м, 4H), 3,33 (т, J = 12,3, 1H), 3,17 (д, J = 11,2, 2H), 2,57 (т, J = 11,1, 2H), 2,49 (с, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,86 (д, J = 12,1, 2H).
2-59	6,37	496,2	1	-	ДМСО δ 13,17 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,63 (д, J = 7,1, 1H), 7,56 (д, J = 8,3, 1H), 7,43 (дд, J = 8,2, 7,2, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,72 (д, J = 11,5, 2H), 2,98 (д, J = 13,4, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,96 (с, 4H).
2-60	4,70	4,97	2	++	ДМСО δ 13,19 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,1, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,38 (дд, J = 7,1, 1,0, 1H), 4,19 (м, 4H).

					3,76 (м, 4H), 3,14 (м, 4H), 2,88 (с, 3H), 2,59 (м, 4H).
2-61	3,14	488,2	2	4,5	CDCl <sub>3</sub> δ 8,71 (д, J = 2,4, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 2,5, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,83 (д, J = 8,7, 1H), 4,37 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (м, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,80 (с, 3H), 2,71 (м, 4H).
2-62	2,28	350,1	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 7,99 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,37 (т, J = 8,1, 1H), 6,95 (м, 1H), 4,35 (м, 4H), 3,89 (м, 7H), 2,57 (с, 3H).
2-63	7,53	561,3	1	-	ДМСО δ 13,25 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,09 (д, J = 7,7, 1H), 7,62 (д, J = 7,1, 1H), 7,58 (д, J = 8,3, 1H), 7,44 (дд, J = 8,1, 7,4, 1H), 4,33 - 4,21 (м, 4H), 4,13 - 4,00 (м, 1H), 3,93 (д, J = 13,1, 2H), 3,86 - 3,76 (м, 4H), 2,98 - 2,85 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,89 (д, J = 10,2, 2H), 1,55 - 1,42 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).
2-64	2,94	461,2	2	+	ДМСО δ 13,27 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,58 - 8,48 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,32 (д, J = 7,5, 1H), 8,28 - 8,20 (м, 1H), 7,63 (д, J = 7,1, 1H), 7,59 (д, J = 8,3, 1H), 7,45 (дд, J = 8,2, 7,2, 1H), 4,32-4,24 (м, 4H), 4,20 - 4,10 (м, 1H), 3,86 - 3,78 (м, 4H), 3,15 - 3,00 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,16 - 2,03 (м, 2H), 1,85 - 1,68 (м, 2H). Два протона отсутствуют, наиболее вероятно, в сигнале воды
2-65	0,37	488,2	2	+	CDCl <sub>3</sub> δ 8,71 (д, J = 1,7, 1H), 8,31 (д, J = 2,8, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 2,7, 1,8, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,38 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (м, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,80 (с, 3H), 2,72 (м, 4H).
2-66	0,367	473,2	2	0,169	ДМСО δ 8,51 (д, J = 2,1, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 8,7, 2,4, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,50 (д, J = 8,6, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,78 (д, J = 4,6, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,11 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,54 (д, J = 8,2, 4H).
2-67	3,44 н 3,99	489,2	2	++	ДМСО δ 9,12 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,25 (д, J = 4,4, 4H), 3,97 (с, 3H), 3,77 (м, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,11 (д, J = 4,8, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (с, 4H).
2-68	2,54 н 2,64	500,2	2	11	ДМСО δ 8,65 (с, 1H), 8,04 (д, J = 8,5, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,5, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,79 (м, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,12 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (с, 4H).
2-69	2,75	512,2	2	-	ДМСО δ 10,47 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,80 (д, J = 5,5, 1H), 7,78 (м, 1H), 6,88 (д, J = 8,0, 1H), 4,23 (д, J = 4,5, 4H).
					3,78 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,11 (д, J = 4,7, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (с, 4H).
2-70	3,18	514	2	-	ДМСО δ 11,25 (с, 1H), 8,24 (д, J = 2,1, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 11,2, 8,8, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,21 (с, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,12 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,57 (с, 4H).
2-71	4,15 н 4,73	496,2	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,51 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 7,3, 0,6, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,1, 1H), 7,28 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,37 (м, 4H), 3,89 (м, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,71 (м, 4H).
2-72	3,53 н 3,89	500,2	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,37 (с, 1H), 8,12 (д, J = 7,8, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (д, J = 7,6, 1H), 7,51 (дд, J = 13,2, 5,3, 2H), 4,37 (м, 4H), 3,90 (м, 4H), 3,76 (м, 2H), 3,29 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,71 (м, 4H).
2-73	5,37	461,0	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 10,14 (м, 1H), 8,06 (д, J = 0,9, 1H), 7,70 (д, J = 0,7, 1H), 7,54 (дт, J = 8,1, 1,0, 1H), 7,46 (т, J = 7,6, 1H), 7,40 (дд, J = 7,0, 1,2, 1H), 4,29 (м, 4H), 3,84 (м, 4H), 2,48 (д, J = 0,4, 3H).
2-74	4,55	392,1	2	0,092	ДМСО δ 13,23 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,44 (т, J = 6,1, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,1, 1H), 7,58 (д, J = 8,3, 1H), 7,44 (м, 1H), 4,34 (с, 4H), 3,83 (м, 4H), 3,40 (с, 2H), 1,15 (т, J = 7,1, 3H).
2-75	2,81	497,2	2	0,113	ДМСО δ 11,65 (с, 1H), 8,75 (д, J = 1,9, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,41 (д, J = 1,7, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 6,45 (дд, J = 3,3, 1,8, 1H), 4,21 (с, 4H), 3,73 (с, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,80 (с, 3H), 2,50 (с, 4H).
2-76	4,67	539,1	2	-	ДМСО δ 13,27 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,18 (д, J = 7,7, 1H), 7,60 (дд, J = 11,7, 7,9, 2H), 7,45 (м, 1H), 4,29 (д, J = 7,8, 4H), 4,03 (с, 1H), 3,82 (с, 4H), 3,58 (д, J = 12,1, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,02 (д, J = 10,9, 2H), 1,66 (дд, J = 20,4, 11,1, 2H).
2-77	4,12	378,1	2	-	ДМСО δ 13,25 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,60 (дд, J = 11,9, 7,7, 3H), 7,45 (дд, J = 8,3, 7,2, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 2,61 (с, 3H).
2-78	2,78	419,2	2	-	ДМСО δ 13,23 (с, 1H), 8,42 (д, J = 0,8, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,63 (д, J = 7,0, 1H), 7,57 (д, J = 8,3, 1H), 7,43 (дд, J = 8,3, 7,2, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,30 (м, 4H), 3,79 (м, 4H), 3,32 (с, 2H), 3,25 (дд, J = 28,1, 16,1, 2H), 2,80 (дд, J = 20,2, 9,4, 2H), 1,86 (д, J =

					10,1, 2H), 1,53 (м, 2H).
2-79	4,23	378,1	2	0,11	ДМСО δ 13,23 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (д, J = 5,0, 1H), 7,67 (д, J = 7,1, 1H), 7,58 (д, J = 8,3, 1H), 7,44 (дл, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,34 (д, J = 4,4, 4H), 3,83 (м, 4H), 2,84 (д, J = 4,8, 3H).
2-81	3,54 н 3,88	515,2	3	0,21	ДМСО δ 10,58 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,28 (д, J = 9,1, 1H), 8,14 (д, J = 8,9, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,25 (с, 4H), 3,78 (с, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,12 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,55 (с, 4H), 2,11 (с, 3H).
2-82	3,99 н 4,26	529,2	3	0,158	ДМСО δ 8,61 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,80 (м, 3H), 7,46 (д, J = 8,7, 2H), 6,02 (д, J = 4,7, 1H), 4,23 (с, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,11 (с, 4H), 2,86 (с, 3H), 2,64 (д, J = 4,6, 3H), 2,54 (д, J = 4,6, 4H).
2-83	4,79 н 4,96	541,2	3	0,21	CDCl <sub>3</sub> δ 8,74 (д, J = 1,7, 1H), 8,22 (д, J = 1,9, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,36 (м, 4H), 3,90 (м, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,29 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,70 (м, 4H).
2-84	4,43 н 4,75	522,2	3	-	ДМСО δ 13,33 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,0, 1H), 7,52 (дл, J = 13,2, 7,0, 2H), 4,46 (с, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,13 (с, 4H), 2,88 (с, 3H), 2,59 (с, 4H).
2-86	4,40	392,1	1	0,891	CDCl <sub>3</sub> δ 8,49 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 4,36 (м, 4H), 3,84 (м, 4H), 3,47 (с, 3H), 3,10 (с, 3H).
2-87	4,87	418,2	1	0,355	ДМСО δ 13,24 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,1, 1H), 7,58 (д, J = 8,3, 1H), 7,44 (дл, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,30 (д, J = 4,3, 4H), 3,95 (т, J = 6,6, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,53 (т, J = 6,7, 2H), 1,87 (м, 4H).
2-88	0,98	336,1	1	-	ДМСО δ 9,60 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,48 (д, J = 6,8, 2H), 7,25 (т, J = 8,1, 1H), 6,80 (д, J = 8,6, 1H), 4,23 (с, 4H), 3,79 (д, J = 4,3, 4H).
2-89	0,39	472,2	3	33	CDCl <sub>3</sub> δ 7,78 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,5, 2H), 7,43 (с, 1H), 6,74 (д, J = 8,5, 2H), 4,33 (м, 4H), 3,89 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,28 (м, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,70 (м, 4H).
2-90	2,21 н 3,02	447,2	3	6	ДМСО δ 12,93 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 4,22 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,55 (м, 4H).
2-91	2,69	325,1	3	3,9	ДМСО δ 8,79 (с, 1H), 8,65 (дл, J = 4,6, 1,6, 2H), 8,31 (с, 1H), 7,93 (дл, J = 4,6, 1,6, 3H), 7,51 (с, 1H), 4,33 (с, 4H), 3,79 (м, 4H).
2-92	3,29	325,1	3	-	ДМСО δ 9,16 (д, J = 1,7, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,57 (дл, J = 4,7, 1,6, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,49 (дл, J = 7,4, 4,8, 2H), 4,33 (с, 4H), 3,79 (м, 4H).
2-93	3,01	341,1	1	-	ДМСО δ 8,78 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 4,29 (с, 4H), 3,77 (м, 4H).
2-94	4,37	363,1	1	0,944	ДМСО δ 11,27 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,56 (д, J = 6,8, 1H), 7,45 (т, J = 6,0, 3H), 7,18 (т, J = 7,7, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,32 (с, 4H), 3,80 (м, 4H).
2-95	4,28	381,1	1	0,891	ДМСО δ 11,27 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (т, J = 3,7, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,03 (дл, J = 11,3, 8,8, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,78 (м, 4H).
2-96	3,32	375,1	1	-	ДМСО δ 8,66 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 4,25 (с, 4H), 3,76 (м, 4H).
2-97	0,29	573,3	4	4,5	ДМСО δ 13,21 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,0, 1H), 7,55 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (дл, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,26 (т, J = 6,8, 4H), 3,05 (с, 2H), 2,40 (с, 2H), 1,66 (дл, J = 12,0, 6,1, 2H), 1,49 (с, 4H), 1,38 (с, 9H).
2-98	3,73	587,4	1	7,2	ДМСО δ 13,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,0, 1H), 7,56 (д, J = 8,3, 1H), 7,43 (м, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,28 (с, 4H), 2,54 (с, 4H), 1,48 (с, 4H), 1,38 (с, 10H), 1,35 (с, 4H).
2-99	3,45	545,3	1	7,9	ДМСО δ 13,21 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,0, 1H), 7,55 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (м, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,48 (м, 4H), 3,10 (д, J = 10,9, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,58 (дл, J = 14,6, 8,4, 2H), 1,38 (с, 9H).
2-100	3,68	573,3	1	5,3	ДМСО δ 13,21 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (д, J = 7,1, 1H), 7,55 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (м, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,28 (м, 4H), 2,64 (т, J = 6,8, 2H), 2,47 (с, 2H), 1,59 (т, J = 6,8, 2H), 1,44 (с, 4H), 1,38 (с, 9H).
2-101	2,60	359,1	1	-	ДМСО δ 8,70 (дл, J = 4,5, 1,6, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,77 (м, 4H).
2-102	3,01	359,1	1	-	ДМСО δ 8,96 (д, J = 1,7, 1H), 8,63 (дл, J = 4,8, 1,5, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,17 (м, 1H).

					8,01 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (дл, J = 7,9, 4,8, 1H), 4,26 (с, 4H), 3,76 (м, 4H).
2-103	4,27	397,1	1	34	ДМСО δ 11,57 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,54 (д, J = 2,6, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,16 (д, J = 6,1, 1H), 4,23 (с, 4H), 3,76 (м, 4H).
2-104	4,74	431,1	1	93	ДМСО δ 11,58 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,11 (дл, J = 7,2, 0,8, 1H), 4,17 (м, 4H), 3,73 (т, J = 4,7, 4H).
2-105	4,34	415,1	1	123	ДМСО δ 11,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,58 (д, J = 2,7, 1H), 7,49 (дл, J = 8,9, 4,3, 2H), 7,11 (м, 1H), 4,20 (с, 4H), 3,73 (т, J = 4,6, 4H).
2-106	4,76	449,1	1	28	ДМСО δ 11,68 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,54 (дл, J = 8,9, 4,3, 1H), 7,14 (м, 1H), 4,17 (м, 4H), 3,73 (т, J = 4,7, 4H).
2-107	4,61	393,1	1	2,6	ДМСО δ 13,13 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,1, 1H), 7,49 (д, J = 8,3, 1H), 7,36 (м, 1H), 4,18 (м, 4H), 3,81 (с, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,59 (с, 3H).
2-108	2,43 и 2,58	508,2	1	-	ДМСО δ 8,57 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,11 (м, 4H), 3,69 (м, 4H), 3,62 (д, J = 14,9, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,80 (с, 3H), 2,48 (м, 4H).
2-109	3,49	522,2	1	1	ДМСО δ 8,57 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 6,93 (д, J = 7,2, 1H), 4,19 (с, 4H), 3,91 (с, 3H), 3,75 (с, 6H), 3,16 (с, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,54 (с, 2H).
2-110	2,96	522,2	1	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,68 (д, J = 1,6, 1H), 8,35 (д, J = 2,8, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63 (дл, J = 2,6, 1,8, 1H), 4,31 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,88 (м, 4H), 3,83 (с, 2H), 3,33 (с, 4H), 2,80 (с, 3H), 2,75 (с, 4H).
2-111	2,39	487,3	3	0,813	ДМСО δ 8,60 (с, 1H), 8,55 (д, J = 0,5, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,0, 1H), 7,56 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (дл, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 2,96 (с, 4H), 2,45 (с, 4H), 1,54 (с, 4H), 1,48 (с, 4H).
2-112	3,10	523,2	1	-	ДМСО δ 8,94 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 4,15 (с, 4H), 3,93 (с, 3H), 3,69 (м, 6H), 3,06 (с, 3H), 2,82 (с, 4H), 2,51 (м, 4H).
2-113	2,95	546,2	1	-	ДМСО δ 10,52 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,58 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,6, 1H), 4,20 (с, 4H), 3,76 (м, 6H), 3,55 (с, 2H), 3,16 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,65 (с, 4H).
2-114	3,15	531,2	2	-	ДМСО δ 11,81 (с, 1H), 8,57 (д, J = 2,1, 1H), 8,29 (д, J = 2,0, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,54 (м, 1H), 6,54 (дл, J = 3,4, 1,8, 1H), 4,20 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,14 (т, J = 7,7, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-115	3,66	565,2	2	-	ДМСО δ 12,18 (с, 1H), 8,66 (д, J = 2,0, 1H), 8,22 (д, J = 2,1, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 4,21 (с, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,58 (с, 4H).
2-116	1,67	507,0	2	-	ДМСО δ 8,34 (д, J = 2,2, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (дл, J = 8,6, 2,4, 1H), 6,52 (д, J = 8,7, 1H), 6,22 (с, 2H), 4,17 (м, 4H), 3,75 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,54 (м, 4H).
2-117	0,32	445,2	3	0,851	ДМСО δ 8,60 (с, 1H), 8,55 (д, J = 0,6, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,0, 1H), 7,56 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (дл, J = 8,2, 7,3, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,96 (м, 4H), 2,65 (т, J = 6,7, 2H), 1,62 (м, 4H).
2-118	0,32 и 2,30	473,2	3	1,5	ДМСО δ 8,60 (с, 1H), 8,56 (д, J = 0,6, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,1, 1H), 7,56 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (дл, J = 8,1, 7,3, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,96 (м, 4H), 2,65 (т, J = 6,8, 2H), 1,62 (м, 6H).
2-119	3,40	323,2	2	0,093	ДМСО δ 9,15 (м, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,50 (м, 2H), 4,32 (м, 4H), 1,69 (м, 6H).
2-120	3,82	339,2	2	1,3	ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 4,28 (с, 4H), 1,67 (с, 6H).
2-121	2,91	534,2	2	-	ДМСО δ 8,04 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,4, 2H), 7,83 (д, J = 8,3, 2H), 7,44 (с, 1H), 4,20 (с, 4H), 3,76 (с, 4H), 3,72 (с, 2H), 3,13 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,57 (с, 4H).
2-122	3,18	548,2	2	50	ДМСО δ 11,60 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,57 (д, J = 2,6, 1H), 7,48 (дл, J = 8,9, 4,3, 1H), 7,10 (м, 1H), 4,13 (с, 4H), 3,72 (т, J = 4,6, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,13 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,58 (с, 4H).
2-123	3,46	548,2	2	-	ДМСО δ 11,31 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (дл, J = 9,0, 4,0, 1H), 7,42 (т, J = 2,7, 1H), 7,03 (дл, J = 10,3, 8,9, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,11 (м, 4H), 3,73 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,59 (с, 4H).
2-124	3,58	582,2	2	-	ДМСО δ 11,66 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59 (д, J = 2,6, 1H), 7,53 (дл, J = 8,9, 4,3, 1H), 7,13 (м, 1H), 4,12 (дл, J = 18,3, 13,5, 8,9,

					4H), 3,72 (м, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,13 (д, J = 4,7, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,60 (с, 4H).
2-125	3,31	459,2	3	-	CDCl <sub>3</sub> δ 9,23 (с, 2H), 9,20 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,40 (м, 4H), 3,90 (м, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,29 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,71 (м, 4H).
2-126	2,21	472,2	3	0,776	CDCl <sub>3</sub> δ 8,97 (с, 1H), 8,09 (д, J = 5,6, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,24 (м, 1H), 4,36 (с, 4H), 3,89 (с, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,28 (с, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,70 (с, 4H), 2,60 (с, 3H).
2-127	4,27	497,2	3	37	CDCl <sub>3</sub> δ 10,38 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,52 (д, J = 8,8, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,35 (м, 4H), 3,88 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,69 (м, 4H).
2-128	2,71 н 2,86	523,3	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,54 (д, J = 0,7, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,39 (дд, J = 8,2, 6,9, 1H), 4,34 (м, 4H), 3,84 (м, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,38 (дд, J = 9,6, 6,6, 2H), 3,16 (дд, J = 9,5, 2,4, 2H), 2,87 (м, 4H), 2,82 (с, 3H), 2,53 (д, J = 6,0, 2H).
2-129	2,73 н 3,03	551,3	2	2,5	CDCl <sub>3</sub> δ 8,54 (д, J = 0,7, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,41 (дд, J = 8,3, 6,9, 1H), 4,35 (м, 4H), 3,86 (м, 4H), 3,81 (с, 2H), 3,16 (дд, J = 12,8, 6,3, 4H), 2,78 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,55 (с, 2H), 1,69 (м, 6H).
2-130	2,57 н 2,80	487,3	2	1,4	CDCl <sub>3</sub> δ 8,53 (м, 1H), 7,90 (т, J = 10,1, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,38 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 4,33 (м, 4H), 3,85 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,03 (м, 4H), 1,48 (м, 2H).
2-131	2,57 н 2,71	487,3	2	14	CDCl <sub>3</sub> δ 10,84 (с, 1H), 8,53 (д, J = 0,8, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,41 (дд, J = 8,3, 6,9, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,35 (м, 4H), 3,86 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,55 (д, J = 20,1, 4H), 2,21 (с, 2H), 1,71 (т, J = 5,4, 4H).
2-132	2,74	320,2	2	-	DMCO δ 9,66 (с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 6,90 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).
2-133	4,47	419,3	3	-	DMCO δ 13,24 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,0, 1H), 7,57 (д, J = 8,2, 1H), 7,44 (д, J = 7,4, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,29 (с, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,27 (д, J = 9,8, 2H), 2,96 (дт, J = 17,2, 9,6, 2H), 2,82 (т, J = 8,7, 1H), 1,92 (м, 2H), 1,63 (дд, J = 56,7, 6,4, 2H).
2-134	3,04	551,3	2	5,2	DMCO δ 13,20 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,1, 1H), 7,55 (д, J = 8,3, 1H), 7,42 (дд, J = 8,2, 7,3,
					1H), 4,27 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,58 (с, 6H), 2,99 (с, 3H), 2,40 (с, 4H), 1,71 (с, 4H), 1,39 (с, 2H).
2-135	0,56	506,2	3	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,68 (м, 4H), 2,60 (с, 3H).
2-136	3,43 н 3,85	493,2	3	-	CDCl <sub>3</sub> δ 9,23 (с, 1H), 9,20 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 4,32 (м, 4H), 3,87 (м, 4H), 3,80 (с, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,71 (м, 4H).
2-137	5,00	393,2	2	0,676	DMCO δ 13,15 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,53 (с, 1H), 7,62 (дт, J = 26,6, 4,9 Гц, 2H), 7,44 (м, 1H), 4,34 (с, 6H), 3,83 (с, 4H), 1,35 (т, J = 6,1 Гц, 3H).
2-138	3,99	370,2	2	0,012	CDCl <sub>3</sub> δ 8,78 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,40 (с, 6H), 3,87 (с, 4H), 1,40 (т, J = 7,0 Гц, 3H).
2-139	2,75 н 2,89	449,3	2	-	DMCO δ 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,41 (м, 1H), 7,67 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,2, 7,3 Гц, 1H), 4,34 (м, 4H), 3,84 (м, 4H), 3,33 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,70 (д, J = 7,0 Гц, 2H).
2-140	4,60	436,2	2	-	DMCO δ 13,24 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,68 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,3, 7,3 Гц, 1H), 4,34 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 3,38 (м, 4H), 3,26 (с, 3H), 1,80 (м, 2H).
2-141	3,94 н 4,24	435,3	3	0,065	DMCO δ 13,24 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,68 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,2, 7,2 Гц, 1H), 4,34 (м, 4H), 3,84 (м, 4H), 3,41 (дд, J = 12,7, 6,1 Гц, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,24 (с, 6H).
2-142	2,90	477,3	2	0,038	DMCO δ 13,24 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,68 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (м, 1H), 4,34 (с, 4H), 3,84 (м, 4H), 3,59 (м, 4H), 3,43 (дд, J = 12,1, 6,7 Гц, 2H), 2,45 (м, 6H).
2-143	3,05	393,2	3	-	DMCO δ 8,83 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 6,81 (с, 2H), 6,00 (м, 1H), 4,22 (м, 4H), 3,75 (м, 4H), 3,35 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).
2-144	4,33	498,3	2	-	DMCO δ 13,15 (с, 1H), 8,54 (т, J = 5,9 Hz, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,2, 7,2 Гц, 1H),

					7,29 (м, 5H), 5,45 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,32 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,19 (м, 4H), 3,74 (м, 6H).
2-145	2,91	537,3	2	3	ДМСО δ 13,20 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (дл, J = 8,2, 7,2 Гц, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,59 (м, 6H), 2,98 (с, 3H), 2,40 (с, 4H), 1,72 (т, J = 4,8 Гц, 4H).
2-146	3,24	397,2	2	0,295	ДМСО δ 9,16 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 8,43 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,50 (дл, J = 7,6, 5,0 Гц, 1H), 4,33 (с, 4H), 3,81 (с, 4H), 3,39 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 1,78 (м, 2H).
2-147	0,38 н 1,62	396,2	3	0,832	ДМСО δ 9,16 (дл, J = 2,2, 0,6 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,58 (дл, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (к, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,50 (дл, J = 8,0, 4,8, 0,6 Гц, 1H), 4,33 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,39 (дл, J = 13,2, 6,7 Гц, 2H), 2,42 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,19 (с, 6H).
2-148	3,04	383,2	2	0,617	ДМСО δ 9,16 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (дл, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,41 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,50 (дл, J = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 4,33 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,48 (м, 4H), 3,28 (с, 3H).
2-149	3,08	565,3	2	1,3	ДМСО δ 13,20 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (дл, J = 7,1, 0,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,43 (дл, J = 8,3, 7,2 Гц, 1H), 4,28 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 2,50 (с, 4H), 1,49 (с, 8H).
2-150	2,97	537,3	2	2,8	ДМСО δ 13,21 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (дл, J = 7,1, 0,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,43 (дл, J = 8,3, 7,2 Гц, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,80 (м, 6H), 3,13 (с, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,82 (с, 3H), 1,77 (м, 4H).
2-151	5,73	530,2	3	-	ДМСО δ 11,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,41 (м, 1H), 6,51 (м, 1H), 4,20 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,57 (м, 4H).
2-152	0,32	472,2	3	0,468	CDCl <sub>3</sub> δ 8,55 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,16 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,82 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,24 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,67 (м, 4H), 2,42 (с, 3H).
2-153	3,07	502,2	2	2,4	CDCl <sub>3</sub> δ 8,12 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,93 (с, 3H).
					3,83 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,68 (м, 4H), 2,37 (с, 3H).
2-154	3,04	383,2	2	0,166	ДМСО δ 9,16 (д, J = 1,7, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (дл, J = 4,7, 1,6, 1H), 8,41 (т, J = 5,0, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,50 (дл, J = 8,0, 4,8, 1H), 4,33 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,48 (с, 4H), 3,28 (с, 3H).
2-155	3,08	548,2	2	-	ДМСО δ 13,23 (с, 1H), 8,49 (т, J = 5,9, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,4, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 1H), 7,37 – 7,20 (м, 5H), 7,16 (д, J = 6,8, 1H), 6,96 (д, J = 3,9, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,29 (д, J = 5,9, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,81 – 3,69 (м, 4H), 3,65 (с, 2H).
2-156	4,98	488,3	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,53 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,62 – 7,34 (м, 3H), 4,89 (с, 1H), 4,36 (м, 4H), 4,12 (м, 1H), 3,89 (м, 4H), 3,25 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,90 (м, 4H), 1,16 (м, 6H).
2-157	3,93	449,2	2	0,776	ДМСО δ 13,23 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,67 (д, J = 6,8, 1H), 7,57 (д, J = 8,3, 1H), 7,45 (м, 1H), 4,34 (м, 4H), 3,85 (м, 4H), 3,35 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 1,82 (с, 3H).
2-158	2,75	410,2	2	2,3	ДМСО δ 9,17 (д, J = 1,6, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,57 (м, 2H), 8,32 (м, 2H), 8,05 (м, 1H), 7,50 (дл, J = 7,7, 5,1, 1H), 4,34 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,33 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 1,80 (с, 3H).
2-159	0,37	438,2	3	0,398	ДМСО δ 9,16 (д, J = 1,6, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,58 (дл, J = 4,7, 1,6, 1H), 8,28 (м, 3H), 7,50 (дл, J = 8,0, 4,2, 1H), 4,33 (с, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,55 (м, 4H), 3,42 (м, 2H), 2,49 (м, 2H), 2,45 (м, 4H).
2-160	0,37	426,2	3	-	ДМСО δ 8,79 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,31 (с, 4H), 3,81 (с, 4H), 2,35 (с, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,69 (м, 2H), 1,23 (с, 2H).
2-161	3,73	413,1	2	-	ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 4,29 (с, 4H), 3,79 (с, 4H), 3,38 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 1,75 (м, 2H).
2-162	0,39 н 2,74	412,3	3	-	ДМСО δ 8,79 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,30 (с, 4H), 3,80 (с, 4H), 3,39 (с, 2H), 2,42 (с, 2H), 2,20 (с, 6H).
2-163	5,57	399,2	3	-	ДМСО δ 8,78 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 4,29 (м, 4H), 4,80 (м, 4H), 3,46 (м, 4H), 3,27 (с, 3H).

2-164	0,37 и 2,85	454,3	3	0,011	ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 4,29 (с, 4H), 3,79 (с, 4H), 3,59 (с, 4H), 3,49 (м, 2H), 2,43 (м, 6H).
2-165	0,38	488,3	3	-	ДМСО δ 8,81 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 6,75 (с, 2H), 4,16 (с, 4H), 3,69 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 3,02 (с, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (м, 7H).
2-166	2,48	304,1	2	1,8	ДМСО δ 9,14 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,80 (с, 4H), 7,98 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 2,50 (с, 3H).
2-167	3,49	536,2	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,10 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,24 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 3,82 (м, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,28 (м, 4H), 2,80 (с, 3H), 2,71 (м, 4H), 2,23 (с, 2H).
2-168	3,21	327,2	2	26	ДМСО δ 13,31 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,81 (м, 4H), 8,67 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,1, 1H), 7,64 (д, J = 8,3, 1H), 7,52 (м, 1H), 2,53 (с, 3H).
2-169	0,33 и 3,07	514,3	3	0,11	ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,22 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,32 (с, 4H), 3,04 (с, 4H), 2,81 (с, 3H), 1,74 (м, 4H).
2-170	2,14	500,3	2	-	ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,22 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,38 (м, 2H), 2,96 (дл. J = 9,9, 3,8, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,59 (м, 2H).
2-171	4,13	338,2	2	0,05	ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,81 (с, 2H), 4,19 (м, 4H), 3,75 (м, 4H), 2,03 (м, 1H), 0,91 (м, 2H), 0,79 (м, 2H).
2-172	4,72	366,2	2	0,032	ДМСО δ 8,79 (с, 2H), 8,47 (д, J = 0,8, 1H), 8,44 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,23 (м, 4H), 3,78 (м, 4H).
2-173	0,33 and 2,59	506,2	3	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,54 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,30 (д, J = 4,2, 1H), 4,25 (м, 4H), 3,86 (с, 2H), 3,83 (м, 4H), 3,32 (м, 4H), 2,79 (с, 7H), 2,32 (с, 3H).
2-174	3,11	298,2	2	0,191	ДМСО δ 8,78 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 7,89 (д, J = 1,0, 1H), 7,56 (д, J = 1,0, 1H), 6,84 (с, 2H), 4,26 (м, 4H), 3,76 (м, 4H).
2-175	0,32 и 2,40	397,2	3	0,083	ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,22 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,57 (м, 6H), 2,44 (м, 4H).
2-176	4,29	405,2	3	-	ДМСО δ 8,75 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,19 (д, J = 6,4, 2H), 7,58 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,46 (с, 2H), 4,21 (д, J = 4,4, 4H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (м, 4H).
2-177	3,45	356,2	2	-	ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 5,09 (с, 1H), 4,23 (с, 4H), 3,76 (с, 4H), 1,48 (с, 6H).
2-178	2,72	553,2	2	-	ДМСО δ 8,81 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,18 (с, 4H), 3,71 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,48 (д, J = 4,7, 4H).
2-179	3,76	460,2	2	-	ДМСО δ 8,88 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,25 (с, 4H), 3,75 (м, 4H), 3,39 (м, 4H), 3,12 (м, 4H), 2,99 (с, 3H).
2-180	0,32 и 3,18	499,2	3	-	ДМСО δ 8,74 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 4,44 (с, 4H), 3,77 (с, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,12 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (с, 4H).
2-181	3,17	312,2	2	0,11	ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,80 (с, 2H), 4,21 (с, 4H), 3,75 (с, 4H), 2,33 (с, 3H).
2-182	5,08	519,2	2	0,245	ДМСО δ 13,24 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,6, 1H), 7,67 (д, J = 7,1, 1H), 7,58 (д, J = 8,1, 1H), 7,43 (д, J = 8,2, 1H), 4,33 (с, 4H), 4,05 (м, 6H), 3,83 (м, 4H), 2,91 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,20 (т, J = 7,1, 3H).
2-183	3,45	576,2	2	0,17	ДМСО δ 13,22 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,65 (д, J = 7,1, 1H), 7,60 (д, J = 8,3, 1H), 7,46 (д, J = 7,3, 1H), 4,30 (м, 4H), 3,82 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,86 (с, 3H), 2,58 (м, 4H).
2-184	3,05	355,2	2	-	ДМСО δ 8,64 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 4,16 (м, 4H), 3,65 (м, 4H), 2,68 (д, J = 3,9, 3H).
2-185	4,10	346,2	2	-	ДМСО δ 8,62 (с, 2H), 7,85 (д, J = 0,8, 1H), 6,94 (с, 2H), 4,17 (м, 4H), 3,74 (м, 4H), 2,38 (д, J = 0,5, 3H).
2-186	4,15	422,2	2	0,066	ДМСО δ 13,17 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 7,61 (д, J = 7,2, 1H), 7,51 (д, J = 8,2, 1H), 7,39 (д, J = 7,2, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,42 (м, 4H), 3,21 (с, 4H).
2-187	4,02	337,2	2	-	ДМСО δ 8,74 (с, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,20 (с, 2H), 4,43 (с, 4H), 3,76 (м, 4H), 2,37 (с, 3H).
2-188	4,03	496,2	2	0,003	ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,5, 1H), 6,88 (с, 2H), 4,28 (с, 4H), 4,04 (м, 5H), 3,79 (м, 4H), 2,87 (с, 2H), 1,78 (д, J = 9,9, 2H), 1,57 (тт, J = 12,2, 8,4, 2H), 1,19 (т, J = 7,1, 3H).
2-189	3,39	389,2	2	-	ДМСО δ 8,65 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 4,26 (с, 4H), 3,78 (м, 4H), 2,83 (д, J = 4,8, 3H).
2-190	3,11	311,2	2	-	CDCl <sub>3</sub> δ 8,83 (д, J = 1,8, 2H), 8,14 (с, 1H),

					7,44 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,10 (дд, J = 11,4, 3,4, 2H), 3,84 (м, 1H), 3,67 (т, J = 11,5, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,90 (м, 2H).
2-191	3,53	425,2	2	0,013	ДМСО δ 8,71 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,4, 1H), 6,81 (с, 2H), 4,22 (м, 4H), 3,96 (с, 1H), 3,83 (д, J = 11,1, 2H), 3,73 (м, 4H), 3,33 (м, 2H), 1,66 (м, 4H).
2-192	3,40	439,2	2	0,01	ДМСО δ 8,70 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,5, 1H), 6,80 (с, 2H), 4,50 (д, J = 4,4, 1H), 4,20 (с, 4H), 3,72 (м, 4H), 3,33 (м, 1H), 1,75 (м, 4H), 1,42 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).
2-193	4,64	510,3	2	-	ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,24 (м, 4H), 4,02 (м, 2H), 3,78 (м, 4H), 3,63 (м, 2H), 3,41 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).
2-194	3,77	433,3	2	-	ДМСО δ 8,66 (с, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,00 (с, 2H), 4,25 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,48 (м, 4H), 3,28 (с, 3H).
2-195	4,52	382,2	2	-	ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,81 (с, 2H), 4,23 (м, 4H), 3,92 (д, J = 9,5, 2H), 3,77 (м, 4H), 3,46 (т, J = 10,8, 2H), 2,93 (м, 1H), 1,91 (д, J = 12,5, 2H), 1,69 (м, 2H).
2-196	2,58	473,2	2	0,021	ДМСО δ 9,20 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-197	2,96	497,2	2	-	ДМСО δ 13,13 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,6, 1H), 7,69 (д, J = 8,5, 1H), 4,28 (м, 4H), 3,81 (м, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,12 (с, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,57 (с, 4H).
2-198	0,37	487,2	2	-	ДМСО δ 8,39 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 5,96 (с, 2H), 4,22 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (м, 4H), 2,11 (с, 3H).
2-199	0,37 и 2,47	488,2	2	-	ДМСО δ 8,82 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,31 (к, J = 4,9, 1H), 4,23 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,10 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,84 (д, J = 4,8, 3H), 2,53 (м, 4H).
2-200	0,36 и 1,99	488,2	2	0,032	ДМСО δ 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,67 (с, 2H), 4,17 (м, 4H), 3,75 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,55 (м, 4H), 2,39 (с, 3H).
2-201	0,35 и 2,88	483,2	2	3,3	ДМСО δ 9,33 (д, J = 2,3, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,56 (дд, J = 8,2, 2,2, 1H), 8,13 (д, J = 8,2, 1H), 7,86 (с, 1H), 4,28 (с, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-202	0,36 и 2,75	542,2	2	-	ДМСО δ 8,56 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 4,16 (м, 4H), 3,72 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,52 (м, 4H).
2-203	0,36	473,2	2	-	ДМСО δ 8,55 (с, 1H), 7,94 (д, J = 5,4, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,97 (д, J = 6,9, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,26 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-204	0,35	488,2	2	10	DMSO δ 9,11 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,7, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,18 (д, J = 5,8, 1H), 4,21 (м, 4H), 3,99 (с, 3H), 3,79 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-205	0,36 и 2,23	491,2	2	-	ДМСО δ 8,43 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,85 (д, J = 12,7, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,39 (с, 2H), 4,23 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,52 (м, 4H).
2-206	3,20	517,2	2	3,7	ДМСО δ 9,16 (д, J = 1,4, 1H), 8,44 (дд, J = 8,1, 2,2, 1H), 8,18 (д, J = 8,2, 1H), 8,05 (с, 1H), 4,22 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-207	2,72 и 2,85	522,2	2	0,011	ДМСО δ 8,70 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 4,19 (м, 4H), 3,75 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,86 (с, 3H), 2,83 (д, J = 6,3, 3H), 2,56 (м, 4H).
2-208	0,36 и 2,32	522,2	2	-	ДМСО δ 8,15 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,76 (с, 2H), 4,15 (м, 4H), 3,74 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,57 (м, 4H), 2,19 (с, 3H).
2-209	2,96 и 3,09	576,2	2	-	ДМСО δ 8,56 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 4,14 (м, 4H), 3,72 (м, 6H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,54 (м, 4H).
2-210	0,37 и 1,70	507,2	2	-	ДМСО δ 7,98 (м, 2H), 6,84 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,20 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,53 (м, 4H).
2-211	0,36	522,2	2	-	ДМСО δ 8,53 (д, J = 5,8, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,20 (д, J = 5,9, 1H), 4,14 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,73 (м, 6H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,57 (м, 4H).
2-212	2,85	507,2	2	-	MeOD δ 9,13 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 4,30 (м, 4H), 3,85 (дд, J = 9,2, 4,5, 4H), 3,82 (с, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,86 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,71 (м, 4H).
2-213	3,24	531,2	2	-	MeOD δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (с,



						1H), 7,84 (д, J = 8,4, 1H), 7,56 (д, J = 8,2, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,83 (м, 6H), 3,27 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 2,68 (м, 4H).
2-214	4,16	384,2	2	-		ДМСО δ 8,91 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,32 (м, 6H), 3,78 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 1,33 (т, J = 7,1, 3H).
2-215	0,35	413,2	2	-		ДМСО δ 8,90 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 4,28 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,45 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,75 (с, 3H).
2-216	3,76	433,2	2	-		ДМСО δ 8,91 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,29 (с, 4H), 3,79 (с, 4H), 3,45 (м, 4H), 3,25 (с, 3H).
2-217	4,79	355,2	3	-		ДМСО δ 8,90 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,85 (с, 2H), 4,28 (с, 4H), 3,77 (м, 4H), 2,74 (с, 3H).
2-218	3,53 н 3,76	524,3	2	0,028		ДМСО δ 8,75 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,25 (с, 4H), 4,00 (с, 2H), 3,76 (с, 6H), 2,36 (с, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,15 (д, J = 5,8, 6H).
2-219	0,39	502,2	3	0,003		ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,25 (с, 4H), 4,02 (с, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,34 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,53 (м, 2H), 1,20 (д, J = 5,8, 6H).
2-220	0,43	488,2	3	0,013		ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,23 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,18 (м, 4H), 3,04 (к, J = 7,4, 2H), 2,51 (м, 4H), 1,20 (т, J = 7,4, 3H).
2-221	3,73 н 4,03	516,3	3	0,011		ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,22 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,14 (м, 4H), 2,88 (м, 2H), 2,51 (м, 4H), 2,11 (м, 1H), 1,01 (д, J = 6,5, 6H).
2-222	4,07	445,1	3	0,082		ДМСО δ 8,57 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,63 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,56 (м, 4H), 2,89 (м, 4H), 2,76 (м, 4H).
2-223	2,74	342,2	2	-		ДМСО δ 8,80 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,79 (с, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,83 (т, J = 5,2, 1H), 4,07 (д, J = 11,5, 1H), 3,95 (д, J = 8,9, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,59 (м, 3H), 3,36 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).
2-224	3,60	384,2	2	25,4		ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,80 (с, 2H), 5,51 (с, 2H), 3,93 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,34 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,32 (с, 3H).
2-225	4,23	536,3	3	-		ДМСО δ 8,74 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,70 (м, 6H), 6,82 (с, 2H), 4,20 (с, 4H), 3,74 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 2,90 (с, 4H), 2,50 (м, 4H).
2-226	0,36	396,3	4	0,077		ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,72 (с,
						1H), 6,82 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 3,35 (с, 1H), 2,69 (м, 4H), 2,37 (м, 4H).
2-227	3,58	370,2	2	6,09		CDCl <sub>3</sub> δ 8,74 (с, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,53 (д, J = 11,7, 1H), 4,05 (т, J = 12,2, 1H), 3,95 (д, J = 11,8, 3,7, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,63 (м, 1H), 2,42 (с, 3H).
2-228	0,35 н 2,84	500,4	3	0,108		ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,21 (м, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,19 (д, J = 10,7, 2,3, 2H), 2,96 (д, J = 10,0, 2H), 2,85 (с, 3H), 1,99 (м, 2H), 1,66 (к, J = 6,1, 2H).
2-229	0,35 н 0,87	411,3	3	0,114		ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,52 (д, J = 4,1, 1H), 4,22 (с, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,42 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,10 (т, J = 9,7, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,40 (м, 2H).
2-230	0,34	481,4	3	0,034		ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 4,23 (с, 4H), 3,76 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,43 (м, 4H), 2,16 (с, 6H).
2-231	0,34	510,4	3	0,085		ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 5,34 (к, J = 6,8, 1H), 4,23 (с, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,64 (с, 2H), 3,45 (м, 4H), 2,49 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,28 (д, J = 6,7, 3H).
2-232	0,42 н 3,03	524,2 н 424,2	2	-		MeOD δ 8,80 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,54 (м, 2H), 4,31 (с, 4H), 3,85 (с, 4H), 3,40 (с, 4H), 2,52 (с, 4H), 1,54 (с, 6H), 1,42 (с, 9H).
2-233	2,40 н 2,87	502,2	3	-		ДМСО δ 8,80 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 4,25 (м, 4H), 3,79 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 2,87 (м, 3H), 2,72 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,91 (м, 2H), 1,54 (м, 2H).
2-234	0,39	468,2	3	-		ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,85 (с, 2H), 4,85 (д, J = 7,0, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,23 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,64 (с, 2H), 3,44 (м, 4H), 2,40 (м, 4H), 1,16 (д, J = 6,5, 3H).
2-235	0,41 н 2,71	488,2	3	-		ДМСО δ 8,76 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 4,23 (м, 4H), 3,78 (м, 6H), 3,34 (м, 4H), 2,89 (с, 3H), 2,73 (м, 4H), 1,79 (м, 2H).
2-236	0,41	424,2	3	-		MeOD δ 8,71 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,20 (м, 4H), 3,75 (м, 4H), 3,21 (с, 2H), 2,73 (м, 4H), 2,50 (м, 4H), 1,39 (с, 6H).

2-237	4,70	407,1	5	-	ДМСО δ 13,29 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 4,42 (к, J = 7,1, 2H), 4,28 (м, 4H), 3,82 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 1,40 (т, J = 7,1, 3H).
2-238	4,07	379,1	5	-	
2-239	3,92	349,1	5	-	
2-240	3,65	423,2	5	-	
2-241	4,34	486,3	5	-	
2-242	0,40 и 3,01	502,3	3	0,016	ДМСО δ 8,77 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,25 (с, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,07 (с, 4H), 2,84 (с, 3H), 2,54 (м, 4H), 1,47 (с, 6H).
2-243	2,97	555,1	2	-	ДМСО δ 8,89 (д, J = 10,8, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,7, 2H), 7,54 (дд, J = 8,5, 6,5, 4H), 7,34 (д, J = 8,9, 2H), 4,27 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 3,49 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 2,31 (м, 4H), 2,19 (с, 3H).
2-244	4,58	473,4	2	0,144	ДМСО δ 9,22 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,6, 2H), 7,88 (д, J = 8,7, 2H), 7,57 (м, 5H), 7,41 (с, 1H), 4,24 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 2,50 (с, 3H).
2-245	5,33	487,3	2	-	ДМСО δ 9,14 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,7, 2H), 7,90 (д, J = 8,7, 2H), 7,58 (м, 5H), 7,36 (с, 1H), 4,27 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,78 (м, 4H), 2,50 (с, 3H).

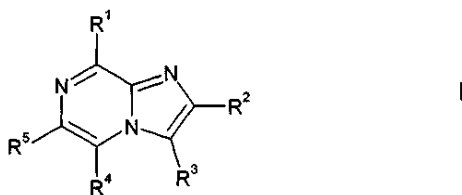
Таблица 5

IC<sub>50</sub> ингибирования фосфорилирования АКТ для некоторых характерных соединений из примеров (мкМ), испытанных в процедуре клеточного анализа, описанной выше

Соед. №	р-АКТ клетки	Соед. №	р-АКТ клетки
2-01	0,132	2-171	0,379
2-10	0,048	2-172	0,149
2-13	0,714	2-175	0,469
2-16	0,503	2-186	0,281
2-17	0,391	2-188	0,060
2-50	0,008	2-191	0,034
2-66	0,014	2-192	0,070
2-67	0,198	2-196	0,134
2-74	0,037	2-219	0,244
2-75	0,077	2-220	0,098
2-79	0,042	2-221	0,135
2-119	0,087	2-222	0,095
2-142	0,116		
2-154	1,05		
2-164	0,034		

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы I



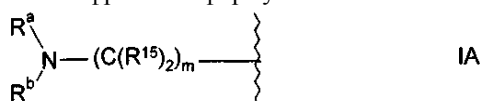
в которой

R<sup>1</sup> представляет собой N-морфолинил, который может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из В<sup>1</sup> и/или =O;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой независимо:

- (i) водород;
- (ii) Q<sup>1</sup>;
- (iii) C<sub>1-12</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из =O, =S, =N(R<sup>10a</sup>) и Q<sup>2</sup>; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут представлять собой фрагмент формулы IA



m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R<sup>15</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>1</sup>; или

две группы R<sup>15</sup> могут соединяться друг с другом с образованием (вместе с атомом углерода, к которому указанные группы R<sup>15</sup> присоединены) 3-6-членного (спироциклического) цикла, необязательно со-

держашего одну или несколько двойных связей и необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^2$ ;

$R^a$  и  $R^b$  соединены друг с другом и вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют первую 3-7-членную циклическую группу, необязательно содержащую один дополнительный гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и указанная циклическая группа:

(а) конденсирована со вторым циклом, который представляет собой или 3-7-членную насыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую один-четыре гетероатома, выбранных из атомов кислорода, серы и азота, или 3-12-членный насыщенный карбоцикл или ненасыщенный 5-12-членный карбоцикл или гетероцикл;

(b) включает линкерную группу  $-(C(R^x)_2)_p-$  и/или  $-(C(R^x)_2)_r-O-(C(R^x)_2)_s-$  (при этом  $p$  равен 1 или 2;  $r$  равен 0 или 1;  $s$  равен 0 или 1; и каждый  $R^x$  представляет собой независимо водород или  $C_{1-6}$ -алкил), связывающую друг с другом два любых несоседних атома первого 3-7-членного цикла (т.е. с образованием мостиковой структуры); или

(с) включает второй цикл, который представляет собой или 3-12-членный насыщенный карбоцикл, или 3-7-членную насыщенную гетероциклоалкильную группу, содержащую один-четыре гетероатома, выбранных из атомов кислорода и азота, и указанный второй цикл соединен с первым циклом через единственный атом углерода, общий для обоих циклов (т.е. с образованием спироцикла), где все циклические группы, определенные связью  $R^a$  и  $R^b$ , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^3$ ;

$R^4$  представляет собой водород, хлор, бром, иод,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{10b}$  или метил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^4$ , где  $E^4$  означает гетероарил или  $OR^{20}$ ;

но при этом по меньшей мере один из  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой заместитель, отличный от водорода;

$R^5$  представляет собой арил или гетероарил (которые оба необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^5$ );

каждый  $Q^1$  и  $Q^2$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-OC(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OS(O)_2OR^{10a}$ ,  $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$ ,  $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)-R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-S(O)_2OR^{10a}$ ,  $-SR^{10a}$ ,  $-S(O)R^{10a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{10a})$  и  $E^6$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^7$ );

каждый  $B^1$  представляет собой независимо галоген,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)-R^{10a}$ ,  $-C(=Y)-OR^{10a}$ ,  $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)-R^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$ ,  $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-SC(=Y)-R^{10a}$ ,  $-SC(=Y)OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-12}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^8$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^9$ );

или любые два  $B^1$ , когда присоединены к одному и тому же атому углерода (причем посредством этого образуется спироцикл), могут соединяться друг с другом с образованием 3-12-членного цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов, необязательно содержащего одну или больше двойных связей, и указанный цикл сам необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена,  $=O$  и  $C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  и  $R^{10b}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, водород,  $C_{1-12}$ -алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $E^{10}$ ), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $E^{11}$ ); или

любая соответствующая пара из  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  может соединяться с образованием 3-20-членного цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов, необязательно содержащего одну или больше ненасыщенностей, и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N(R^{20})$  и  $E^{12}$ ;

каждый  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  и  $E^{12}$  представляет собой независимо в каждом случае, когда используется

(i)  $Q^4$ ;

(ii)  $C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^5$ ; или

любые две группы из  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  или  $E^{12}$  могут соединяться друг с другом с образованием 3-12-членного цикла, необязательно содержащего одну или больше ненасыщенностей, и

указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и J<sup>1</sup>; каждый Q<sup>4</sup> и Q<sup>5</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -OR<sup>20</sup>, -C(=Y)-R<sup>20</sup>, -C(=Y)-OR<sup>20</sup>, -C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -OC(=Y)-R<sup>20</sup>, -OC(=Y)-OR<sup>20</sup>, -OC(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>, -OP(=Y)(OR<sup>20</sup>)(OR<sup>21</sup>), -OP(OR<sup>20</sup>)(OR<sup>21</sup>), -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)R<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)OR<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)C(=Y)N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NR<sup>22</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)R<sup>21</sup>, -SC(=Y)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -SR<sup>20</sup>, -S(O)R<sup>20</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и J<sup>2</sup>), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>3</sup>);

каждый Y представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, =O, =S, =NR<sup>23</sup> или =N-CN;

каждый R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, гетероциклоалкил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>4</sup> и =O), арил или гетероарил (при этом две последние группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>5</sup>); или

любая подходящая пара из R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> и R<sup>22</sup> может соединяться с образованием 3-20-членного цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов, необязательно содержащего одну или больше ненасыщенностей, и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из J<sup>6</sup> и =O;

каждый J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup>, J<sup>4</sup>, J<sup>5</sup> и J<sup>6</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется

(i) Q<sup>7</sup>;

(ii) C<sub>1-6</sub>-алкил или гетероциклоалкил, которые оба необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и Q<sup>8</sup>;

каждый Q<sup>7</sup> и Q<sup>8</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, -CN, галоген, -N(R<sup>50</sup>)R<sup>51</sup>, -OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-R<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)N(R<sup>50</sup>)R<sup>51</sup>, -N(R<sup>52</sup>)C(=Y<sup>a</sup>)R<sup>51</sup>, -NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, -SR<sup>50</sup>, -S(O)R<sup>50</sup> или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

каждый Y<sup>a</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, =O, =S, =NR<sup>53</sup> или =N-CN;

каждый R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> и R<sup>53</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, водород или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -OR<sup>60</sup> и -N(R<sup>61</sup>)R<sup>62</sup>; или

любая подходящая пара из R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> может соединяться с образованием 3-8-членного цикла, необязательно содержащего один или больше гетероатомов, необязательно содержащего одну или больше ненасыщенностей, и указанный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и C<sub>1-3</sub>-алкила;

R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> представляют собой независимо водород или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

или его фармацевтически приемлемые сложный эфир, амид, сольват или соль.

2. Соединение по п.1, в котором

R<sup>4</sup> представляет собой водород, хлор, бром, иод, -CN или метил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из E<sup>4</sup>; и

каждый Q<sup>7</sup> и Q<sup>8</sup> представляет собой независимо в каждом случае, когда используется, -N(R<sup>50</sup>)R<sup>51</sup>, -OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-R<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)-OR<sup>50</sup>, -C(=Y<sup>a</sup>)N(R<sup>50</sup>)R<sup>51</sup>, -N(R<sup>52</sup>)C(=Y<sup>a</sup>)R<sup>51</sup>, -NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, -SR<sup>50</sup>, -S(O)R<sup>50</sup> или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород или заместитель, выбранный из галогена (например, брома, хлора, иода), -CN, -N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, -C(=Y)OR<sup>10a</sup>, -C(=Y)-R<sup>10a</sup>, -C(=Y)-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>11a</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила (необязательно замещенного одним или несколькими (например, одним) заместителями, выбранными из E<sup>6</sup>) и гетероциклоалкила (например, 5- или предпочтительно 6-членной гетероциклоалкильной группы, которая предпочтительно содержит один гетероатом (например, азота) и которая может содержать одну ненасыщенность, например двойную связь, причем таким образом образуется, например, пиперидинильный цикл, например 4-пиперидинил, например, в котором положение 1,2 необязательно содержит двойную связь), и указанная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из =O и предпочтительно E<sup>6</sup> (например, в которой заместитель E<sup>6</sup> располагается у гетероатома азота); R<sup>4</sup> представляет собой водород, хлор, бром, иод или -CN; R<sup>5</sup> представляет собой арил (например, фенил) или гетероарил (например, 5- или предпочтительно 6-членную моноциклическую гетероарильную группу или 10- или предпочтительно 9-членную бициклическую гетероарильную группу, в которых, в обоих случаях, присутствует один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из атомов азота, причем таким образом образуется, например, пиридил, индазол, индолил, пиримидинил, индолонил или пирролопиридин, такой как пирроло[2,3]пиридин), и обе указанные группы R<sup>5</sup> необязательно замещены одним или несколькими (например, одним или двумя) заместителями, выбранными из E<sup>5</sup>; каждый R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>12a</sup> и R<sup>10b</sup> (например, каж-

дый  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ ) независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-4}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^{10}$ ; или любая подходящая пара из  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  и  $R^{12a}$  (например,  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$ ) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединиться с образованием 4-8-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $E^{12}$ ; и/или каждый  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$ ,  $E^5$ ,  $E^6$ ,  $E^7$ ,  $E^8$ ,  $E^9$ ,  $E^{10}$ ,  $E^{11}$  и  $E^{12}$  независимо представляет собой  $C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $Q^5$ , или предпочтительно (каждый  $E^1$ - $E^{12}$  представляет собой независимо)  $Q^4$ .

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором каждый  $Q^4$  и  $Q^5$  (например, каждый  $Q^4$ ) независимо представляет собой галоген,  $-N(R^{20})R^{21}$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)-OR^{20}$ ,  $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$ ,  $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ ,  $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$  и/или  $C_{1-6}$ -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^2$ ); и/или каждый  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{23}$  (например, каждый  $R^{20}$  и  $R^{21}$ ) представляет собой независимо водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-4}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^4$ ; или любая подходящая пара из  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  и  $R^{22}$  (например,  $R^{20}$  и  $R^{21}$ ) может (например, когда обе группы присоединены к одному и тому же атому азота) соединиться с образованием 4-8-членного цикла, необязательно содержащего дополнительный гетероатом и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $=O$  и  $J^6$ .

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором каждый  $J^1$ ,  $J^2$ ,  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  и  $J^6$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-3}$ )-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Q^8$ , или  $J^1$ - $J^6$  более предпочтительно представляют собой заместители, выбранные из  $Q^7$ ; каждый  $Q^7$  и  $Q^8$  представляет собой независимо галоген,  $-N(R^{50})R^{51}$ ,  $-OR^{50}$ ,  $-C(=Y^a)-OR^{50}$ ,  $-C(=Y^a)-R^{50}$ ,  $-S(O)_2R^{50}$  или  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; каждый  $R^{50}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  и  $R^{53}$  представляет собой независимо водород или  $C_{1-6}$  (например,  $C_{1-4}$ -алкил), необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; и/или каждый  $R^{60}$ ,  $R^{61}$  и  $R^{62}$  представляет собой независимо водород или  $C_{1-2}$ -алкил (например, метил).

6. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемого сложного эфира, амида, сольвата или соли в качестве фармацевтического средства.

7. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемые сложный эфир, амид, сольват или соль в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

8. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемых сложного эфира, амида, сольвата или соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, при котором желательно и/или требуется ингибирование PI3K и/или mTOR.

9. Применение по п.8 при условии, что это заболевание представляет собой рак, иммунное расстройство, сердечно-сосудистую болезнь, вирусную инфекцию, воспаление, расстройство метаболизма/эндокринной функции, неврологическое расстройство, обструктивную болезнь дыхательных путей, аллергическое заболевание, воспалительное заболевание, иммуносупрессию, расстройство, обычно связанное с пересадкой органа, заболевание, связанное со СПИДом, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, семейный аденоматоз, полипоз, нейрофиброматоз, псориаз, костное заболевание, атеросклероз, пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, связанную с атеросклерозом, фиброз легких, артрит, гломерулонефрит и послеоперационный стеноз, рестеноз, удар, диабет, гепатомегалию, болезнь Альцгеймера, муковисцидоз, заболевание, связанное с гормонами, иммунодефицитное расстройство, деструктивное костное заболевание, инфекционное заболевание, состояние, связанное с гибелью клеток, агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином, хронический миелоидный лейкоз, болезнь печени, патологическое иммунное состояние, вовлекающее активацию Т-клеток, расстройства ЦНС и другие подобные заболевания.

10. Способ лечения заболевания, при котором желательно и/или требуется ингибирование PI3K и/или mTOR, включающее введение пациенту, страдающему от такого состояния или расположенному к такому состоянию, терапевтически эффективного количества соединения формулы I по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемых сложного эфира, амида, сольвата или соли.

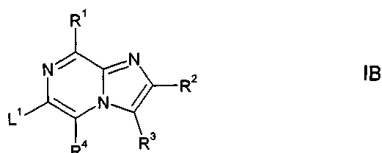
11. Комбинированный продукт, включающий:

(А) соединение формулы I по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемые сложный эфир, амид, сольват или соль и

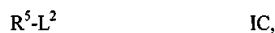
(В) другое терапевтическое средство, применимое при лечении рака и/или пролиферативного заболевания,

при этом каждый из компонентов (А) и (В) находится в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

12. Способ получения соединения формулы I по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы IB



где  $L^1$  представляет собой подходящую уходящую группу и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  имеют значения, указанные в п.1, с соединением формулы IC

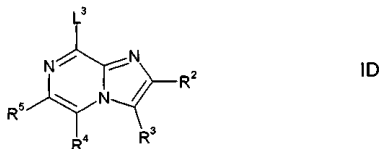


где  $L^2$  представляет собой подходящую уходящую группу и  $R^5$  имеет значение, указанное в п.1.

13. Способ получения фармацевтической композиции по п.7, включающий объединение соединения формулы I по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемых сложного эфира, амида, сольвата или соли с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

14. Способ получения комбинированного продукта по п.11, включающий объединение соединения формулы I по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемых сложного эфира, амида, сольвата или соли с другим терапевтическим средством, которое применимо при лечении рака и/или пролиферативного заболевания, и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

15. Способ получения соединения формулы I по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы ID



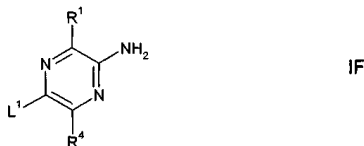
где  $L^3$  представляет собой подходящую уходящую группу и  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  имеют значения, указанные в п.1,

с соединением формулы IE

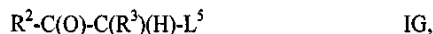


где  $L^4$  представляет собой подходящую уходящую группу и  $R^1$  имеет значение, указанное в п.1.

16. Способ получения соединения формулы I по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы IF

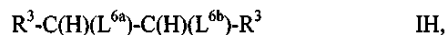


где  $R^1$  и  $R^4$  имеют значения, указанные в п.1, и  $L^1$  имеет значение, указанное выше, с соединением формулы IG



где  $L^5$  представляет собой подходящую уходящую группу и  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, с последующим взаимодействием с соединением формулы IC, указанным выше.

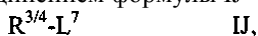
17. Способ получения соединения формулы I по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы IF, указанного выше, но в котором  $L^1$  заменена группой  $R^5$  (и  $R^5$  имеет значение, указанное в п.1), с соединением формулы IH



где  $L^{6a}$  и  $L^{6b}$  независимо представляют собой подходящие уходящие группы и каждый  $R^3$  имеет значение, указанное в п.1.

18. Способ получения соединения формулы I по п.1, в которых  $R^3$  или  $R^4$  представляет собой бром, иод или хлор, включающий взаимодействие соответствующего соединения формулы I, в котором  $R^3$  или  $R^4$  (в соответствующем случае) представляет собой водород, с реагентом, который является источником галогенид-ионов.

19. Способ получения соединения формулы I по п.1, в которых  $R^3$  или  $R^4$  представляет собой заместитель, отличный от водорода или галогена (например, брома, иода или хлора), включающий взаимодействие соответствующего соединения формулы I, в котором  $R^3$  или  $R^4$  (в соответствующем случае) представляет собой бром, хлор или иод, с соединением формулы IJ



где  $R^{3/4}$  представляет собой  $R^3$  или  $R^4$  (в соответствующем случае), которые имеют значения, указанные в п.1, и  $L^7$  представляет собой подходящую уходящую группу.

