



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 239/36 (2006.01)*C07D 401/04* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 403/10* (2006.01)*C07D 413/10* (2006.01)*C07D 417/10* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01)*A61K 31/541* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)(12) **СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(52) СПК

C07D 239/36 (2019.08); *C07D 401/04* (2019.08); *C07D 401/14* (2019.08); *C07D 403/10* (2019.08); *C07D 413/10* (2019.08); *C07D 417/10* (2019.08); *A61K 31/496* (2019.08); *A61K 31/513* (2019.08); *A61K 31/5377* (2019.08); *A61K 31/541* (2019.08); *A61P 43/00* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2015105262, 18.07.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.07.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
18.07.2012 CN 201210250660.6

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2016 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 25.09.2019

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции №1 (W1 C2)(48) Коррекция опубликована:
18.12.2019 Бюл. № 35(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.02.2015(86) Заявка РСТ:
CN 2013/000860 (18.07.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/012360 (23.01.2014)

Адрес для переписки:

125009, Москва, Романов пер., 2, стр. 1, Сквайр
Паттон Боггз Москва ЛЛС, Безруковой Ольге
Михайловне

(72) Автор(ы):

ЧЖАН Инжунь (CN),
ЧЖАН Цзяньцунь (CN),
ВАН Сяоцзюнь (CN),
ЛИНЬ Жуньфэн (CN),
ЦАО Шентянь (CN),
ВАН Чжаохэ (CN),
ЛИ Цзин (CN)

(73) Патентообладатель(и):

Саншайн Лейк Фарма Ко., Лтд. (CN)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2008/011109 A2, 24.01.2008. US
2012/178733 A1, 12.07.2012. WO 2009/149188 A1,
10.12.2009. EP 2 436 670 A1, 04.04.2012. EP 1 300
396 A1, 09.04.2003.

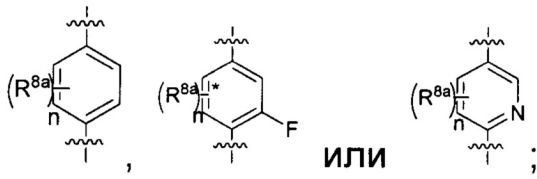
(54) **АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к гетероциклическому соединению формулы (I), где

V_1 представляет собой CR^1 , V_2 представляет собой N, V_3 представляет собой CR^3 , и V_4

представляет собой CR⁴; X представляет собой связь или C₁ алкилен; Y представляет собой O; A представляет собой

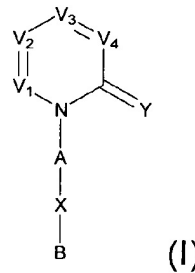


где каждый n независимо принимает значения 0, 1 или 2; и каждый R^{8a} представляет собой независимо H, F, Cl, Br, циано или C₁₋₄ галоалкил;

V представляет собой -NR⁷R^{7a}; R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃-алкил, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, пиридил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- или C₆ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G является O или S, где каждый p равен 0, и m принимает значения 1, 2 или 3; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, пиридил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- и C₆ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой факультативно замещенные одним или двумя F, Cl, Br, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси или циано; где C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃-алкил является незамещенным или замещенным F, Cl, Br; R³ представляет собой C₁₋₃ алкил; R⁴ представляет собой H; каждый R⁷ независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси-C₁₋₄-алкил; и каждый R^{7a} представляет

собой независимо C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₄-алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₄-алкил, C₂₋₁₀ гетероцикл-алкил или C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄-алкил; где C₁₋₉ гетероарил выбирается из имидазола, тетразола и индола; и C₂₋₁₀ гетероцикл выбирается из морфолина, пиперидина и тетрагидрофурана; или R⁷ и R^{7a}, вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, факультативно создают замещенное или незамещенное 3-8-членное кольцо, которое выбрано из морфолина, тиоморфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидинила, пиррола и пиразола; где замещенное 3-8-членное кольцо замещено 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, C₁₋₃ алкила, гидроксила и C₂₋₃ алкинила. Технический результат: получены новые производные пиримидинона, полезные для профилактики, регулирования или лечения фиброза ткани или органа или для облечения степени тяжести фиброза ткани или органа в организме пациента.

9 з.п. ф-лы, 2 табл., 72 пр.



(I)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 701 156** ⁽¹³⁾ **C9**

(51) Int. Cl.

C07D 239/36 (2006.01)*C07D 401/04* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 403/10* (2006.01)*C07D 413/10* (2006.01)*C07D 417/10* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01)*A61K 31/541* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(52) CPC

C07D 239/36 (2019.08); *C07D 401/04* (2019.08); *C07D 401/14* (2019.08); *C07D 403/10* (2019.08); *C07D 413/10* (2019.08); *C07D 417/10* (2019.08); *A61K 31/496* (2019.08); *A61K 31/513* (2019.08); *A61K 31/5377* (2019.08); *A61K 31/541* (2019.08); *A61P 43/00* (2019.08)

(21)(22) Application: 2015105262, 18.07.2013

(24) Effective date for property rights:
18.07.2013

Priority:

(30) Convention priority:
18.07.2012 CN 201210250660.6

(43) Application published: 10.09.2016 Bull. № 25

(45) Date of publication: 25.09.2019

(15) Correction information:
Corrected version no1 (W1 C2)(48) Corrigendum issued on:
18.12.2019 Bull. № 35

(85) Commencement of national phase: 18.02.2015

(86) PCT application:
CN 2013/000860 (18.07.2013)(87) PCT publication:
WO 2014/012360 (23.01.2014)Mail address:
125009, Moskva, Romanov per., 2, str. 1, Skvajr
Patton Boggz Moskva LLS, Bezrukovoj Olge
Mikhajlovne

(72) Inventor(s):

ZHANG Yingjun (CN),
ZHANG Jiancun (CN),
WANG Xiaojun (CN),
LIN Runfeng (CN),
CAO Shengtian (CN),
WANG Zhaohe (CN),
LI Jing (CN)

(73) Proprietor(s):

Sunshine Lake Pharma Co., Ltd. (CN)

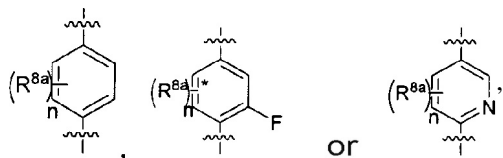
(54) **NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND USE THEREOF IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

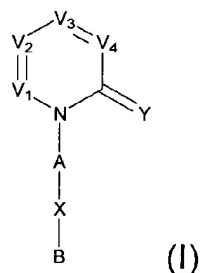
SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry and specifically to a heterocyclic compound of formula (I), where V_1 is CR^1 , V_2 is N, V_3 is CR^3 ,

and V_4 is CR^4 ; X is a bond or C_1 alkylene; Y is O; A is



where each n independently takes values of 0, 1 or 2; and each R^{8a} is independently H, F, Cl, Br, cyano or C_{1-4} haloalkyl; B is $-NR^7R^{7a}$; R^1 is C_{1-3} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-3} -alkyl, C_{6-10} aryl- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, pyridyl- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - or C_6 cycloalkyl- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, where each G is O or S, where each p is 0, and m is 1, 2 or 3; or where each of C_{6-10} aryl- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, pyridyl- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - and C_6 cycloalkyl- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - is optionally substituted with one or two F, Cl, Br, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy or cyano; where C_{6-10} aryl- C_{1-3} -alkyl is unsubstituted or substituted with F, Cl, Br; R^3 is C_{1-3} alkyl; R^4 is H; each R^7 independently represents H, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy- C_{1-4} -alkyl; and each R^{7a} is independently C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-4} -alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{1-9} heteroaryl- C_{1-4} -alkyl, C_{2-10} heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl

or C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl; where C_{1-9} heteroaryl is selected from imidazole, tetrazole and indole; and C_{2-10} heterocyclyl is selected from morpholine, piperidine and tetrahydrofuran; or R^7 and R^{7a} , together with the nitrogen atom to which they are bonded, optionally form a substituted or unsubstituted 3–8-member ring which is selected from morpholine, thiomorpholine, piperazine, piperidine, pyrrolidinyl, pyrrole and pyrazole; where substituted 3–8-member ring is substituted with 1 or 2 substitutes selected from oxo, C_{1-3} alkyl, hydroxyl and C_{2-3} alkynyl.



EFFECT: technical result is obtaining novel pyrimidinone derivatives, useful for preventing, regulating or treating tissue or organ fibrosis or for treating the severity of tissue or organ fibrosis in the patient's body.

10 cl, 2 tbl, 72 ex

RU 2701156 C9

RU 2701156 C9

СВЯЗАННЫЕ ПАТЕНТНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке используется патентная публикация Китая №201210250660.6, поданная 18 июля 2012, полностью включенная для справки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 [0002] Настоящая заявка относится к области медицины. Заявляются неизвестные ранее азотсодержащие гетероциклические химические соединения, способы их приготовления и применения в качестве лекарственных средств, а именно для лечения и профилактики фиброза тканей.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

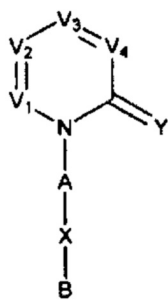
10 [0003] Легкие фиброзы органа или ткани называются фиброзами, тяжелый фиброз может повредить ткани с последующим рубцеванием органа. Тканевым фиброзам подвержены не только легкие и печень, но и все органы и системы человеческого тела. Разнообразные факторы (такие как воспаление, иммунная реакция, отравление, ишемия и изменения гемодинамики, и так далее) вызывают паренхиматозное повреждение клетки.
15 Это приводит к паренхиматозному воспалению клетки, деформации, некрозу, и активизации соответствующих макрофагов, высвобождающих цитокины и факторы роста, что, в свою очередь, активизирует находящуюся в покое внеклеточную матрицу (ЕСМ) на формирование клеток, и затем трансформирует клетки в миофибробласты. Миофибробласты быстро размножают и секретируют цитокины, воздействующие на
20 макрофагов через паракрин. Миофибробласты способны синтезировать множество коллагенов ЕСМ. Распад ЕСМ снижается, одновременно вызывая фиброз органа или ткани. Таким образом, существование и развитие фиброза органа или ткани является результатом взаимодействия множества факторов, таких как клетка, цитокин и ЕСМ. Клетка, сформированная ЕСМ, важна для образования фиброза органа или ткани.
25 Поэтому одной из целей лекарственного средства для лечения фиброза органа или ткани является клетка, сформированная ЕСМ. Терапевтическая цель может быть достигнута подавлением быстрого размножения клетки, активированием и стимулированием клеточного апоптоза.

[0004] Причина этого заключается в различных функциях каждого органа или ткани, морфологии и различных клетках главных компонентов, фиброзы разных органов и
30 тканей обладают общими чертами и индивидуальными свойствами в части патогенеза. Клетки могут формироваться ЕСМ, в то время как печеночные звездчатые клетки формируются в печени, гломерулярные мезангийные клетки формируются в glomerulus, почечные интерстициальные фибробласты формируются в почечной соединительной
35 ткани, пульмональные фибробласты формируются в легких, кардиальные фибробласты формируются в сердце и перитонеальные мезотелиальные клетки формируются в брюшной полости. Поэтому существуют некоторые различия в патогенезе и терапевтических целях для фиброзов разных органов или тканей.

[0005] Антифиброзное лекарственное средство под названием пирфенидон (PFD, 5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридон) было заявлено в патенте EP 1138329 A. Эксперименты
40 в показывают, что PFD способен предотвратить накопление ЕСМ, или даже обратить его вспять (почечный фиброз животных, пульмональный фиброз и клинические испытания на пациентах со специфическим пульмональным фиброзом).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

45 [0006] Заявляются новые химические соединения или фармацевтические лекарственные препараты, которые могут быть более эффективными для профилактики или лечения фиброза тканей человека или животных. Заявляются химические соединения с формулой (I), приведенной ниже:



10 или стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или их продукт, где каждый V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , A, B, X и Y определены в настоящей заявке.

[0007] В некоторых реализациях, V_1 представляет собой N или CR^1 , V_2 представляет собой N или CR^2 , V_3 представляет собой N или CR^3 , и V_4 представляет собой N или CR^4 , где по меньшей мере один из V_1 , V_2 , V_3 и V_4 представляет собой N;

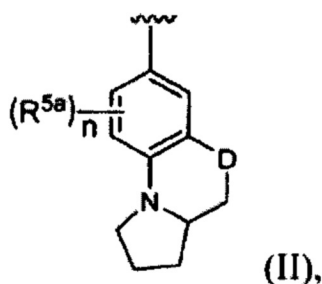
X представляет собой связь, NR^5 , O, S, C_{1-10} алкилен, C_{2-10} алкенилен, C_{2-10} алкинилен, $-R^6-C(=Y)-$, $-R^6-C(=Y)-O-$, $-R^6-C(=Y)-N(R^5)-$, $-R^6-S(=O)_t-$, $-R^6-S(=O)_t-N(R^7)-$, или $-R^6-Y-$, где каждый t представляет собой 1 или 2;

Y представляет собой O или S;

A представляет собой гетероциклический, карбоциклический, сплавленный бициклический, сплавленный гетеробициклический, спиро бициклический, спиро гетеробициклический, арилен или гетероарил;

В представляет собой алкокси, гидрокси-замещенный алкокси, $-NR^7R^{7a}$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_t$, $R^7S(=O)_t$, $R^7-S(=O)_tN(R^{7a})-$, C_{4-12} карбоциклический, C_{4-12} циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил, сплавленный бициклический, сплавленный гетеробициклический, спиро бициклический, или спиро гетеробициклический;

или A, X и B вместе, формирующие группу с формулой (II):



40 где D представляет собой NR^5 , O, S, или CR^7R^{7a} ;

R^1 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_t$, $R^7S(=O)_t$, $-R^7S(=O)_tN(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N$ -алкил, $R^7S(=O)_t$ -алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкил, $R^{7a}R^7N$ -алкокси, $R^7S(=O)_t$ -алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкокси, алифатический, галогеналкил, алкокси, гидроалкокси, аминалкокси, гидрокси-замещенный аминоксид, галоалкокси,

амино-замещенный галоалкокси, алкиламиногалоалкокси, гидроксизамещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, циклоалкилокси, арилалкокси, арилалкиламино, гетероарилалкокси, гетероарилалкиламино, гетероциклилалкиламино, циклоалкиламино, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, карбоциклилалкиламино, гетероциклил(гидроксиалкокси), карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси), арилоксиалкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкокси, гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклилокси, азидоалкокси, сплавленный бициклил, сплавленный гетеробициклил, сплавленный бициклил алифатический, сплавленный гетеробициклил алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиамино, сплавленный гетеробициклиамино, сплавленный бициклиалкокси, сплавленный гетеробициклиалкокси, сплавленный бициклиалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)O-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, сплавленный бициклиламино-C(=O)-, сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси, спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси, спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)O-, спиро гетеробициклил-C(=O)-, спиро гетеробициклил-C(=O)O-, спиро бициклиламино-C(=O)-, спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, гетероциклил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил алифатический, циклоалкил алифатический, арил алифатический, гетероарил алифатический, арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)-, -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-, -(R⁷)N-S(=O)_t, -OS(=O)_t, или -OS(=O)_tN(R⁷)-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- дополнительно замещен одним или более F, Cl, Br, I, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси или циано;

R² представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)_t-, R⁷S(=O)_t-, R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)_t-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)_t-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, алифатический, галоалкил, алкокси, гидроксид, алкокси, гидроксид, гидроксидзамещенный аминоалкокси, галоалкокси, аминозамещенный галоалкокси, алкиламиногалоалкокси, гидроксидзамещенный

галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, арилалкокси, арилалкиламино,
 гетероарилалкокси, гетероарилалкиламино, гетероциклилалкиламино, циклоалкокси,
 циклоалкиламино, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, карбоциклилалкиламино,
 гетероциклил(гидроксиалкокси), карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси),
 5 арилоксиалкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкокси,
 гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклилокси, азидоалкокси,
 сплавленный бициклил, сплавленный гетеробициклил, сплавленный бициклил
 алифатический, сплавленный гетеробициклил алифатический, сплавленный бициклокси,
 сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный
 10 гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный
 гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный
 гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный
 гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный
 гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил-C(=O)-, сплавленный бициклил-
 15 C(=O)O-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-,
 сплавленный бициклиламино-C(=O)-, сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-,
 сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро
 бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил
 алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино,
 20 спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси,
 спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро
 бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси,
 спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)
 O-, спиро гетеробициклил-C(=O)-, спиро гетеробициклил-C(=O)O-, спиро бициклиламино-
 25 C(=O)-, спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро
 гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, гетероциклил, циклоалкил, арил, C₁₋₄гетероарил,
 гетероциклил алифатический, циклоалкил алифатический, арил алифатический,
 гетероарил алифатический, арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-,
 30 гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G
 представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)N(R⁷)-, -OC
 (=O)-, -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-, -(R⁷)N-S(=O)_t, -OS(=O)_t, или -OS(=O)_tN(R⁷)-; каждый t
 35 представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или
 4;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, R⁷R^{7a}N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC
 (=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)_t, R⁷S(=O)_t,
 40 R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)_t-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси,
 R⁷S(=O)_t-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, алифатический, C₂₋₁₀ галоалкил, арил-C₂₋₁₀
 алкокси, гетероарил-C₃₋₁₀ алкокси, циклоалкил-C₂₋₁₀ алкокси, сплавленный бициклил-C<sub>2-
 10</sub> алкокси, C₁₋₄ гетероарил, замещенный арил, гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил
 45 алифатический, циклоалкил алифатический, C₁₋₄ гетероарил алифатический, замещенный
 арил C₃₋₁₀ алкил, гетероциклилалкил, алкокси, гидроксиалкокси, аиноалкокси,
 гидрокси-замещенный аминоксокси, галоалкокси, аминоксокси-замещенный галоалкокси,
 алкиламиногалкокси, гидрокси-замещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси,

алкоксиалкокси, арил- C_{2-10} алкокси, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, гетероциклил(гидроксиалкокси), карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси), арилоксиалкокси, ариламиноалкокси, арилокси, гетероарилоксиалкокси, гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклиокси, циклоалкилокси, азидоалкокси, сплавленный бициклил, сплавленный гееробициклил, сплавленный бициклил алифатический, сплавленный гетеробициклил алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил- $C(=O)-$, сплавленный бициклил- $C(=O)O-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)O-$, сплавленный бициклиламино- $C(=O)-$, сплавленный гетеробициклиламино- $C(=O)-$, сплавленный бициклил- $C(=O)N(R^7)-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)-$, спиро бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси, спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси, спиро гетеробициклилаиноалкокси, спиро бициклил- $C(=O)-$, спиро бициклил- $C(=O)O-$, спиро гетеробициклил- $C(=O)-$, спиро гетеробициклил- $C(=O)O-$, спиро бициклиламино- $C(=O)-$, спиро гетеробициклиламино- $C(=O)-$, спиро бициклил- $C(=O)N(R^7)-$, спиро гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)-$, арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, или циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)N(R^7)-$, $-OC(=O)N(R^7)-$, $-OC(=O)-$, $-N(R^7)C(=O)N(R^7)-$, $-(R^7)N-S(=O)_t$, $-OS(=O)_t$, или $-OS(=O)_tN(R^7)-$; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой H, F, I, циано, гидрокси, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_t-$, $R^7S(=O)_t-$, $R^7S(=O)_tN(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N$ -алкил, $R^7S(=O)_t$ -алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкил, $R^{7a}R^7N$ -алкокси, $R^7S(=O)_t$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкокси, алифатический, галоалкил, C_{2-10} алкокси, гидроксиалкокси, аминоалкокси, гидрокси-замещенный аминоалкокси, галоалкокси, амино-замещенный галоалкокси, алкиламиногалоалкокси, гидрокси-замещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, C_{3-5} циклоалкилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероарилалкиламино, гетероциклилалкиламино, C_{7-10} циклоалкокси, циклоалкиамино, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, карбоциклилалкиламино, гетероциклил(гидроксиалкокси), карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси), арилоксиалкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкокси, гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклиокси, азидоалкокси, сплавленный бициклил, сплавленный гетеробициклил, сплавленный бициклил алифатический, сплавленный гетеробициклил алифатический,

сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)O, сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, сплавленный бициклиламино-C(=O)-, сплавленный гетеробицилиламино-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси, спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклилминоалкокси, спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)O, спиро гетеробициклил-C(=O)-, спиро гетеробициклил-C(=O)O-, спиро бициклиламино-C(=O)-, спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, гетероциклил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил алифатический, циклоалкил алифатический, арил C₂₋₁₀ алифатический, гетероарил алифатический, арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)-, -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-, -(R⁷)N-S(=O)_t, -OS(=O)_t, или -OS(=O)_tN(R⁷)-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R⁵ представляет собой независимо H, R⁷R^{7a}NC(=O)-, R⁷OC(=O)-, R⁷C(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)-, R⁷OS(=O)-, R⁷S(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)₂-, R⁷OS(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, алифатический, галоалифатический, гидроксиалифатический, аминоалифатический, алкоксиалифатический, алкиламиноалифатический, алкилтиоалифатический, ариалифатический, гетероалифатический, гетероциклилалифатический, циклоалкилалифатический, арилоксиалифатический, гетероциклилоксиалифатический, циклоалкилоксиалифатический, ариламиноалифатический, гетероциклиламиноалифатический, циклоалкиламиноалифатический, арил, гетероарил, гетероциклил или карбоциклил;

каждый R^{5a} представляет собой независимо H, гидрокси, амино, F, Cl, Br, I, циано, оксо (=O), R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, арил, гетероарил, алкокси, алкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, меркапто, нитро, аралкил, ариламино, гетероариламино, арилалкиламино, гетероарилалкиламино, гетероарил окси, гетероарилалкил, арилалкокси, гетероарил алкокси, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино или арилокси;

каждый R^6 представляет собой независимо связь, C_{1-10} алкилен, C_{2-10} алкенилен или C_{2-10} алкинилен; и

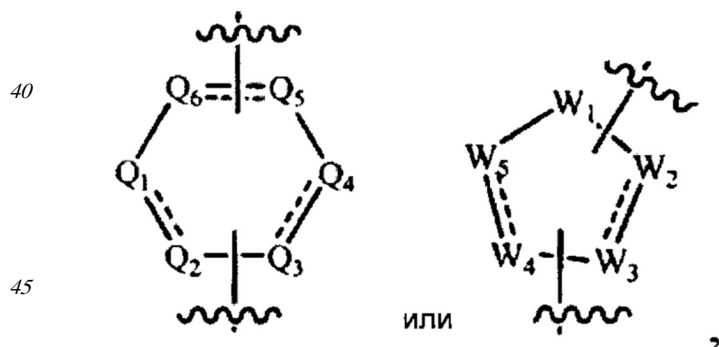
каждый R^7 и R^{7a} представляет собой независимо Н, алифатический, галоалифатический, гидроксалифатический, аминоалифатический, алкоксиалифатический, алкиламиноалифатический, алкилтиоалифатический, арилатифатический, гетероариллатифатический, гетероциклилатифатический, циклоалкилатифатический, арилоксиалифатический, гетероциклоксиалифатический, циклоалкилоксиалифатический, ариламиноалифатический, гетероциклиламиноалифатический, циклоалкиламиноалифатический, арил, гетероарил, гетероцикл или карбоцикл; при условии, что R^7 и R^{7a} связаны с тем же самым атомом азота, R^7 и R^{7a} , вместе с атомом азота связаны с, дополнительно создавая замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо, или замещенное или незамещенное спиро бицикличное или сплавленное бициклическое кольцо;

где каждый из NR^5 , $-R^6-C(=Y)-$, $-R^6-C(=Y)-O-$, $-R^6-C(=Y)-N(R^5)-$, $-R^6-S(=O)_t-$, $-R^6-S(=O)_t-N(R^7)-$, $-R^6-Y-$, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_t$, $R^7S(=O)_t$, $R^7S(=O)_tN(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N$ -алкил, $R^7S(=O)_t$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)$ -алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкокси, $R^7R^{7a}NC(=O)-$, $R^7OC(=O)-$, $R^7C(=O)-$, $R^7R^{7a}NS(=O)-$, $R^7OS(=O)-$, $R^7S(=O)-$, $R^7R^{7a}NS(=O)_2-$, $R^7OS(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^{7a}R^7N$ -алифатический, арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, гетероцикл- $(CH_2)_p-O-(CH_2)_m-$, циклоалкил- $(CH_2)_p-C-(CH_2)_m-$, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкил- $C(=O)-$, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$, C_{1-6} алкил- $S(=O)-$, C_{1-6} алкил- $S(=O)_2-$, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)-$, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)_2-$, карбокси C_{1-6} алкокси, галоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкокси, гетероциклилалкиламино, гетероциклиламино, циклоалкил, циклоалкил алифатический, циклоалкиламино, циклоалкилокси алифатический, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкиламино, карбоциклилал алифатический, аралкил, арилоксиалкил, гетероарилоксиалифатический, алифатический, алкокси, гидроксаликокси, аминоалкокси, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкокси, гидрокс-замещенный аминоалкокси, галоалкокси, амино-замещенный галоалкокси, алкиламиногалоалкокси, гидрокс-замещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, арилалкокси, арилалкиламино, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, гетероциклил(гидроалкокси), карбоциклил(гидроалкокси), арил(гидроксаликокси), арилоксиалкокси, гетероарилоксиалкокси, арилокси, ариламино, гетероциклоксиалкокси, карбоциклоксиалкокси, циклоалкилокси, азидоалкокси, сплавленный бицикл, сплавленный гетеробицикл, сплавленный бицикл алифатический, сплавленный гетеробицикл алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил- $C(=O)-$, сплавленный бициклил-

$C(=O)O-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)O-$,
 сплавленный бициклиламино- $C(=O)-$, сплавленный гетеробициклиламино- $C(=O)-$,
 сплавленный бициклил- $C(=O)N(R^7)-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)-$, спиро
 бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил
 алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино,
 спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси,
 спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро
 бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси,
 спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил- $C(=O)-$, спиро бициклил- $C(=O)$
 $O-$, спиро гетеробициклил- $C(=O)-$, спиро гетеробициклил- $C(=O)O-$, спиро бициклиламино-
 $C(=O)-$, спиро гетеробициклиламино- $C(=O)-$, спиро бициклил- $C(=O)N(R^7)-$, спиро
 гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)-$, арил, гетероарил, арилатифатический,
 гетероарилатифатический, гетероарилокси, гетероариламино, гетероарилалкокси,
 гетероарилалкиламино, галоалифатический, гидроксиалифатический,
 аминоалифатический, алкоксиалифатический, алкиламиноалифатический,
 алкилтиоалифатический, циклоалкил, гетероциклилалифатический,
 арилоксиалифатический, гетероциклилоксиалифатический,
 циклоалкилоксиалифатический, ариламиноалифатический,
 гетероциклиламиноалифатический, циклоалкиламиноалифатический, гетероциклил,
 карбоциклил, гетероциклилепе, карбоциклилен, сплавленный бициклилен, сплавленный
 гетеробициклилен, спиро бициклилен, спиро гетеробициклилен, арилен и гетероарилен
 представляет собой незамещенный или замещенный как минимум одним заместителем,
 где заместитель представляет собой галоалкил, оксо ($=O$), гидрокси, амино, F, Cl, Br, I,
 циано, C_{1-10} алкокси, C_{1-10} алкиламино, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10}
 алкинил, меркапто, нитро, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил, C_{6-10}
 арилокси, карбокси, гидрокси-замещенный C_{1-6} алкокси, гидрокси-замещенный C_{1-6}
 алкил- $C(=O)-$, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$, C_{1-6} алкил-S($=O$)-, C_{1-6} алкил-S($=O$) $_2-$, гидрокси-
 замещенный C_{1-6} алкил-S($=O$)-, гидрокси-замещенный C_{1-6} алкил-S($=O$) $_2-$, или карбокси
 C_{1-6} алкокси.

[0008] В некоторых реализациях А представляет собой C_{2-10} гетероциклилен, C_{3-10}
 карбоциклилен, C_{5-12} сплавленный бициклилен, C_{5-12} сплавленный гетеробициклилен,
 C_{5-12} спиро бициклилен, C_{5-12} спиро гетеробициклилен, C_{6-10} арилен, или C_{1-9}
 гетероарилен.

[0009] В некоторых реализациях А представляет собой



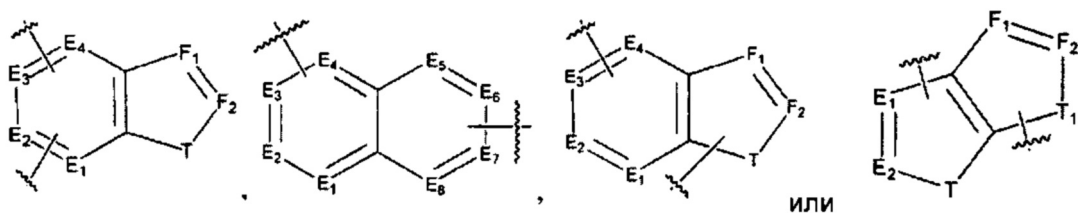
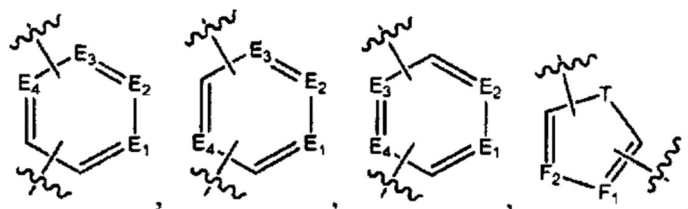
где каждый Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 и Q_6 представляет собой независимо N, NR^5 , O, S, CR^7R

или CR₈, и как минимум четыре из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ и Q₆ являются N или NR⁵;

W₁ представляет собой NR³, O, S, или CR⁷R; каждый W₂, W₃, W₄ и W₅ представляет собой независимо N, NR⁵, O, S, CR⁷R^{7a}, или CR₈; и как минимум четыре из W₁, W₂, W₃, W₄ и W₅ являются N или NR⁵; и

каждый R₈ представляет собой независимо H, гидрокси, amino, F, Cl, Br, I, циано, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, арил, гетероарил, алкокси, алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, меркапто, нитро, аралкил, ариламино, гетероариламино, арилалкиламино, гетероарилалкиламино, гетероарилокси, гетероарилалкил, арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероциклокси, гетероциклилалкокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино или арилокси.

[0010] В некоторых реализациях А представляет собой

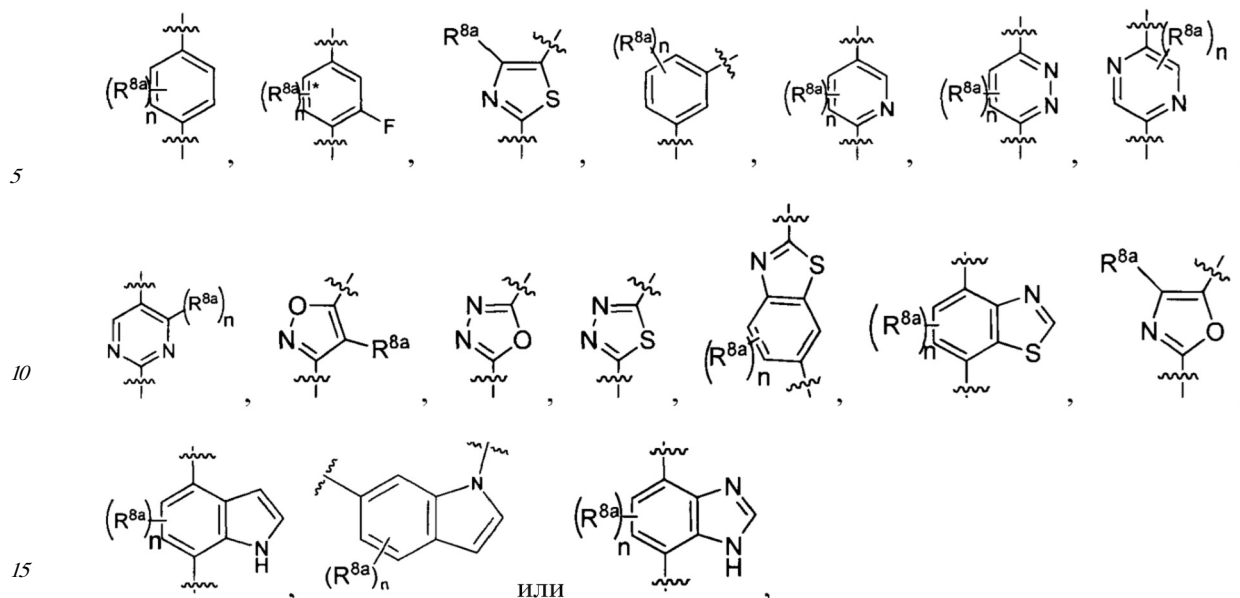


где каждый E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, E₇, E₈, F₁ и F₂ представляет собой независимо N или CR⁹;

каждый T и T₁ представляет собой независимо NR⁵, O, S или CR⁹R^{9a}; и

каждый R⁹ и R^{9a} представляет собой независимо H, гидрокси, amino, F, Cl, Br, I, циано, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉гетероарил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₂₋₁₀ гетероцикл, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкил, C₆₋₁₀ ариламино, C₁₋₉ гетероариламино, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклокси, C₂₋₁₀ гетероцикл-алкил, C₂₋₁₀ гетероциклиламино, C₂₋₁₀ гетероцикл-алкиламино, или C₆₋₁₀ арилокси.

[0011] В других реализациях А представляет собой



где каждый n представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, циано, нитро, меркапто, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилтио, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил.

[0012] В некоторых реализациях В представляет собой C_{1-6} алкокси, гидроксид-замещенный C_{1-6} алкокси, $-NR^7R^{7a}$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2$, C_{4-12} карбоцикл, C_{4-12} циклоалкил, C_{2-10} гетероцикл, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{5-12} сплавленный бицикл, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл, C_{5-12} спиро бицикл, или C_{5-12} спиро гетеробицикл.

[0013] В некоторых реализациях R^1 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} алкокси, C_{1-12} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, гидроксид-замещенный C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-12} галоалкокси, амино-замещенный C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -галоалкокси, гидроксид-замещенный C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероцикл (C_{1-6} гидроксиалкокси), C_{3-10} карбоцикл (C_{1-6} гидроксиалкокси), C_{6-10} арил (C_{1-6}

гидроксипалкокси), C₆₋₁₀ арилокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарил окси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклокси, C₁₋₆ азидоалкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(-O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикпил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро бициклокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-1 или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₁₂ алкокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксид, C_{1-6} аминоалкокси, гидроксид-замещенный C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, амино-замещенный C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -галоалкокси, гидроксид-замещенный C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероцикл(C_{1-6} гидроксид), C_{3-10} карбоцикл(C_{1-6} гидроксид), C_{6-10} арил(C_{1-6} гидроксид), C_{6-10} арилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклокси, C_{1-6} азидоалкокси, C_{5-12} сплавленный бицикл, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл, C_{5-12} сплавленный бицикл- C_{1-6} -алифатический, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл- C_{1-6} -алифатический, C_{5-12} сплавленный бициклокси, C_{5-12} сплавленный гетеробициклокси, C_{5-12} сплавленный бициклиламино, C_{5-12} сплавленный гетеробициклиламино, C_{5-12} сплавленный бицикл- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} сплавленный бицикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{5-12} сплавленный бициклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} сплавленный гетеробициклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} сплавленный бициклиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} сплавленный бицикл- $C(=O)-$, C_{5-12} сплавленный бицикл- $C(=O)O-$, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл- $C(=O)-$, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл- $C(=O)O-$, C_{5-12} сплавленный бициклиламино- $C(=O)-$, C_{5-12} сплавленный гетеробициклиламино- $C(=O)-$, C_{5-12} сплавленный бицикл- $C(=O)N(R^7)-$, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл- $C(=O)N(R^7)-$, C_{5-12} спиро бицикл, C_{5-12} спиро гетеробицикл, C_{5-12} спиро бицикл- C_{1-6} -алифатический, C_{5-12} спиро гетеробицикл- C_{1-6} -алифатический, C_{5-12} спиро бициклокси, C_{5-12} спиро гетеробициклокси, C_{5-12} спиро бициклиламино, C_{5-12} спиро гетеробициклиламино, C_{5-12} спиро бицикл- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробицикл- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро бицикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{5-12} спиро гетеробицикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{5-12} спиро бициклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробициклокси- C_{5-12} -алкокси, C_{5-12} спиро бициклиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробициклиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро бицикл- $C(=O)-$, C_{5-12} спиро бицикл- $C(=O)O-$, C_{5-12} спиро гетеробицикл- $C(=O)-$, C_{5-12} спиро гетеробицикл- $C(=O)O-$, C_{5-12}

12 спиро бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₄ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алифатический, C₂₋₁₀ галоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₂₋₁₀-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₃₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₂₋₁₀-алкокси, C₅₋₁₀ сплавленный бициклил-C₂₋₁₀-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₁₋₄ гетероарил, замещенный C₆₋₁₀ арил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₄ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, замещенный C₆₋₁₀ арил-C₃₋₆-алкил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоксиды, гидроксиды-замещенный C₁₋₆ аминоксиды, C₁₋₆ галоалкокси, аминоксиды-замещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-галоалкокси, гидроксиды-замещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₂₋₁₀-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₃₋₁₀ карбоциклил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арилокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ ариламино-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₁₋₆ азидоалкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂

сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ спиро бициклил, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро бициклокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)NR⁷-, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; и

R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)-, R⁷S(=O)-, R⁷S(=O)N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алифатический, C₂₋₁₀ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₁₂ аминоалкокси, гидроксизамещенный C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, аминозамещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-галоалкокси, гидроксизамещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₅ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкиламино, C₇₋₁₀ циклоалкилокси, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₃₋₁₀ карбоциклил-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклил-C₁₋₆-алкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₃₋₁₀ карбоциклил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арилокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, C₁₋₆ азидоалкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный

бициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный
 бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂
 сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный
 5 гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂
 сплавленный гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный
 бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси,
 C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂
 10 сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂
 сплавленный бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-,
 C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)
 NR⁷-, C₅₋₁₂ спиро бициклил, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил, C₅₋₁₂ спиро
 15 бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂
 спиро бициклокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино, C₅₋₁₂
 спиро гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро
 гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро
 20 гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро
 гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро
 гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-
 C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂
 25 12 спиро бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро
 бициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₂₋₁₀ гетероциклил,
 C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический,
 C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₂₋₆-алифатический, C₁₋₉
 30 гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-
 (CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-,
 где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)
 NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является
 35 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4.

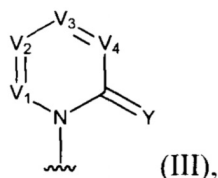
[0014] В некоторых реализациях каждый R⁵ представляет собой независимо H,
 R⁷R^{7a}NC(=O)-, R⁷OC(=O)-, R⁷C(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)-, R⁷OS(=O)-, R⁷S(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)₂-,
 40 R⁷OS(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалифатический, C₁₋₆
 гидроксиалифатический, C₁₋₆ аминоалифатический, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алифатический,
 C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкилтио-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀
 арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀
 гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₁₂-алифатический, C₆₋₁₀
 45 арилокси-C₁₋₁₂-алифатический, C₂₋₁₀ гетероциклилокси-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀
 циклоалкилокси-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ ариламино-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀
 гетероциклиламино-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкиламино-C₁₋₆-алифатический,

C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₃₋₁₀ карбоциклил.

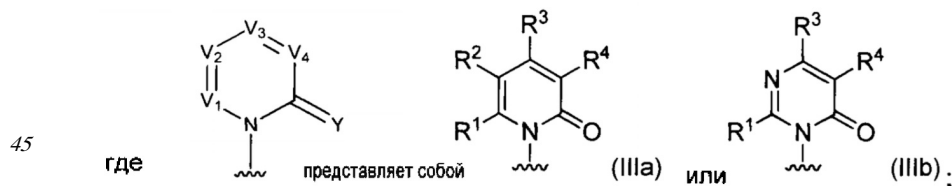
[0015] В некоторых реализациях каждый R^{5a} представляет собой независимо H, гидроксид, амина, F, Cl, Br, I, циано, оксо (-O), R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a},
 5 -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-,
 R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆
 алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀
 10 арил, C₁₋₉ гетероарил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₂₋₁₀
 гетероциклил, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкил, C₆₋₁₀ ариламино, C₁₋₉
 гетероариламино, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉
 гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉
 15 гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋
 10 гетероциклиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкиламино или C₆₋₁₀ арилокси.

[0016] В некоторых реализациях каждый R⁷ и R^{7a} представляет собой независимо H, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалифатический, C₁₋₆ гидроксиалифатический, C₁₋₆
 20 аминоалифатический, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆
 алкиламино-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкилтио-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀
 арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀
 гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀
 25 арилокси-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀ гетероциклилокси-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀
 циклоалкилокси-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ ариламино-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀
 гетероциклиламино-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкиламино-C₁₋₆-алифатический,
 C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₃₋₁₀ карбоциклил; с оговоркой,
 30 что там, где R⁷ и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом водорода, R⁷ и R^{7a}, вместе с
 атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное
 или незамещенное 3...8-звенное кольцо, или замещенное или незамещенное C₅₋₁₂ спиро
 бициклическое или C₅₋₁₂ сплавненное бициклическое кольцо.

[0017] В некоторых реализациях N, V₁, V₂, V₃, V₄ и C(=Y) формулы (I) определяют
 35 группу с формулой (III):



40



45

каждый R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a},
 -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a},

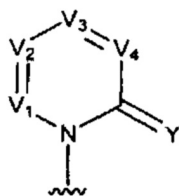
$R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, и C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарил окси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^3 представляет собой H, F, Cl, I, циано, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{2-6} галоалкил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алкокси, C_{1-9}

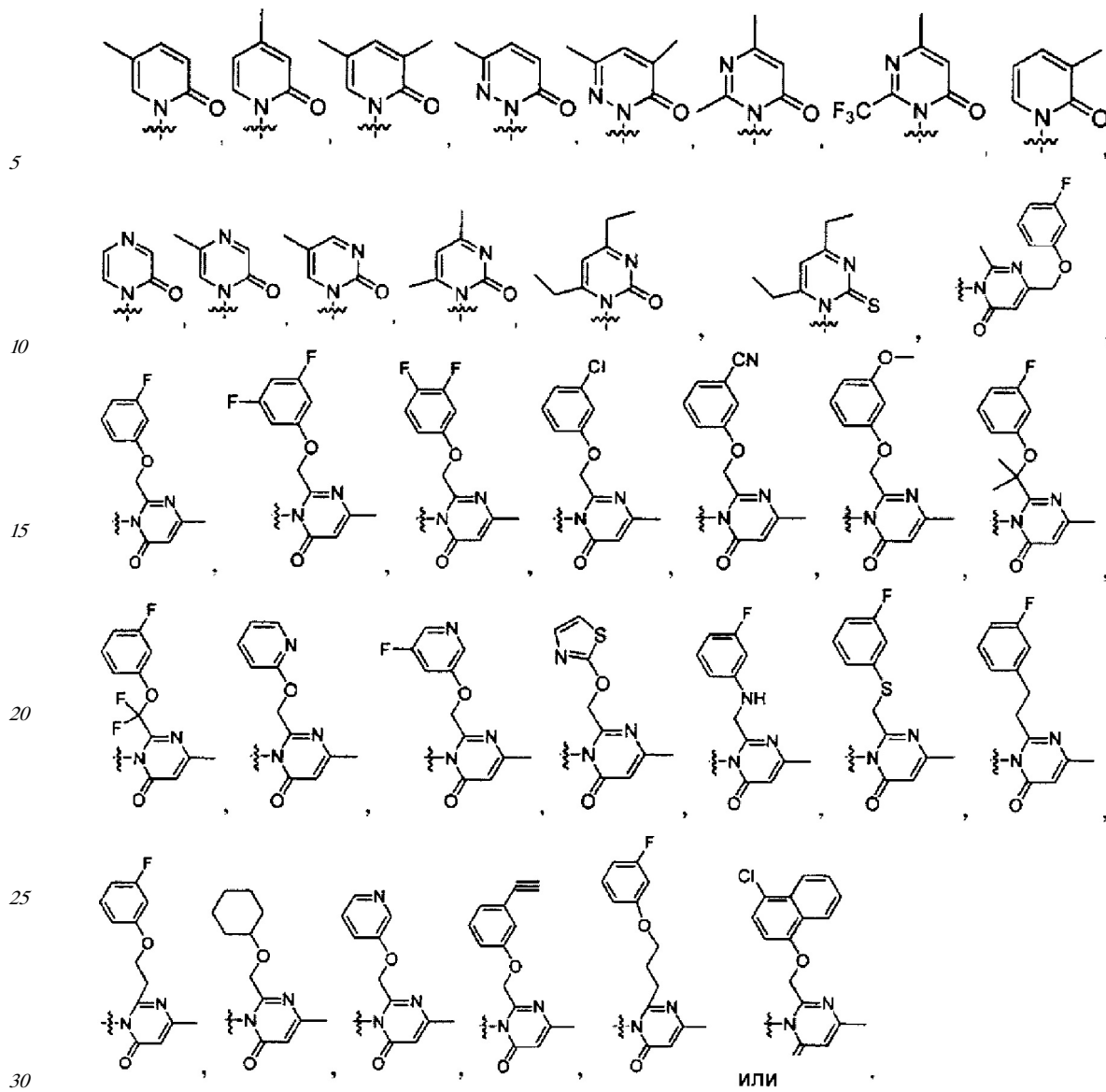
гетероарил-С₃₋₆-алкокси, С₁₋₉ гетероарилокси-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₁₀
 циклоалкил-С₂₋₆-алкокси, С₂₋₁₀ гетероциклил, С₃₋₁₀ циклоалкил, С₂₋₁₀
 гетероциклил-С₁₋₆-алифатический, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆-алифатический, С₁₋₄ гетероарил,
 5 замещенный С₆₋₁₀ арил, С₁₋₄ гетероарил-С₁₋₆-алифатический, замещенный С₆₋₁₀
 арил-С₃₋₆-алкил, С₂₋₁₀ гетероциклил-С₁₋₆-алкил, С₁₋₆ алкокси, С₁₋₆ гидроксиалкокси,
 С₁₋₆ аминоалкокси, С₁₋₆ галоалкокси, С₁₋₆ алкиламино-С₁₋₆-галоалкокси, С₁₋₆
 алкиламино-С₁₋₆-алкокси, С₁₋₆ алкокси-С₁₋₆-алкокси, С₆₋₁₀ арил-С₂₋₁₀-алкокси, С₂₋₁₀
 10 гетероциклил-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₁₀ карбоциклил-С₁₋₆-алкокси, С₂₋₁₀ гетероциклиокси,
 С₃₋₁₀ циклоалкилокси, С₆₋₁₀ арил-(СН₂)_р-G-(СН₂)_м-, С₁₋₉ гетероарил-(СН₂)_р-G-(СН₂)_м-,
 С₂₋₁₀ гетероциклил-(СН₂)_р-G-(СН₂)_м-, или С₃₋₁₀ циклоалкил-(СН₂)_р-G-(СН₂)_м-, где
 каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-,
 15 -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1
 или 2; каждый р и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; и
 каждый R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC
 (=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-
 20 S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-С₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-С₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-
 С₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-С₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-С₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-С₁₋₆ алкокси,
 С₁₋₆ алифатический, С₁₋₆ галоалкил, С₂₋₁₀ алкокси, С₁₋₆ гидроксиалкокси, С₁₋₆
 аминоалкокси, С₁₋₆ галоалкокси, С₁₋₆ алкиламино-С₁₋₆-алкокси, С₁₋₆
 25 алкокси-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₅ циклоалкилокси, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆-алкокси, С₁₋₉
 гетероарил-С₁₋₆-алкокси, С₁₋₉ гетероарилокси-С₁₋₆-алкокси, С₁₋₉
 гетероарил-С₁₋₆-алкиламино, С₂₋₁₀ гетероциклил-С₁₋₆-алкокси, С₂₋₁₀
 гетероциклил-С₁₋₆-алкиламино, С₃₋₁₀ циклоалкиламино, С₂₋₁₀ гетероциклил-С₁₋₆-алкокси,
 30 С₃₋₁₀ карбоциклил-С₁₋₆-алкокси, С₃₋₁₀ карбоциклил-С₁₋₆-алкиламино, С₆₋₁₀ арилокси,
 С₁₋₁₀ гетероарилокси, С₂₋₁₀ гетероциклил, С₃₋₁₀ циклоалкил, С₂₋₁₀
 гетероциклил-С₁₋₆-алифатический, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆-алифатический, С₆₋₁₀ арил,
 С₁₋₉ гетероарил, С₆₋₁₀ арил-С₂₋₆-алифатический, С₁₋₉ гетероарил-С₁₋₆-алифатический,
 35 С₆₋₁₀ арил-(СН₂)_р-G-(СН₂)_м-, С₁₋₉ гетероарил-(СН₂)_р-G-(СН₂)_м-, С₂₋₁₀ гетероциклил-
 (СН₂)_р-G-(СН₂)_м-, или С₃₋₁₀ циклоалкил-(СН₂)_р-G-(СН₂)_м-, где каждый G представляет
 собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-,
 -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый р и m
 40 представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4.

[0018] В некоторых реализациях

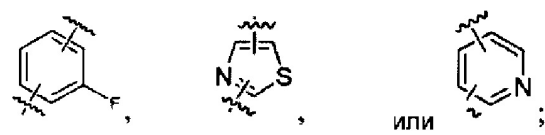


представляет собой

45



[0019] В некоторых реализациях А представляет собой:



Х представляет собой связь, NR⁵, O, S, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-C(=Y)-, -(CH₂)_m-C(=Y)-O-, -(CH₂)_m-C(=Y)-N(R⁵)-, -(CH₂)_m-S(=O)_t-, -(CH₂)_m-S(=O)_t-N(R⁷)-, -(CH₂)_m-Y-, -CH=CH-, или -C=C-, где каждый t является 1 или 2; каждый m является 0, 1, 2 или 3;

У представляет собой O;

В представляет собой -NR⁷R^{7a}, C₄₋₁₂ карбоцикллил, C₄₋₁₂ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероцикллил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикллил, C₅₋₁₂ спиро бицикллил, или C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил; где каждый из C₅₋₁₂ карбоцикллил, C₄₋₁₂ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероцикллил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикллил, C₅₋₁₂ спиро бицикллил и C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил представляет собой дополнительно замещенный на оксо (=O), гидроксид, амин, гало, циано, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил,

C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₂₋₁₀ гетероциклил, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арилокси, карбокси, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкокси, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)-, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, или карбокси C₁₋₆ алкокси;

R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоксокси, C₁₋₁₂ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропирил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R² представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоксокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₄ гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=

O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алифатический, C₂₋₆галоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₂₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₃₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₂₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероцикл, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₄ гетероарил, замещенный C₆₋₁₀ арил, C₁₋₄ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, замещенный C₆₋₁₀ арил-C₃₋₆-алкил, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоксокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₂₋₁₀-алкокси, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикл-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикл-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

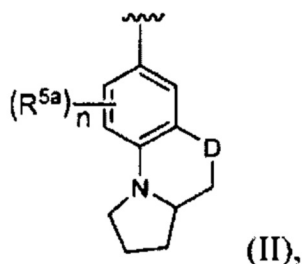
R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидрокси, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₄ галоалкил, C₂₋₁₀ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоксокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₅ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикл-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикл-C₁₋₆-алкиламино, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₁₀ гетероарил окси, C₂₋₁₀ гетероцикл, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₂₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикл-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m

представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^5 представляет собой независимо H, $R^7R^{7a}NC(=O)-$, $R^7OC(=O)-$, $R^7C(=O)-$,
 $R^7R^{7a}NS(=O)-$, $R^7OS(=O)-$, $R^7S(=O)-$, $R^7R^{7a}NS(=O)_2-$, $R^7OS(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, C_{1-3} алкил,
 5 C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} гидроксипалкил, C_{1-3} аминокалкил, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3}
 алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} алкилтио- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкил, C_{1-9}
 гетероарил- C_{1-3} -алкил, C_{2-10} гетероциклл- C_{1-3} -алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{6-10}
 арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклл или C_{3-10} карбоциклл; и

каждый R^7 и R^{7a} представляет собой независимо H, C_{1-6} алифатический, C_{1-6}
 галоалифатический, C_{1-6} гидроксалифатический, C_{1-6} аминокалифатический, C_{1-6}
 алкокси- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6}
 алкилтио- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9}
 15 гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{2-10} гетероциклл- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10}
 циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклл или
 C_{3-10} карбоциклл; с оговоркой, что там, где R^7 и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом
 водорода, R^7 и $R^{7a}R^{7a}$, вместе с атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно
 20 формируют замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо.

[0020] В некоторых реализациях А, Х и В с группой по формуле (II) представляют собой:



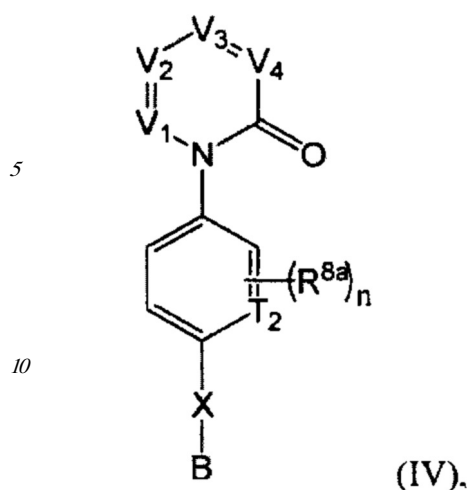
где D представляет собой O; n является 0, 1 или 2; и

каждый R^{5a} представляет собой независимо H, гидроксип, амино, F, Cl, Br, I, $R^{7a}R^7N-$,
 $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}R^{7a}R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)$
 35 OR^{7a} , $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, циано, нитро,
 меркапто, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилтио, C_{6-10} арил, или C_{1-9}
 гетероарил.

[0021] В некоторых реализациях формула (IV) представляет собой

40

45



15 где V представляет собой N или CR¹, V₂ представляет собой N или CR², V₃ представляет собой N или CR³, и V₄ представляет собой N или CR⁴, где как минимум один из V₁, V₂, V₃ и V₄ представляет собой N;

T₂ представляет собой N или CR¹⁰;

20 X представляет собой связь, NR⁵, O, S, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-Y-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -CH=CH-, или -C=C-, где каждый t представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

В представляет собой -NR⁷R^{7a}, C₄₋₁₂ карбоцикллил, C₄₋₁₂ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероцикллил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикллил, C₅₋₁₂ спиро бицикллил, или C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил; где каждый из C₄₋₁₂ карбоцикллил, C₄₋₁₂ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероцикллил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикллил, C₅₋₁₂ спиро бицикллил и C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил дополнительно замещен оксо (=O), гидроксид, амино, гало, циано, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₂₋₁₀ гетероцикллил, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арилокси, карбокси, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкокси, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)-, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, или карбокси C₁₋₆ алкокси;

40 R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₁₂ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₂₋₁₀ гетероцикллил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероцикллил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероцикллил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀

циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, или

5 C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-6}

10 гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, и C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропирил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N$ -, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, $R^7R^{7a}N$ -S(=O)₂-, $R^7S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$ -, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоксокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10}

20 арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10}

25 циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, или

30 C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R^3 представляет собой H, F, Cl, I, циано, $R^{7a}R^7N$ -, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, $R^7R^{7a}N$ -S(=O)₂-, $R^7S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$ -, $R^{7a}R^7N$ - C_{1-6} алкил, $R^7S(=O)$ - C_{1-6} алкил, $R^7R^{7a}N$ -C(=O)- C_{1-6} алкил, $R^{7a}R^7N$ - C_{1-6} алкокси, $R^7S(=O)$ - C_{1-6} алкокси, $R^7R^{7a}N$ -C(=O)- C_{1-6} алкокси, C_{1-6}

40 алифатический, C_{2-6} галоалкил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{3-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкил- C_{2-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-4} гетероарил, замещенный C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, замещенный C_{6-10} арил- C_{3-6} -алкил, C_{2-10}

45 гетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоксокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{2-10} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10}

карбоциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O,
 5 S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{2-10} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6}
 15 аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-5} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10}
 20 гетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{6-10} арилокси, C_{1-10} гетероарилокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил
 25 C_{1-9} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$,
 30 $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^5 представляет собой независимо H, $R^7R^{7a}NC(=O)-$, $R^7OC(=O)-$, $R^7C(=O)-$, $R^7R^{7a}NS(=O)-$, $R^7OS(=O)-$, $R^7S(=O)-$, $R^7R^{7a}NS(=O)_2-$, $R^7OS(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} алкилтио- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} -алкил, C_{1-9} гетероарил- C_{1-3} -алкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-3} -алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил или C_{3-10} карбоциклил;

каждый R^7 и R^{7a} представляет собой независимо H, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} -галоалифатический, C_{1-6} гидроксиалифатический, C_{1-6} аминоалифатический, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} алкилтио- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил или C_{3-10} карбоциклил; с оговоркой, что там, где R^7 и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом

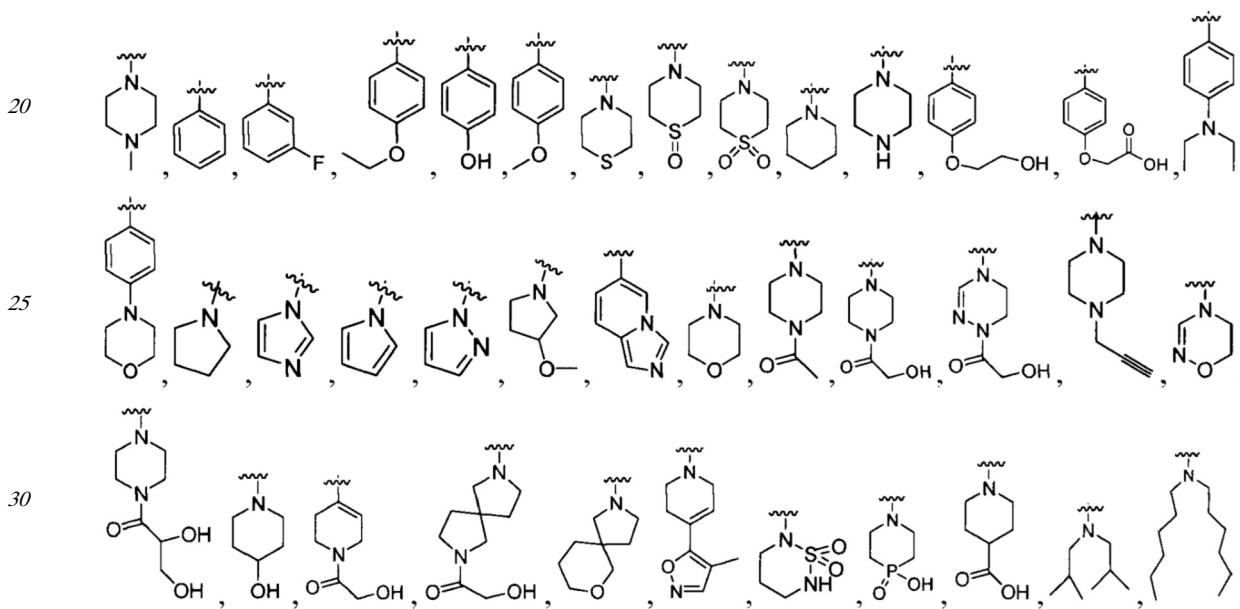
водорода, R^7 и R^{7a} , вместе с атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо;

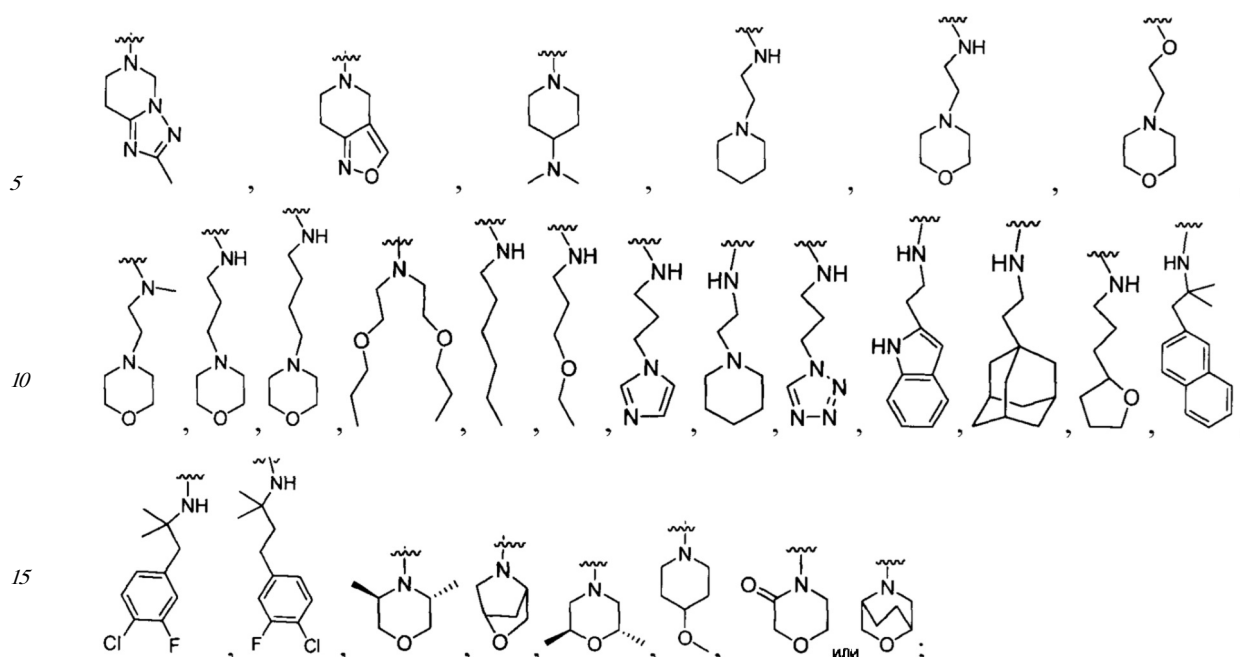
каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксигруппы, амино-, фтор-, хлор-, бром-, йод-, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH$ -, циано-, нитро-, меркапто-, C_{1-4} алкил-, трифторметил-, C_{1-4} алкокси-, C_{1-4} алкиламино-, C_{1-4} алкилтио-, C_{6-10} арил-, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил или C_{1-9} гетероарил;

n представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^{10} представляет собой независимо H, гидроксигруппы, амино-, фтор-, хлор-, бром-, йод-, циано-, нитро-, меркапто-, C_{1-4} алкил-, трифторметил-, C_{1-4} алкокси-, C_{1-4} алкиламино-, или C_{1-4} алкилтио-.

[0022] В некоторых реализациях В представляет собой $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$,





R^1 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2$ -, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2$ -, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH$ -, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, фенил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, (фтор-замещенный фенил)- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, тиазолил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, пиридил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, фенилэтил, циклогексил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, нафтил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, или морфолинил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH$ -, $-OC(=O)NH$ -, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH$ -, $-HN-S(=O)_t$ -, $-OS(=O)_t$ -, или $-OS(=O)_tNH$ -; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из фенил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, (фтор-замещенный фенил)- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, тиазолил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, пиридил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, фенилэтил, циклогексил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, нафтил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, и морфолинил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ - представляет собой дополнительно замещенный одним ии более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2$ -, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2$ -, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH$ -, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, фенил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, (фтор-замещенный фенил)- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, тиазолил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, пиридил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, фенилэтил, циклогексил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, нафтил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, или морфолинил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH$ -, $-OC(=O)NH$ -, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH$ -, $-HN-S(=O)_t$ -, $-OS(=O)_t$ -, или $-OS(=O)_tNH$ -; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R^3 представляет собой H, F, Cl, I, циано, гидрокси, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил,

-OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, фенил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-,
 5 (фтор-замещенный фенил)-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, тиазолил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или морфолинил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой
 10 независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, фенил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, (фтор-замещенный фенил)-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, тиазолил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или морфолинил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -FTN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t является 1 или 2; каждый p и m представляет собой
 15 независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

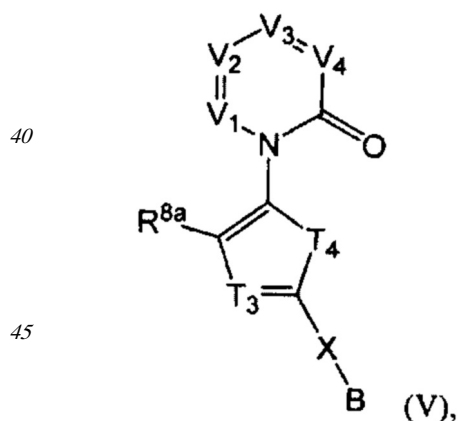
каждый R⁵ представляет собой независимо H, C₁₋₃ алкил, фенил, бензил, пиридил или морфолино метил;

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, циано, нитро, меркапто, C₁₋₄ алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилтио, C₆₋₁₀ арил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил или C₁₋₉ гетероарил;

n представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; и

каждый R¹⁰ представляет собой независимо H, гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, циано, нитро, меркапто, алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, или C₁₋₄ алкилтио.

[0023] В некоторых реализациях формула (V) представляет собой



где V_1 представляет собой N или CR^1 , V_2 представляет собой N или CR^2 , V_3 представляет собой N или CR^3 , и V_4 представляет собой N или CR^4 , где как минимум один из V_1 , V_2 , V_3 и V_4 представляет собой N;

5

T_2 представляет собой N или CR^{10} ;

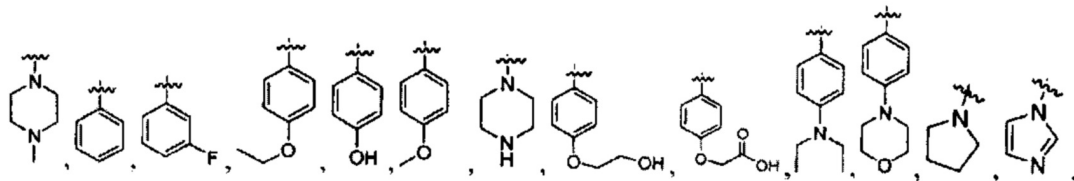
T_4 представляет собой NR^5 , O, S или CR^1R^1a ;

10

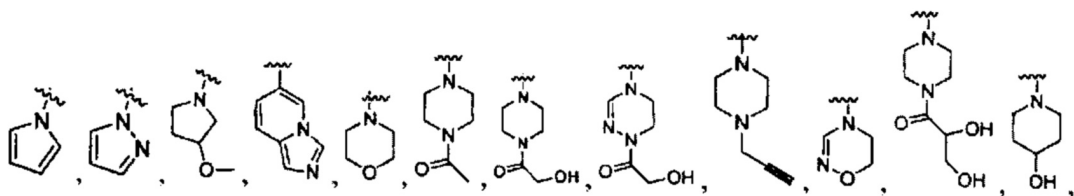
X представляет собой связь, NR^5 , O, S, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-Y-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-CH=CH-$, или $-C=C-$, где каждый t представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

V представляет собой $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$,

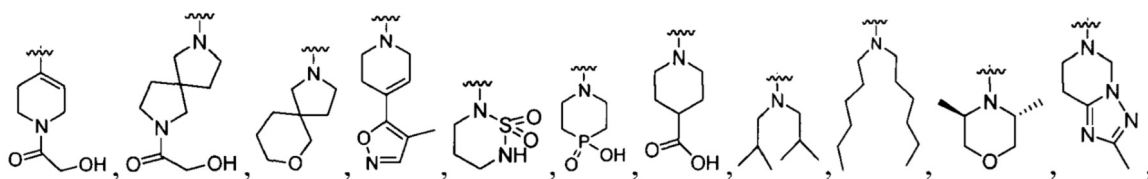
15



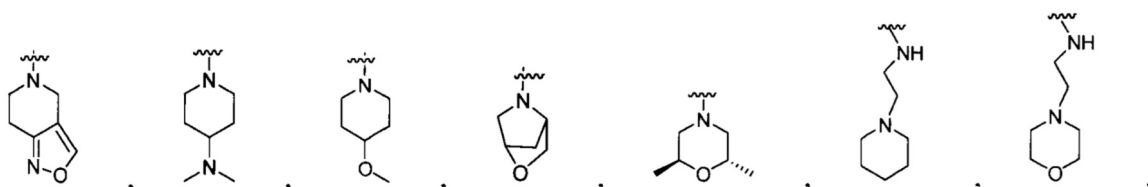
20



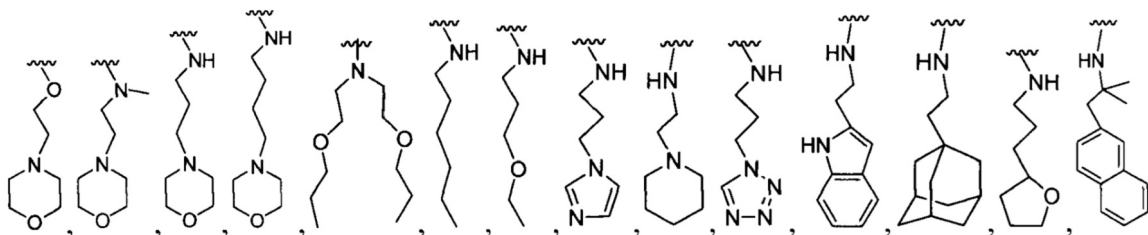
25



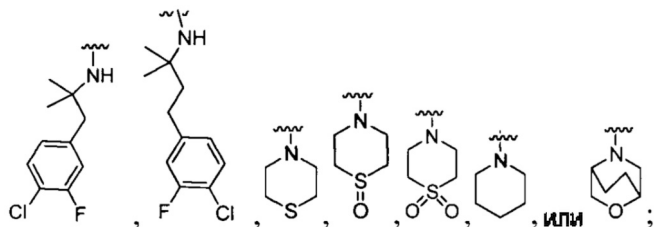
30



35



40



45

R^1 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксигруппы, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=$

$O)_2NH-$, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, или C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, или $C(=O)$; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; или где C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-$
 5 $(CH_2)_m-$ представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$
 10 алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2-$, алкил- $S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH-$, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, или C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, или $C(=O)$; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

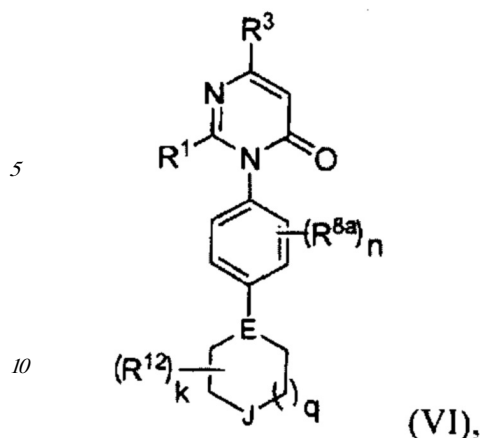
R^3 представляет собой H, F, Cl, I, циано, гидроксид, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$
 15 алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, алкил- $NH-S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH-$, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, или C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$,
 20 где G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, или $C(=O)$; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

R^4 представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$
 25 алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH-$, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, или C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, или $C(=O)$; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

30 каждый R^5 представляет собой независимо H, C_{1-4} алкил, фенил, бензил, пиридил или морфолино метил; и

каждый R^{8a} , R^{10} , R^{11} , и R^{11a} представляет собой независимо H, гидроксид, амина, F, Cl, Br, I, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил,
 35 $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH-$, циано, нитро, меркапто, C_{1-4} алкил, трифторметил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилтио, C_{6-10} арил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил или C_{1-9} гетероарил.

40 [0024] В некоторых реализациях формула (VI) представляет собой



где E представляет собой N или CR¹⁰;

J представляет собой O, S, S(=O), S(=O)₂, NR¹³ или CR¹⁴R^{14a};

k представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

q представляет собой 0, 1 или 2;

R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксигруппы, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₁₂ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикл-ил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- или -NHC(=O)NH-; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикл-ил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропирил, бутирил, метокси, этокси, или циано;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, гидроксигруппы, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикл-ил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- или -NHC(=O)NH-; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁵ представляет собой независимо H, R⁷R^{7a}NC(=O)-, R⁷OC(=O)-, R⁷C(=O)-, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃ алкиламино-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃ алкилтио-C₁₋₃-алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₃-алкил, C₂₋₁₀ гетероцикл-ил-C₁₋₃-алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃-алкил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероцикл-ил или C₃₋₁₀ карбоцикл-ил;

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксигруппы, амино, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, циано, нитро, меркапто, C₁₋₄ алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилтио, C₆₋₁₀ арил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил или C₁₋₉ гетероарил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый R представляет собой независимо H, гидроксигруппы, амино, F, Cl, Br, I, циано,

нитро, меркапто, алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, или C₁₋₄ алкилтио;

каждый R¹² представляет собой оксо (=O), гидроксид, амин, гало, циано, C₁₋₁₀ алкокси, C₁₋₁₀ алкиламино, C₁₋₁₀ алкилтио, C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероцикл, C₆₋₁₀ арилокси, карбокси, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкокси, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)-, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, или карбокси C₁₋₆ алкокси;

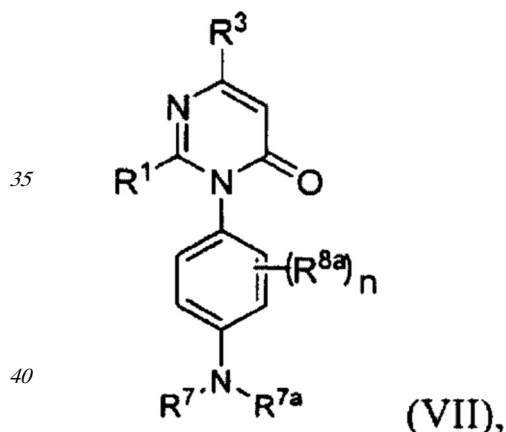
R¹³ представляет собой H, C₁₋₄ алкил, C₂₋₄ алкинил, C₁₋₄ алкокси, гидроксид-замещенный C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ карбоксиалкокси, C₁₋₄ алкилкарбонил или гидроксид-замещенный C₁₋₄ алкилкарбонил; и

каждый R¹⁴ и R^{14a} представляет собой независимо H, гидроксид, карбокси, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ алкиламино.

[0025] В некоторых реализациях формула R¹ представляет собой независимо H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, C₆₋₈ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- или C₄₋₆ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой NR⁵, O или S, каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; или где каждый из C₆₋₈ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- и C₄₋₆ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, метил, этил, пропил, этинил, пропирил, бутирил, метокси, или циано; и

R³ представляет собой независимо H, F, Cl, I, циано, гидроксид, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, C₆₋₈ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- или C₄₋₆ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O или S, каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3.

[0026] В некоторых реализациях формула (VI) представляет собой



где R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикл-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- или -NHC(=O)NH-; каждый p и m

представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой дополнительно замещенный

5

одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, циано, этинил, метокси, этокси, или пропинил;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, гидроксид, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- или -NHC(=O)NH-; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

10

каждый R⁵ представляет собой независимо H, R⁷R^{7a}NC(=O)-, R⁷OC(=O)-, R⁷C(=O)-, C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ галоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃ алкиламино-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃ алкилтио-C₁₋₃-алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₃-алкил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃-алкил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₃₋₁₀ карбоциклил;

15

каждый R представляет собой независимо H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалифатический, C₁₋₆ гидроксид алифатический, C₁₋₆ аминоалифатический, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкилтио-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₃₋₁₀ карбоциклил;

20

каждый R^{7a} представляет собой независимо C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалифатический, C₁₋₆ гидроксиалифатический, C₁₋₆ аминоалифатический, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкилтио-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₃₋₁₀ карбоциклил;

25

с оговоркой, что там, где R⁷ и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом водорода, R⁷ и R^{7a}, вместе с атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо;

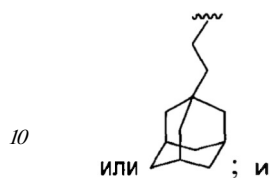
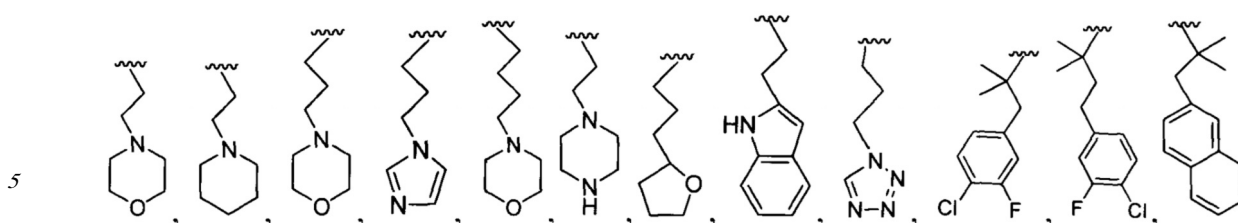
30

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксид, амин, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, циано, нитро, меркапто, C₁₋₄ алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилтио, C₆₋₁₀ арил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил или C₁₋₉ гетероарил; и

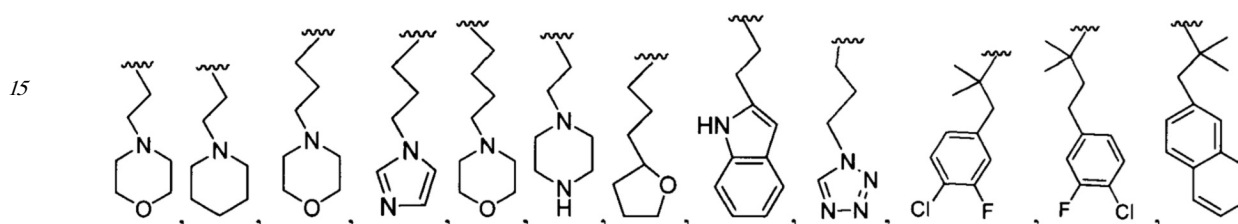
35

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

[0027] В некоторых реализациях каждый R⁷ представляет собой независимо H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₆-алкил,



каждый R^{7a} представляет собой независимо C₁₋₁₂ алкил, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₆-алкил,



[0028] Заявляются фармацевтические лекарственные препараты, содержащие заявляемое лекарственное средство, или стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, окись азота, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемую соль или их прототипное лекарственное средство, и дополнительный фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель, разбавитель, активатор, основу или их сочетание.

[0029] Заявляются также способы профилактики, сопровождения, лечения или снижения тяжести фиброзного заболевания ткани или органа пациента, заключающиеся в приеме фармацевтически эффективного количества заявляемого лекарственного препарата.

[0030] Заявляются способы профилактики, сопровождения, лечения или снижения тяжести фиброзного заболевания ткани или органа пациента, заключающиеся в приеме фармацевтически эффективного количества заявляемого химического соединения.

[0031] Заявляется также использование заявляемого химического соединения в производстве лекарственного средства для профилактики, сопровождения, лечения или снижения тяжести фиброзного заболевания ткани или органа пациента.

[0032] Заявляется использование заявляемого лекарственного препарата в производстве лекарственного средства для профилактики, сопровождения, лечения или снижения тяжести фиброзного заболевания ткани или органа пациента.

[0033] Заявляется также использование заявляемого химического соединения или лекарственного препарата для профилактики, сопровождения, лечения или снижения тяжести фиброзного заболевания ткани или органа человека или животного, заключающееся в приеме пациентом фармацевтически эффективного количества (а) заявляемого химического соединения или лекарственного препарата.

[0034] В некоторых реализациях фиброзное заболевание ткани или органа представляет собой почечный интерстициальный фиброз, клубочковый склероз, фиброз

печени, пульмональный фиброз, перитонеальный фиброз, миокардиальный фиброз, дерматофиброз, послеоперационные спайки, доброкачественную гипертрофию простаты, фиброз скелетных мышц, дерматосклероз, рассеянный склероз, панкреатический фиброз, цирроз печени, миосаркому, нейрофибромому, пульмональный интерстициальный фиброз, диабетическую нефропатию, болезнь Альцгеймера или васкулярный фиброз. В других реализациях послеоперационные спайки представляют собой заживляемые рубцы.

[0035] Заявляются также способы приготовления, способы сепарации и способы очистки химических веществ с химической формулой (I), (IV), (V), (VI) или (VII).

[0036] Предшествующее изложение представляет собой лишь реферат заявляемых позиций, не ограничивая суть заявки. Эти и другие аспекты, и реализации более подробно рассматриваются ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

[0037] Будут приведены подробные ссылки на конкретные реализации настоящей заявки, иллюстрируемые на примерах прилагаемыми структурами и формулами. Заявляемое изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут попасть в область настоящей заявки, что определяется пунктами формулы изобретения. Специалист обнаружит многие известные ему способы и материалы, сходные или эквивалентные заявляемым, которые могут быть использованы в заявляемых практических способах. Приведенное описание никоим образом не ограничивает способы и материалы. Настоящая заявка является приоритетной в случае отличия или противоречия настоящей заявке одной или более позиций упоминаемой литературы, патентов или аналогичных материалов, включая, но не ограничиваясь установленными терминами, правилами применения, рассмотренными технологиями или подобными моментами.

[0038] При отсутствии иных указаний в настоящей заявке приняты приведенные ниже определения. В настоящей заявке химические элементы приводятся согласно Периодической системе химических элементов, вариант CAS, и «Справочнику по химии и физике», 75-е издание, 1994. Кроме того, основы органической химии изложены Соррелом и соавторами в монографии «Органическая химия», издательство University Science Books, Sausalito: 1999, и Смитом с соавторами в монографии «Курс органической химии повышенной сложности Марша», издательство John Wiley & Sons, Inc., New York: 2007, на все упомянутые монографии имеются ссылки в настоящей заявке.

[0039] В настоящей заявке химические соединения могут быть дополнительно замещены одним или более заместителей, такими, как приведенные выше, или, например, относящимися к конкретным классам, подклассам и типам, приведенным в настоящей заявке. В дальнейшем изложении фраза «дополнительно замещенный» будет использоваться взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем, термин «замещенный», независимо от наличия термина «дополнительно», относится к замене одного или более водородных радикалов данной структуры радикалом заданного заместителя. В отсутствие иных указаний дополнительно замещенная группа может содержать заместитель на каждой замещаемой позиции группы. В случае замены более чем одной позиции данной структуры более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, на каждой позиции может находиться тот же самый или другой заместитель. Причем к заместителям относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, гидроксид, амино, гало, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкилтио, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, тиол, нитро, арилокси, гетероарилокси, оксо (O=), карбокси, гидроксид-замещенный алкокси, гидроксид-замещенный алкил-C(=

О)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные вещества.

[0040] Термин «алифатический» или «алифатическая группа» относится к прямой цепочке (т.е. неразветвленной) или разветвленной, замещенной или незамещенной углеводородной цепочке, полностью насыщенной или содержащей один или более элементов ненасыщения. В отсутствие иных указаний алифатическая группа содержит 1-20 атомов углерода. В некоторых реализациях алифатическая группа содержит 1-10 атомов углерода.

В других реализациях алифатическая группа содержит 1-8 атомов углерода. В других реализациях алифатическая группа содержит 1-6 атомов углерода. В других реализациях алифатическая группа содержит 1-4 атома углерода, и в других реализациях алифатическая группа содержит 1-3 атома углерод. Подходящая алифатическая группа содержит, не ограничиваясь перечисленным далее, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, или алкинильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, гексил, изобутил, сек-бутил, этенил и подобные.

[0041] Термин «галоалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одним или более тех же самых или других галогенных атомов, где алифатическая группа определена в настоящей заявке, галогенными атомами считаются F, Cl, Br или I. К некоторым неограничительным примерам относятся трифторметил, трифторэтил, хлорметил, 2-хлорэтилен, и аналогичные.

[0042] Термин «гидроксиалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более гидроксигруппой, где алифатическая группа определена в настоящей заявке. некоторым неограничительным примерам относятся гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, гидроксиметил, и аналогичные.

[0043] Термин «аминоалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более аминогруппой, где алифатическая группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся аминметил, 2-аминоэтил, 2-аминоизопропил, и аналогичные.

[0044] Термин «алкил» относится к насыщенному линейному или разветвленно-цепному моновалентному углеводородному радикалу из 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-6 атомов углерода, 1-4 атомов углерода, или 1-3 атомов углерода, где алкильный радикал может быть дополнительно замещен независимо одним или более заместителями по настоящей заявке. К дополнительным примерам алкильных групп относятся, не ограничиваясь перечисленным далее, метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (n-Pr, n-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr, i-пропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (i-Bu, i-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, s-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (t-Bu, t-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (n-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-

диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-гептил, 1-октил, и аналогичные. Термин «алкил» и приставка «алк-» охватывают как прямую, так и разветвленную углеродную цепочку. Термин «алкилен» в настоящей заявке представляет насыщенную дивалентную углеводородную группу, полученную из

5 прямой или разветвленной цепочки насыщенного углеводорода удалением двух атомов водорода, примерами может служить метилен, этилен, изопропилен, и аналогичные.

[0045] Термин «алкилен» относится к алкильной системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где алкильный радикал определен в настоящей заявке.

10 [0046] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу из 2-12 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, или 2-4 атомов углерода, имеющим как минимум одну зону ненасыщения, например, углерод-углерод, sp^2 двойная связь, где алкенильный радикал может быть

15 дополнительно замещен независимо одним или более заместителями по настоящей заявке, и включает в себя радикалы ориентации «cis» и «trans», или, как альтернативный вариант, ориентации «E» и «Z». К некоторым неограничительным примерам относятся этенил или винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аллил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), и аналогичные.

[0047] Термин «алкенилен» относится к алкенильной системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где алкенильный

20 радикал определен в настоящей заявке.

[0048] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленно-цепному моновалентному углеводородному радикалу из 2-12 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, или 2-4 атомов углерода, имеющим как минимум одну

25 зону ненасыщения, например, углерод-углерод, sp тройная связь, где алкинильный радикал может быть дополнительно замещен независимо одним или более заместителями по настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся этинил ($-\text{C}=\text{CH}$), 2-пропинил ($-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), и аналогичные.

[0049] Термин «алкинилен» относится к алкинильной системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатком молекулы, где алкинильный радикал

30 определен в настоящей заявке.

[0050] Термин «гидрокси-замещенный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одной или более гидрокси группами, где алкильная группа определена в

35 настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся гидроксиметил, гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, и аналогичные.

[0051] Термин «карбокси-замещенный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одной или более карбокси группами, где алкильная группа определена в

настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся карбоксиметил, карбоксиэтил, и аналогичные.

40 [0052] Термин «циклоалифатический», «карбоциклический», «карбоцикллил» или «циклоалкил» относится к моновалентному или многовалентному, неароматическому, насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, не содержащему гетероатомов, при наличии от 3 до 12 атомов углерода в качестве моноциклического кольца или от 7 до 12 атомов углерода в качестве бициклического или трициклического кольца.

45 Бициклические карбоциклы с 7...12 атомами можно компоновать, например, как бицикло [4, 5], [5, 5], [5, 6] или [6, 6] систему, и бициклические карбоциклы 9...10-атомными кольцами можно компоновать как бицикло [5, 6] или [6, 6] систему. К некоторым неограничительным примерам циклоалифатических групп относятся циклоалкил,

циклоалкенил, и циклоалкинил. Дополнительными примерами циклоалифатических групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-энил, 1-циклопент-2-энил, 1-циклопент-3-энил, циклогексил, 1-циклогекс-1-энил, 1-циклогекс-2-энил, 1-циклогекс-3-энил, циклогексадиэнил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоандецил, циклододецил, адамантил, и аналогичные. И «циклоалифатический», «карбоциклический», «карбоциклил», или «циклоалкил» может быть замещенным или незамещенным, где заместителем может выступать, не ограничиваясь перечисленным далее, гидроксильный, амино, гало, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, тиол, нитро, арилокси, гидроксильный алкокси, гидроксильный -C(=O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидроксильный алкил-S(=O)-, гидроксильный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные.

[0053] Термин «карбоциклилен» относится к карбоциклильной системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где карбоциклильный радикал определен в настоящей заявке.

[0054] Термин «карбоциклил (гидроксиалкокси)» относится к гидроксиалкоксильной группе, замещенной одной или более карбоциклильной группой, где карбоциклильная и гидроксиалкоксильная группы определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропил гидроксильный метил, циклопропил гидроксильный этил, циклопропил гидроксильный пропил, циклогексил гидроксильный пропил, циклогексил гидроксильный метил, и аналогичные.

[0055] Термин «циклоалкилокси» или «карбоциклилокси» относится к дополнительно замещенному циклоалкильному радикалу или карбоциклильному радикалу, определенному в настоящей заявке, прикрепленному к атому кислорода, который соединен с остатком молекулы. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, гидроксильный замещенный циклопропилокси, и аналогичные.

[0056] Термин «циклоалкиламино» относится к амино группе, замещенной одной или двумя циклоалкильными группами, где циклоалкильная группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропиламино, циклопентиламино, циклогексиламино, гидроксильный замещенный циклопропиламино, дициклогексиламино, дициклопропиламино, и аналогичные.

[0057] Термин «карбоциклилоксиалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более карбоциклилокси группами, где алкокси группа и карбоциклилокси группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропилоксиметокси, циклопропилоксизтокси, циклопентилоксиэтокси, циклогексилоксиэтокси, циклогексенил-3-оксиэтокси, и аналогичные.

[0058] Термин «циклоалкилоксиалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более циклоалкилокси группами, где алифатическая группа и циклоалкилокси группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропилоксиметил, циклопропилоксиэтил, циклопентилоксиметил, циклопентилоксиэтил, циклогексилоксиэтил, галоциклопропилоксиэтил, и аналогичные.

[0059] Термин «циклоалкиламиноалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более циклоалкиламино группами, где алифатическая группа и циклоалкиламино группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропиламинометил, циклопропиламиноэтил, циклопентиламинометил, циклопентиламиноэтил,

циклогексиламиноэтил, галоциклопропиламиноэтил, и аналогичные.

[0060] Термин «циклоалкилалифатический» или «карбоциклилалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами или карбоциклильными группами, где карбоциклильная группа, циклоалкильная группа и алифатическая группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилпропил, циклопентилметил, циклогексилэтил, и аналогичные.

[0061] Термин «циклоалкилалкокси» («карбоциклилалкокси») относится к алкокси группе, группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами или карбоциклильными группами, где карбоциклильная группа, циклоалкильная группа и алкокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропилметокси, циклопропилэтокси, циклопентилэтокси, циклогексилэтокси, циклогексилметокси, циклопропилпропокси, и аналогичные.

[0062] Термин «циклоалкилалкиламино» («карбоциклилалкиламино») относится к алкиламино группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами или карбоциклильными группами, где карбоциклильная группа, циклоалкильная группа и алкиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся циклопропилметиламино, циклопропилэтиламино, циклопентилэтиламино, циклогексилэтиламино, циклогексилметиламино, циклопропилпропиламино, и аналогичные.

[0063] Термин «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатический», или «гетероциклический», используемый взаимозаменяемо в настоящей заявке, относится к моноциклической, бициклической, или трициклической кольцевой системе, в которой одно или более звеньев кольца представляют собой независимо выбранный гетероатом, и которая полностью насыщена или содержит один или более модулей ненасыщения, но не ароматических, с единственной точкой крепления к остатку молекулы. Один или более кольцевых атомов дополнительно замещены независимо одним или более заместителей, приведенных в настоящей заявке. В некоторых реализациях «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатическая» или «гетероциклическая» группа представляет собой моноцикл с 3...7 звеньями кольца (т.е. от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 3

гетероатомов, отобранных из N, O, P или S, где S или P дополнительно замещен одним или более оксо для создания группы SO или SO₂, PO или PSO₂, с оговоркой, что там, где кольцо состоит из 3 звеньев, имеется только один гетероатом или бицикл с 7...10 звеньями кольца (т.е. от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, отобранных из N, O, P или S, где S или P дополнительно замещен одним или более оксо для формирования группы SO или SO₂, PO или PSO₂).

[0064] Гетероциклилом может быть углеродный радикал или гетероатомный радикал. «Гетероциклил» также включает радикалы, где гетероциклические радикалы сплавленные с насыщенным, частично ненасыщенным кольцом, или гетероциклическим кольцом. К некоторым неограничительным примерам гетероциклических колец относится пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиэнил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пиперидино, гомопиперидинул, эпоксипропил, азепанил, оксепанил, тиепанил, 4-метокси-пиперидин-1-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, пирролин-1-ил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-

пиранил, диоксанил, 1,3-диоксанил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидротиенил, пиразолидинилимидазолинил, имидазолидинил, 1,2,3,4-тетрагидроизоквинолинил, 1,2,6-тиадиазан-1-1-диоксо-2-ил, 4-гидрокси-1,4-азафосфин-4-оксид-1-ил, 2-гидрокси-1-(пиперазин-1-ил)этанон-4-ил, 2-гидрокси-1-(5,6-дигидро-1,2,4-триазин-1(4Н)-ил)этанон-4-ил, 5,6-дигидро-4Н-1,2,4-оксадиазин-4-ил, 2-гидрокси-1-(5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этанон-4-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-6-ил, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[4,3-с]пиридин-5-ил, 3Н-индолил-2-оксо-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил, 2-оксо-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил, квинолизинил и N-пиридил карбамид. К некоторым неограничительным примерам гетероциклического кольца относятся 1,1-диоксо-тиоморфолинил и гетероциклическая группа, где 2 атома углерода в кольце, замещенные оксо (=O) молекулами, пиримидиндионил. Гетероциклическая группа по настоящей заявке может быть замещенной или незамещенной, где в качестве заместителя может выступать, не ограничиваясь перечисленным далее, оксо (=O), гидрокси, amino, гало, циано, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклл, тиол, нитро, арилокси, гидрокси-замещенный алкокси, гидрокси-замещенный алкил-C(O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные.

[0065] Термин «гетероциклилен» относится к гетероциклильной системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где гетероциклильный радикал определен в настоящей заявке.

[0066] Термин «гетероциклилалкил» относится к гетероциклически-замещенному алкильному радикалу. Термин «гетероциклилалкокси» относится к гетероциклически-замещенному алкокси радикалу, где атом кислорода выполняет роль соединительной точки с остатком молекулы. Термин «гетероциклилалкиламино» относится к гетероциклически-замещенному алкиламино радикалу, где атом водорода выполняет роль соединительной точки с остатком молекулы. К некоторым неограничительным примерам гетероциклила, алкила, алкокси и алкиламино относятся пиррол-2-илметил, морфолин-4-илэтил, морфолин-4-илэтоксид, пиперазин-4-илэтоксид, пиперидин-4-илэтиламино, и аналогичные.

[0067] Термин «гетероциклилалифатический» относится к гетероциклически-замещенной алифатической группе, где гетероциклический радикал и алифатическая группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пиррол-2-илметил, пиперидин-2-илэтил, пиперазин-2-илэтил, пиперидин-2-илметил, и аналогичные.

[0068] Термин «гетероциклилокси» относится к дополнительно замещенному гетероциклильному радикалу, определенному в настоящей заявке, соединенному с атомом кислорода, и атом кислорода служит соединительной точкой с остатком молекулы. К некоторым неограничительным примерам относятся пиррол-2-илокси, пиррол-3-илокси, пиперидин-2-илокси, пиперидин-3-илокси, пиперазин-2-илокси, пиперидин-4-илокси, и аналогичные.

[0069] Термин «гетероциклиламино» относится к амино группе, замещенной одним или двумя гетероциклильными группами, где гетероциклильная группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пиррол-2-иламино, пиррол-3-иламино, пиперидин-2-иламино, пиперидин-3-иламино, пиперидин-4-иламино, пиперазин-2-иламино, дипиррол-2-иламино, и аналогичные.

[0070] Термин «гетероциклилоксиалкокси» относится к алкокси радикалу,

замещенному одной или более гетероциклиокси группами, где алкокси радикал и гетероциклиокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пиррол-2-илоксиметокси, пиррол-3-илоксиэтокси, пиперидин-2-илоксиэтокси, пиперидин-3-илоксиэтокси, пиперазин-2-илоксиэтокси, пиперидин-4-илоксиэтокси, и аналогичные.

[0071] Термин «гетероциклиоксиалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более гетероциклиокси группами, где алифатическая группа и гетероциклиокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пиррол-2-илоксиметил, пиперазин-3-илоксиэтил, пиперазин-2-илоксиэтил, морфолин-2-илоксиметил, пиперидин-2-илоксиэтил, и аналогичные.

[0072] Термин «гетероциклиламиноалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более гетероциклиламино группами, где алифатическая группа и гетероциклиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пиррол-2-иламинометил, пиперазин-3-лиаминоэтил, пиперазин-2-лиаминоэтил, пиперидин-2-лиаминоэтил, морфолин-2-лиаминометил, и аналогичные.

[0073] Термин «гетероциклил(гидроксиалкокси)» относится к гидроксиалкокси группе, замещенной одной или более гетероциклил группами, где гетероциклил группа и гидроксиалкокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пиррол-2-илгидроксиметокси и морфолин-4-илгидроксиметокси.

[0074] Термин «гетероатом» относится к одному или более из перечисленных далее: кислород, сера, азот, фосфор, или кремний, включая любую окисленную форму азота, серы, или фосфора; кватернизированную форму любого основного азота; или замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролил), NH (как в пирролидинил) или NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

[0075] Термин «галоген» относится к F, Cl, Br или I.

[0076] Термин «ненасыщенный» относится к молекуле с одним или более элементами ненасыщения.

[0077] Термин «алкокси» относится к алкильной группе, определенной ранее, прикрепленной к основной углеродной цепочке посредством атома кислорода («алкокси»). К некоторым неограничительным примерам относятся метокси, этокси, пропокси, бутокси, и аналогичные. И алкокси, определение которого приведено выше, может быть замещенным или незамещенным, где в качестве заместителя может выступать, не ограничиваясь перечисленным далее, гидрокси, амино, гало, циано, алкокси, алкил, алкенил, алкинил, тиол, нитро, и аналогичные.

[0078] Термин «гидрокси-замещенный алкокси» или «гидроксиалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более гидрокси группами, где определение алкокси группы приведено выше. К некоторым неограничительным примерам относятся гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксипропокси, 2-гидроксиизопропокси, и аналогичные.

[0079] Термин «аминоалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более амино группами, где определение алкокси группы приведено выше. К некоторым неограничительным примерам относятся аминметокси, 2-аминоэтокси, 2-аминопропокси, 2-аминоизопропокси, и аналогичные.

[0080] Термин «гидрокси-замещенный аминоалкокси» относится к аминоалкокси группе, замещенной одной или более гидрокси группами, где определение аминоалкокси

группы приведено выше. К некоторым неограничительным примерам относятся гидроксиаминометокси, 2-гидрокси-2-аминоэтокси, и аналогичные.

5 [0081] Термин «азидоалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более азидо группами, где определение алкокси группы приведено выше. К некоторым неограничительным примерам относятся 2-азидоэтокси, 3-азидопропокси, 2-азидопропокси, и аналогичные.

[0082] Термин «алкоксиалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более алкокси группами, где определение алкокси группы приведено выше. К некоторым неограничительным примерам относятся метоксиметокси, метоксиэтокси, 10 этоксиметокси, этоксиэтокси, этоксипропокси, и аналогичные.

[0083] Термин «алкоксиалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более алкокси группами, где алифатическая группа и алкокси группа определены в настоящей заявке.

15 К некоторым неограничительным примерам относятся метоксиметил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксиргорепил, и аналогичные.

[0084] Термин «алкиламиноалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более алкиламино группами, где алифатический группа и алкиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся диметиламиноэтил, метиламиноэтил, диэтиламинометил, 20 диэтиламиноэтил, и аналогичные.

[0085] Термин «алкилтиоалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более алкилтио группами, где алифатический группа и алкилтио группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся метилтиоэтил, метилтиопропил, этилтиоэтил, метилтиоргорепил, и 25 аналогичные.

[0086] Термин «галоалкил», «галоалкенил» или «галоалкокси» относится к алкильной группе, алкенильной группе или алкокси группе, замещенной одной или более галогенными атомами. К некоторым неограничительным примерам относятся трифторметил, 2-хлор-этил, трифторметокси, и аналогичные.

30 [0087] Термин «амино-замещенный галоалкокси» относится к галоалкокси группе, замещенной одной или более амино группами, где определение галоалкокси приводится в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 3-амино-2-хлорпропокси, и аналогичные.

[0088] Термин «алкиламиноалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более алкиламино группами, где алкокси группа и алкиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 3-метиламино-2-пропокси, и аналогичные.

40 [0089] Термин «алкиламиногалоалкокси» относится к а галоалкокси группе, замещенной одной или более алкиламино группами, где галоалкокси группа и алкиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 3-метиламино-2-хлорпропокси, и аналогичные.

[0090] Термин «гидрокси-замещенный галоалкокси» относится к а галоалкокси группе, замещенной одной или более гидрокси группами, где определение галоалкокси приводится в настоящей заявке.

45 К некоторым неограничительным примерам относятся 3-гидрокси-2-фторпропокси, гидроксиметил трифторметокси, и аналогичные.

[0091] Термин «арил» используется самостоятельно или как часть составного определения, такого как «аралкил», «арилалкокси» или «арилоксиалкил» и относится

к моноциклическим, бициклическим и трициклическим углеродным кольцевым системам, содержащим в целом от шести до четырнадцати звеньев кольца, где как минимум одно кольцо системы является ароматическим, где каждое кольцо системы содержит от 3 до 7 звеньев и крепится к остатку молекулы в единственной точке. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «ариловое кольцо». К некоторым неограничительным примерам ариловых колец относятся фенил, нафтил, и антрацен. И арил, определенный в настоящей заявке, может быть замещенным или незамещенным, где заместителем может являться, не ограничиваясь перечисленным далее, гидроксильный, амино, галоген, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, тиол, нитро, арилокси, гидроксильный замещенный алкокси, гидроксильный замещенный алкил-C(=O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидроксильный замещенный алкил-S(=O)-, гидроксильный замещенный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные.

[0092] Термин «фторфенил» или «фтор-замещенный фенил» относится к фенильной группе, замещенной одним или более атомами фтора.

[0093] Термин «арилен» относится к арильной системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где арильный радикал определен в настоящей заявке.

[0094] Термин «арилалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более арильной группой, где алифатическая группа и арильная группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фенилэтил, фенилметил, (п-толил)этил, стирол, и аналогичные.

[0095] Термин «арилокси» относится к дополнительно замещенным арильным радикалам, определенным в настоящей заявке, прикрепленным к атому кислорода, где атом кислорода служит соединительной точкой с остатком молекулы. Где арильный радикал определен в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фенилокси, метилфенилокси, этилфенилокси, и аналогичные.

[0096] Термин «ариламино» относится к аминной группе, замещенной одной или двумя арильными группами, где арильная группа определена в настоящей заявке.

К некоторым неограничительным примерам относятся фениламино, (р-фторфенил)амино, дифениламино, дитолиламино, (ди-п-толил)амино, и аналогичные.

[0097] Термин «арилоксиалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более арилокси группой, где алкокси группа и арилокси группа определены в настоящей заявке. В качестве примеров можно привести фенилоксиметокси, фенилоксиэтокси, фенилоксипропокси, и аналогичные.

[0098] Термин «гетероарилоксиалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более гетероарилокси группами, где алкокси группа и гетероарилокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пирилоксиметокси, пиримидиноксиэтокси, триазолоксипропокси, и аналогичные.

[0099] Термин «арилоксиалифатический» относится к алифатической группе, замещенной одной или более арилокси группами, где арилокси группа и алифатическая группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фенилоксиметил, фенилоксиэтил, фенилоксипропил, и аналогичные.

[00100] Термин «гетероарилоксиалифатический» относится к алифатической группе, которая может быть замещена одной или более гетероарилокси группами, где гетероарилокси группа и алифатическая группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фурилоксиметил, пиримидиноксиэтил, и аналогичные.

[00101] Термин «ариламиноалифатический» относится к алифатический группе, замещенной одной или более ариламино группами, где ариламино группа и алифатическая группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фениламинометил, фениламиноэтил, толиламиноэтил, фениламинопропил, фениламиноаллил, и аналогичные.

[00102] Термин «арил(гидроксиалкокси)» относится к гидроксиалкокси группе, замещенной одной или более арильными группами, где арильная группа и гидроксиалкокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фенилгидроксиметил, фенилгидроксиэтил, (п-толил)гидроксиэтил, и аналогичные.

[00103] Термин «арилалкокси» относится к алкокси группе, замещенной одной или более арильными группами, где арильная группа и алкокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фенилметокси, фенилэтокси, (п-толил)метокси, фенилпропокси, и аналогичные. Арил, определенный в настоящей заявке, может быть замещенным или незамещенным, причем в качестве заместителя может выступать, не ограничиваясь перечисленным далее, гидрокси, амино, галоген, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, тиол, нитро, арилокси, гидрокси-замещенный алкокси, гидрокси-замещенный алкил-C(=O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные.

[00104] Термин «арилалкиламино» относится к алкиламино группе, замещенной одной или более арильными группами, где арильная группа и алкиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся фенилметиламино, фенилэтиламино, фенилпропиламино, (п-толил)метиламино, и аналогичные.

[00105] Термин «гетероарил», используемый самостоятельно или как часть составного определения, такого как «гетероагалкил» или «гетероарилалкокси» относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим углеродным кольцевым системам, содержащим в целом от шести до четырнадцати звеньев кольца, где как минимум одно кольцо системы является ароматическим, как минимум одно кольцо системы содержит один или более гетероатомов, где каждое кольцо системы содержит от 3 до 7 звеньев и крепится к остатку молекулы в единственной точке. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «гетероарильное кольцо» или с термином «гетероароматический». И гетероарил, определенный в настоящей заявке, может быть замещенным или незамещенным, причем в качестве заместителя может выступать, не ограничиваясь перечисленным далее, гидрокси, амино, галоген, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, тиол, нитро, арилокси, гидрокси-замещенный алкокси, гидрокси-замещенный алкил-C(=O)-, алкил-C(=O), алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)-, гидрокси-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные.

[00106] В качестве некоторых неограничительных примеров подходящих гетероарильных колец можно привести следующие моноциклы:

2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 4-метилизоксазол-5-ил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пирадазинил (например, 3-

пирадазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, пиразинил, 2-пиразинил, 1,3,5-триазинил, бензо[д]тиазол-2-ил, имидазо[1,5-а]пиридил и следующие бициклы, включая: бензимидазолил, бензофурил, бензотиофенил, бензотиазолил, индолил (например, 2-индолил), пуринил, квинолинил (например, 2-квинолинил, 3-квинолинил, 4-квинолинил), или изоквинолинил (например, 1-изоквинолинил, 3-изоквинолинил, или 4-изоквинолинил).

10 [00107] Термин «гетероарилен» относится к гетероарильной системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где гетероарильный радикал определен в настоящей заявке.

[00108] Термин «гетероарилокси» относится к дополнительно замещенным арильным радикалам, определенным в настоящей заявке, прикрепленным к атому кислорода, где 15 атом кислорода служит соединительной точкой с остатком молекулы. К некоторым неограничительным примерам относятся прид-2-илокси, тиазол-2-илокси, имидазол-2-илокси, пиримидин-2-илокси, и аналогичные.

[00109] Термин «гетероарилоксиалифатический» относится к алифатический группе, замещенной одной или более гетероарилокси группами, где алифатическая группа и 20 гетероарилокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся пирид-2-илоксиэтил, тиазол-2-илоксиметил, имидазол-2-илоксиэтил, пиримидин-2-илоксипропил, и аналогичные. Термин «сульфонил», используемый или самостоятельно, или в связи с другими терминами, такими, как алкилсульфонил, относится к соответственно дивалентным радикалам 25 $-SO_2-$. Термин «алкилсульфонил», относится к сульфонил радикалу, замещенному алкильным радикалом, с образованием алкилсульфонила ($-SO_2CH_3$).

[00110] Термин «сульфамил», «аминосульфопил» или «сульфонамидил» относится к а сульфонил радикалу, замещенному аминным радикалом, с образованием 30 сульфонамида ($-SO_2NH_2$).

[00111] Термин «карбоксил» или «карбоксил», используемый самостоятельно или как часть составного определения, такого как "карбоксилалкил", относится к $-CSO_2H$. Термин «карбонил», используемый или самостоятельно, или в связи с другими терминами, такими, как «аминокарбонил» или «карбонилокси», относится к $-(C=O)-$.

35 [00112] Термин «карбоксиялкокси» относится к алкокси группе, замещенный одной или более карбоксии группами, где алкокси группа и карбоксии группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся карбоксиметокси, карбоксиитокси, и аналогичные.

[00113] Термин «алкилкарбонил» относится к дополнительно замещенному алкилу, 40 связанному с карбонильным радикалом, и карбонильный радикал соединен с остатком молекулы, причем определение алкила приведено выше. К некоторым неограничительным примерам относятся метилкарбонил, этилкарбонил, и аналогичные.

[00114] Термин «гидроксиалкилкарбонил» относится к гидрокси-замещенному алкилу, связанному с карбонильным радикалом, и карбонильный радикал соединен с 45 остатком молекулы, причем определение алкила приведено выше. К некоторым неограничительным примерам относятся гидроксиметилкарбонил, 1,2-дигидроксиэтилкарбонил, и аналогичные.

[00115] Термин «аралкил» или «арилалкил» относится к арил-замещенным алкильным

радикалам. В некоторых реализациях аралкильные радикалы представляют собой «нижние аралкильные» радикалы с арильными радикалами, связанными с алкильными радикалами, имеющими от одного до шести атомов углерода. В других реализациях аралкильные радикалы представляют собой «фенилалкиленил», связанный с алкильными частями, имеющим от одного до трех атомов углерода. К некоторым неограничительным примерам таких радикалов относится бензил, дифенилметил и фенилэтил. Арил в упомянутом аралкиле может быть дополнительно замещен гало, алкилом, алкокси, галоалкилом или галоалкокси.

[00116] Термин «алкилтио» относится к радикалам, содержащим линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющим от одного до десяти атомов углерода, связанных с дивалентным атомом серы. В других реализациях, алкилтио радикалы представляют собой нижние алкилтио радикалы, где имеются от одного до трех атомов углерода. К некоторым неограничительным примерам «алкилтио» относится метилтио ($\text{CH}_3\text{S}-$).

[00117] Термин «галоалкилтио» относится к радикалам, содержащим галоалкильный радикал, с наличием от одного до десяти атомов углерода, связанный с дивалентным атомом серы. В других реализациях галоалкилтио радикалы представляют собой нижние галоалкилтио радикалы с наличием от одного до трех атомов углерода. К некоторым неограничительным примерам «галоалкилтио» относится трифторметилтио.

[00118] Термин «алкиламино» относится к «N-алкиламино» и «N,N-диалкиламино», где амино группы независимо замещены одним алкильным радикалом или двумя алкильными радикалами, соответственно. В других реализациях алкиламино радикалы представляют собой «нижние алкиламино» радикалы с одним или двумя алкильными радикалами от одного до шести атомов углерода, связанными с атомом азота.

Существуют реализации, где алкиламино радикалы представляют собой нижние алкиламино радикалы с наличием от одного до трех атомов углерода. К некоторым неограничительным примерам подходящих алкиламино радикалов относятся моно или диалкиламино, такие как N-метиламино, N-этиламино, N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, и аналогичные.

[00119] Термин «алкиламиногалоалкокси» относится к а галоалкокси группе, замещенной одной или более алкиламино групп, где галоалкокси группа и алкиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся метиламинодифторметокси, этиламинотрифторметокси, и аналогичные.

[00120] Термин «гетероариламино» относится к амино группам, замещенным одним или двумя гетероарильными радикалами, причем определение гетероарильного радикала приводится в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам гетероариламино относится N-тиениламино, и аналогичные. В других реализациях «гетероариламино» включают замещенную часть гетероарильного кольца радикала.

[00121] Термин «гетероарилалифатический» относится к алифатическим группам, замещенным одним или более гетероарильным радикалом, где понятия гетероарильного радикала и алифатической группы определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам гетероарилалифатического относятся тиофен-2-илпропепил, пиридин-4-илэтил, имидазол-2-метил, фуран-2-этил, индол-3-метил, и аналогичные.

[00122] Термин «гетероарилалкил» относится к алкил группам, замещенным одним или более гетероарильным радикалом, где понятия гетероарильного радикала и алкил группы определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам гетероарилалкила относятся имидазол-2-метил, фуран-2-этил, индол-3-метил, и

аналогичные.

[00123] Термин «гетероарилалкиламино» относится к азот-содержащим гетероарилалкильным радикалам, связанным посредством атома азота с другими радикалами, где гетероарилалкил радикалы определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам гетероарилалкиламино относятся пиридин-2-метиламино, тиазол-2-этиламино, имидазол-2-этиламино, пиримидин-2-пропиламино, пиримидин-2-метиламино, и аналогичные.

[00124] Термин «аминоалкил» относится к линейному или разветвленному алкильному радикалу с наличием от одного до десяти атомов углерода, замещенному одним или более амино радикалами. В некоторых реализациях аминоалкил радикалы представляют собой «нижние аминоалкил» радикалы с наличием от одного до шести атомов углерода и один или более амино радикалов. К некоторым неограничительным примерам таких радикалов относятся аминометил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминогексил.

[00125] Термин «алкиламиноалкил» относится к алкил радикалам, замещенным алкиламино радикалами. В некоторых реализациях алкиламиноалкил радикалы представляют собой «нижние алкиламиноалкил» радикалы с наличием алкил радикалов от одного до шести атомов углерода. В других реализациях алкиламиноалкил радикалы представляют собой нижние алкиламиноалкил радикалы с наличием алкил радикалов от одного до трех атомов углерода. К некоторым неограничительным примерам подходящих алкиламиноалкил радикалов относятся моно или диалкил замещенные, такие как N-метиламинометил, N,N-диметил-аминоэтил, N,N-диэтиламинометил, и аналогичные.

[00126] Термин «алкиламиноалкокси» относится к алкокси радикалам, замещенным алкиламино радикалами. К некоторым неограничительным примерам подходящих алкиламиноалкокси радикалов относятся моно или диалкил замещенные, такие как N-метиламиноэтоксид, N,N-диметиламиноэтоксид, N,N-диэтиламиноэтоксид, и аналогичные.

[00127] Термин «алкиламиноалкоксиалкокси» относится к алкокси радикалам, замещенным алкиламиноалкокси радикалами. К некоторым неограничительным примерам подходящих алкиламиноалкоксиалкокси радикалов относятся моно или диалкил замещенные, такие как N-метиламинометоксиэтоксид, N-метиламиноэтоксид, N,N-диметиламиноэтоксид, N,N-диэтиламинометоксиэтоксид, и аналогичные.

[00128] Термин «карбоксииалкил» относится к линейному или разветвленному алкил радикалу с наличием от одного до десяти атомов углерода, замещенному одним или более карбоксии радикалов. К некоторым неограничительным примерам таких радикалов относятся карбоксийметил, карбоксийпропил, и аналогичные.

[00129] Термин «гетероарилалкокси» относится к окси-содержащим гетероарилалкил радикалам, связанным посредством атома кислорода с другими радикалами, где понятие гетероарилалкил радикала приводится в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам таких радикалов относятся пиридин-2-илметокси, тиазол-2-илэтоксид, имидазол-2-илэтоксид, пиримидин-2-илпропокси, пиримидин-2-илметокси, и аналогичные.

[00130] Термин «циклоалкилалкил» относится к циклоалкил-замещенным алкил радикалам. К некоторым неограничительным примерам таких радикалов относится циклогексилметил. Циклоалкил в радикалах может быть дополнительно замещен гало, алкил, алкокси или гидроксид.

[00131] Термин «сплавленный бициклический», «сплавленный циклический»,

«сплавленный бициклил» или «сплавленный циклил» относится к насыщенной или ненасыщенной мостиковой кольцевой системе, которая относится к бициклической кольцевой системе, не являющейся ароматической. Такая система может содержать изолированное или сопряженное ненасыщение, но не ароматические или гетероароматические кольца в своей основной структуре (но вслед за этим возможно наличие ароматического замещения). Каждое циклическое кольцо в сплавленном бициклиле может быть или карбоциклическим или а гетероалициклическим. К некоторым неограничительным примерам сплавленной бициклической кольцевой системы относятся гексагидро-фуоро[3,2-b]фуран, 2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-инден, 7-азабицикло[2.3.0]гептан, сплавленный бицикло[3.3.0]октан, сплавленный бицикло[3.1.0]гексан, 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафталин, и аналогичные. И сплавленный бициклил, определенный в настоящей заявке, может быть замещенным или незамещенным, где заместители включают в себя, не ограничиваясь перечисленным далее, оксо (=O), гидроксид, амино, галоген, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, тиол, нитро, арилокси, гидроксид-замещенный алкокси, гидроксид-замещенный алкил-C(=O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбокси алкокси, и аналогичные.

[00132] Термин «сплавленный бициклилен» относится к сплавленной бициклил системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где определение сплавленного бициклил радикала приводится в настоящей заявке.

[00133] Термин «сплавленный гетеробициклил» относится к насыщенной или ненасыщенной мостиковой кольцевой системе, которая относится к бициклической кольцевой системе, не являясь ароматической. Такая система может содержать изолированное или сопряженное ненасыщение, но не ароматические или гетероароматические кольца в своей основной структуре (но вслед за этим возможно наличие ароматического замещения). Где как минимум одно кольцо системы содержит один или более гетероатомов, где каждое кольцо системы содержит от 3 до 7 звеньев кольца и которое содержит от одного до шести атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, отобранных из N, O, P, S, где S или P дополнительно замещены одним или более оксо для создания группы SO, SO₂, PO или PSO₂. К некоторым неограничительным примерам сплавленной гетеробициклической кольцевой системы относятся гексагидро-фуоро[3,2-b]фуран, 7-азабицикло[2.3.0]гептан, и аналогичные. И сплавленный гетеробициклил, определение которого дано в настоящей заявке, может быть замещенным или незамещенным, где в число заместителей входят, не ограничиваясь перечисленным далее, оксо (=O), гидроксид, амино, галоген, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, тиол, нитро, арилокси, гидроксид-замещенный алкокси, гидроксид-замещенный алкил-C(=O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные.

[00134] Термин «сплавленный гетеробициклилен» относится к сплавленной гетеробициклил системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где сплавленный гетеробициклил радикал определен в настоящей заявке.

[00135] Термин «сплавленный бициклилалифатический» относится к алифатическим группам, замещенным одной или более сплавленной бициклил группой, где алифатическая группа и сплавленная бициклил группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-

нафтилэтил, 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилметил, 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилпропил, сплавленный бицикло[3.3.0]октилметил, сплавленный бицикло[3.1.0]гексилэтил, и аналогичные.

5 [00136] Термин «сплавленный гетеробициклилалифатический» относится к алифатическим группам, замещенным одной или более сплавленной гетеробициклил группой, где алифатическая группа и сплавленная гетеробициклил группа определены в настоящей заявке.

К некоторым неограничительным примерам относятся гексагидро-фуоро[3,2-b]фуран-2-илэтил, гексагидро-фуоро[3,2-b]фуран-2-илметил, 7-азабицикло [2.3.0]гепт-2-илметил, 10 7-азабицикло[2.3.0]гепт-2-илэтил, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илметил, и аналогичные.

[00137] Термин «сплавленный бициклокси» относится к дополнительно замещенным сплавленным бициклил радикалам, определенным в настоящей заявке, окси-содержащим сплавленным бициклил радикалам, связанным посредством атома кислорода с другими радикалами, где сплавленный бициклил радикал определен в настоящей заявке. К 15 некоторым неограничительным примерам относятся 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилокси, сплавленный бицикло[3.3.0]окт-2-илокси, сплавленный бицикло[3.1.0]гекс-2-илокси, и аналогичные.

[00138] Термин «сплавленный гетеробициклокси» относится к дополнительно замещенным сплавленным гетеробициклил радикалам, определенным в настоящей 20 заявке, окси-содержащим сплавленным гетеробициклил радикалам, связанным посредством атома кислорода с другими радикалами. К некоторым неограничительным примерам относятся гексагидро-фуоро[3,2-b]фуран-2-илокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-2-илокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илокси, и аналогичные.

[00139] Термин «сплавленный бициклиламино» относится к амино группе, замещенной 25 одной или двумя сплавленными бициклил группами, где определение сплавленной бициклил группы приводится в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтиламино, ди(1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтил)амино, сплавленный бицикло[3.3.0]октиламино, сплавленный бицикло [3.1.0]гексиламино, и аналогичные.

30 [00140] Термин «сплавленный гетеробициклиламино» относится к амино группе, замещенной одной или двумя сплавленными гетеробициклил группами, где определение сплавленной гетеробициклил группы приводится в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся гексагидро-фуоро[3,2-b]фуран-2-иламино, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-2-иламино, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-иламино, и аналогичные.

35 [00141] Термин «сплавленный бициклилалкиламино» относится к алкиламино группам, замещенным одной или более сплавленной бициклил группой, где сплавленная бициклил группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилметиламино, ди(1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтил) метиламино, сплавленный бицикло[3.3.0]октилметиламино, 40 сплавленный бицикло[3.1.0]гексилметиламино, и аналогичные.

[00142] Термин «сплавленный гетеробициклилалкиамино» относится к алкиламино группам, замещенным одной или более сплавленной гетеробициклил группой, где сплавленная гетеробициклил группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся гексагидро-фуоро[3,2-b]фуран-2-илметиламино, 45 7-азабицикло[2.3.0]гепт-2-илметиламино, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илметиламино, и аналогичные.

[00143] Термин «сплавленный бициклилалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более сплавленной бициклил группой, где сплавленная бициклил

группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилметокси, 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилэтокси, сплавленный бицикло[3.3.0]октилэтокси, сплавленный бицикло[3.1.0]гексилпропокси, и аналогичные.

5 [00144] Термин «сплавленный гетеробициклилалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более сплавленной гетеробициклил группой, где сплавленная гетеробициклил группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся гексагидро-фуро[3,2-в]фуран-2-илпропокси, 7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-илэтокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илпропокси, гексагидро-
10 фуро[3,2-в]фуран-2-илэтокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илпропокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илэтокси, и аналогичные.

[00145] Термин «сплавленный бициклоксиалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более сплавленной бициклокси группой, где алкокси группа и сплавленная бициклокси группа определены в настоящей заявке. К некоторым
15 неограничительным примерам относятся 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилоксиметокси, 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилоксиметокси, 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтилоксиэтокси, сплавленный бицикло[3.3.0]окт-2-илоксиэтокси, сплавленный бицикло[3.1.0]гекс-2-илоксипропокси, и аналогичные.

[00146] Термин «сплавленный гетеробициклоксиалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более сплавленной гетеробициклокси группой, где алкокси группа и сплавленная гетеробициклил группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся гексагидро-фуро [3,2-в]фуран-2-илоксипропокси, 7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-илоксиэтокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илоксипропокси, гексагидро-фуро[3,2-в]фуран-2-илоксиэтокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-
25 2-илоксипропокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-илоксиэтокси, и аналогичные.

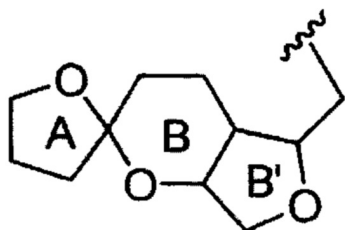
[00147] Термин «сплавленный бициклиламиноалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более сплавленной бициклиламино группой, где алкокси группа и сплавленная бициклиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтиламиноэтокси, 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтиламинопропокси, ди(1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафтил)
30 аминопропокси, сплавленный бицикло[3.3.0]окт-2-иламиноэтокси, сплавленный бицикло [3.1.0]гекс-2-иламинопропокси, и аналогичные.

[00148] Термин «сплавленный гетеробициклиламиноалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более сплавленной гетеробициклиламино группой, где алкокси группа и сплавленная гетеробициклиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-иламиноэтокси, 7-азабицикло[2.3.0]гепт-4-иламинопропокси, гексагидро-фуро[3,2-в]фуран-2-иламиноэтокси, гексагидро-фуро[3,2-в]фуран-2-иламинопропокси, гексагидро-фуро[3,2-в]фуран-2-иламинометокси, и аналогичные.

40 [00149] Термин «спироциклил», «спироциклический», «спиро бициклил» или «спиро бициклический» относится к кольцу, возникшему из конкретного кольцевого углерода другого кольца. Например, как следует из приведенного ниже описания, насыщенная мостиковая кольцевая система (кольцо В и В') трактуется как «сплавленная бициклическая», где у колец А и В имеется общий атом между двумя насыщенными
45 кольцевыми системами, трактуемыми как «спироциклил» или «спиро бициклил». Каждое циклическое кольцо в спироциклиле или спиро бициклиле может быть или карбоциклическим или гетероалициклическим. К некоторым неограничительным примерам относятся 2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ил, 7-оксо-2-азаспиро[4.5]дек-2-ил, 4-

азаспиро[2.4]гепт-5-ил, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-ил, 5-азаспиро[2.4]гепт5-ил, спиро[2.4]гептил, спиро[4.4]нонил, 7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил, и аналогичные.

Спироциклил или спиро бициклил может быть дополнительно замещенным, где в качестве заместителей могут выступать, не ограничиваясь перечисленным далее, оксо (=O), гидроксид, амин, галоген, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, тиол, нитро, арилокси, гидроксид-замещенный алкокси, гидроксид-замещенный алкил-C(=O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбокси алкокси, и аналогичные.



[00150] Термин «спиро бициклилен» относится к спиро бициклил системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где спиро бициклил радикал определен в настоящей заявке.

[00151] Термин «спиро гетеробициклил» относится к кольцу, возникшему из конкретного кольцевого углерода другого кольца. Например, как следует из приведенного ниже описания, насыщенная мостиковая кольцевая система (кольцо В и В') трактуется как «сплавленная бициклическая», где у колец А и В имеется общий атом между двумя насыщенными кольцевыми системами, трактуемыми как «спироциклил» или «спиро бициклил». Где как минимум одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов, причем каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 звеньев, каждое звено содержит от одного до шести атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, отобранных из N, O, P, S, где S или P дополнительно замещены одним или более оксо для создания группы SO, SO₂, PO или PSO₂. К некоторым неограничительным примерам спиро гетеробициклил кольцевой системы относится 4-азаспиро[2.4]гепт-5-ил, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-ил, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил, 7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил, и аналогичные. И спиро гетеробициклил, определенный в настоящей заявке, может быть замещенным или незамещенным, где в качестве заместителей могут выступать, не ограничиваясь перечисленным далее, оксо (=O), гидроксид, амин, галоген, циано, арил, гетероарил, алкокси, алкиламино, алкил, галоалкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, тиол, нитро, арилокси, гидроксид-замещенный алкокси, гидроксид-замещенный алкил-C(=O)-, алкил-C(=O)-, алкил-S(=O)-, алкил-S(=O)₂-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)-, гидроксид-замещенный алкил-S(=O)₂-, карбоксиалкокси, и аналогичные.

[00152] Термин «спиро гетеробициклилен» относится к спиро гетеробициклил системе с двумя соединительными точками, соединенной с остатками молекулы, где спиро гетеробициклил радикал определен в настоящей заявке.

[00153] Термин «спиро бициклил алифатический» относится к алифатическим группам, замещенным одной или более спиро бициклил группами, где алифатическая группа и спиро бициклил группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся спиро[2.4]гептилметил, спиро[2.4]гептилэтил, спиро[2.4]гептилпропил, спиро[4.4]нонилметил, спиро[4.4]нонилэтил, 4-азаспиро[2.4]

гепт-5-ил-метил, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-этил, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-ил-этил, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-пропил, 7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-пропил, и аналогичные.

5 [00154] Термин «спиро гетеробициклилалифатический» относится к алифатическим группам, замещенным одной или более спиро гетеробициклил группами, где алифатическая группа и сплавленная гетеробициклил группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 4-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-метил, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-этил, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-ил-этил, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-пропил, 7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-пропил, и аналогичные.

10 [00155] Термин «спиро бициклокси» относится к дополнительно замещенным спиро бициклил радикалам, определенным в настоящей заявке, окси-содержащим спиро бициклил радикалам, связанным с другими радикалами посредством атома кислорода, где спиро бициклил радикал определен в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся спиро[2.4]гептил-2-окси, спиро[2.4]гептил-3-15 окси, спиро[2.4]гептил-4-окси, спиро[4.4]нонил-2-окси, спиро[4.4]нонил-4-окси, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-окси, и аналогичные.

[00156] Термин «спиро гетеробициклокси» относится к дополнительно замещенным спиро гетеробициклил радикалам, определенным в настоящей заявке, окси-содержащим спиро гетеробициклил радикалам, связанным с другими радикалами посредством атома 20 кислорода. К некоторым неограничительным примерам относятся 4-азаспиро[2.4]гепт-5-илокси, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-илокси, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-илокси, и аналогичные.

[00157] Термин «спиро бициклиламино» относится к амино группе, замещенной одной или двумя спиро бициклил группами, где спиро бициклил определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся спиро[2.4]гептил-2-25 амино, спиро[2.4]гептил-3-амино, спиро[2.4]гептил-4-амино, спиро[4.4]нонил-2-амино, спиро[4.4]нонил-4-амино, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-амино, и аналогичные.

[00158] Термин «спиро гетеробициклиламино» относится к амино группе, замещенной одной или двумя спиро гетеробициклил группами, где спиро гетеробициклил группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 30 4-азаспиро[2.4]гепт-5-иламино, 4-оксаспиро[2.4]гепт-2-иламино, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-иламино, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-иламино, и аналогичные.

[00159] Термин «спиро бициклилалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более спиро бициклил группами, где спиро бициклил группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся спиро[2.4] 35 гептил-2-метокси, спиро[2.4]гептил-3-этоксид, спиро[2.4]гептил-4-этоксид, спиро[4.4]нонил-2-метокси, спиро[4.4]нонил-4-пропокси, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-метокси, и аналогичные.

[00160] Термин «спиро гетеробициклилалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более спиро гетеробициклил группами, где спиро гетеробициклил 40 группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 4-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-метокси, 4-азаспиро[2.4]гепт-2-ил-этоксид, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-ил-этоксид, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-пропокси, и аналогичные.

[00161] Термин «спиро бициклилалкиамино» относится к алкиламино группам, замещенным одной или более спиро бициклил группами, где спиро бициклил группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 45 спиро[2.4]гептил-2-метиламино, спиро[2.4]гептил-3-этиламино, спиро[2.4]гептил-4-этиламино, спиро[4.4]нонил-2-метиламино, спиро[4.4]нонил-4-пропиламино, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-метиламино, и аналогичные.

[00162] Термин «спиро гетеробициклилалкиамино» относится к алкиламино группам, замещенным одной или более спиро гетеробициклил группами, где спиро гетеробициклил группа определена в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 4-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-метиламино, 4-азаспиро[2.4]гепт-2-ил-этиламино, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-ил-этиламино, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил-пропиламино, и аналогичные.

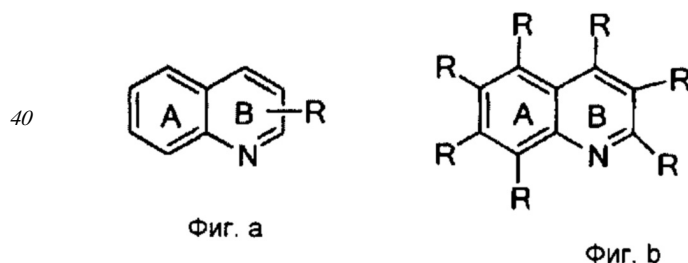
[00163] Термин «спиро бициклоксиалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более спиро бициклокси группами, где алкокси группа и спиро бициклил группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся спиро[2.4]гептил-2-оксиэтоксид, спиро[2.4]гептил-3-оксипропоксид, спиро[2.4]гептил-4-оксипропоксид, спиро[4.4]нонил-2-оксиэтоксид, спиро[4.4]нонил-4-оксипропоксид, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-оксипропоксид, и аналогичные.

[00164] Термин «спиро гетеробициклоксиалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более спиро гетеробициклокси группами, где алкокси группа и спиро гетеробициклил группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 4-азаспиро[2.4]гепт-5-илоксиэтоксид, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-илоксиэтоксид, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-илоксиэтоксид, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-илоксипропоксид, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-илоксипропоксид, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-илоксипропоксид, и аналогичные.

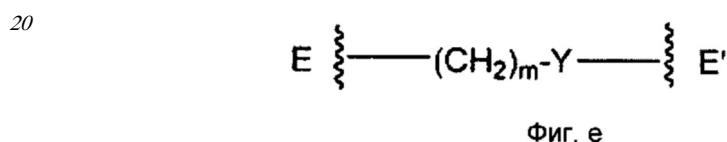
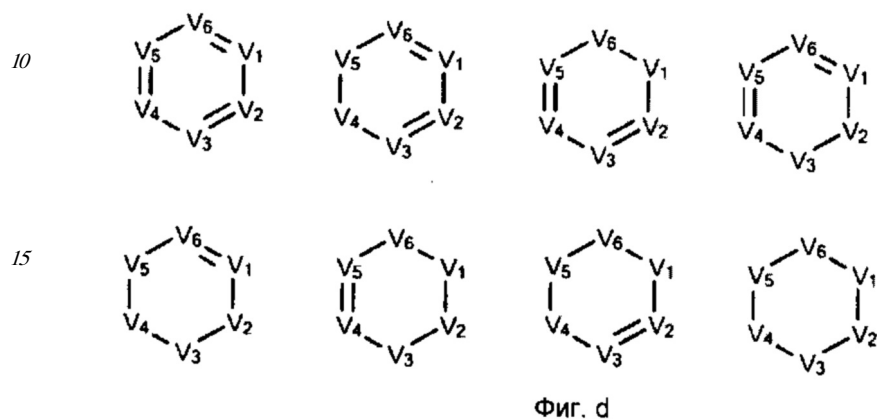
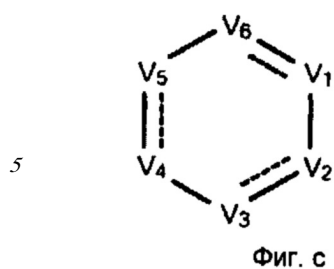
[00165] Термин «спиро бициклиламиноалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более спиро бициклиламино группами, где алкокси группа и спиро бициклиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся спиро [2.4]гептил-2-аминоэтоксид, спиро [2.4]гептил-3-аминопропоксид, спиро[2.4]гептил-4-аминоэтоксид, спиро[4.4]нонил-2-аминоэтоксид, спиро[4.4]нонил-4-аминопропоксид, 4-азаспиро[2.4]гепт-5-аминопропоксид, и аналогичные.

[00166] Термин «спиро гетеробициклиламиноалкокси» относится к алкокси группам, замещенным одной или более спиро гетеробициклиламино группами, где алкокси группа и спиро гетеробициклиламино группа определены в настоящей заявке. К некоторым неограничительным примерам относятся 4-азаспиро[2.4]гепт-5-иламиноэтоксид, 4-оксаспиро[2.4]гепт-2-иламинопропоксид, 4-оксаспиро[2.4]гепт-5-иламиноэтоксид, 5-азаспиро[2.4]гепт-5-иламинопропоксид, и аналогичные.

[00167] В настоящей заявке связь, начерченная от заместителя к центру одного кольца в пределах кольцевой системы (как показано ниже) представляет замещение заместителя на любой замещаемой позиции кольца А и кольца В. Например, фиг. а иллюстрирует возможное замещение на любой из позиций колец А и В, показанных на фиг. б.



[00168] В настоящей заявке точечная линия, прочерченная вместе со связью в пределах кольцевой системы (как показано на фиг. с) представляет либо двойную, либо одинарную связь. Например, структура на фиг. с иллюстрирует любые структуры, отобранные с фиг. d.



[00169] В настоящей заявке две соединительные точки, E или E', в пределах кольцевой системы (как показано на фиг. e), крепятся к остатку молекулы, т.е. E и E' могут использоваться взаимнообразно.

[00170] В отсутствие иных указаний подразумевается, что изображенные структуры включают в себя все изометрические (т.е. энантиометрические, диастереометрические и геометрические (или конформационные)) формы структуры, например, R и S конфигурации для каждого асимметричного центра, изомеры двойной связи (Z) и (E), и конформационные изомеры (Z) и (E). Поэтому одиночные стереохимические изомеры, равно как и энантиометрические, диастереометрические или геометрические (или конформационные) смеси представленных химических соединений относятся к облети настоящей заявки.

[00171] Термин «прототипное лекарственное средство» относится к химическому соединению, которое преобразовано *in vivo* в химическое соединение с формулой (I). На такое преобразование может повлиять, например, гидролиз в крови или энзиматическое преобразование формы прототипного лекарственного средства в исходную форму в крови или ткани. Прототипами заявляемых химических соединений могут являться, например, эфиры. К эфирам, которые могут использоваться в качестве прототипов настоящей заявки, относятся фенильные эфиры, алифатические (C₁-C₂₄) эфиры, ацилосиметилловые эфиры, карбонаты, карбаматы, и аминокислотные эфиры. Например, заявляемое химическое соединение, содержащее группу OH, может быть ацилировано на этой позиции в его прототипную форму. К прочим формам прототипов относятся фосфаты, такие, например, как фосфаты, образующиеся в результате фосфатирования группы OH исходного химического соединения. Прототипные химические соединения подробно рассматриваются в работе Хигачи и соавторов, Прототипные лекарственные средства как новаторские системы доставки, Том 14,

Серия симпозиумов А.С.С.; Роч и соавторы, ред., Биореверсируемые носители в разработке лекарственных средств, Американская фармацевтическая ассоциация и издательство Pergamon PreS, 1987; Раутио и соавторы, Прототипные лекарственные средства: Разработка и клиническое применение, Nature Reviews Drug discovery, 2008, 7, 255-270, и Хеклер и соавторы, Прототипы фосфатов и фосфонатов, J Med. Chem., 2008, 51, 2328-2345, все упомянутые источники включены в список литературы настоящей заявки.

[00172] В отсутствие иных указаний все таутомерические формы заявляемых химических соединений попадают в область действия настоящей заявки. Кроме того, в отсутствие иных указаний, в изображенных в настоящей заявке структурах подразумевается также наличие химических соединений, отличающихся только присутствием одного или более изотропно обогащенных атомов.

[00173] Термин «метаболит» означает продукт, образующийся в результате метаболизма в теле определенного химического соединения или его соли. Метаболиты химических соединений можно установить, пользуясь традиционными способами, известными специалистам, а их деятельность определяется тестами, такими, например, как в настоящей заявке. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, концентрирования, гидролиза, амидирования, деамидирования, эстерификации, деэстерификации, ферментативного расщепления, и аналогичных процессов, происходящих с принимаемым химическим соединением. Соответственно, в заявку включены метаболиты заявляемых химических соединений, включая химические соединения, образовавшиеся в результате всестороннего контактирования заявляемого химического соединения с млекопитающим в течение времени, достаточного для образования его метаболического продукта.

[00174] Стереохимические определения и условные обозначения, используемые в настоящей заявке, в основном соответствуют следующим изданиям: Паркер и соавторы, Издательство McGraw-Hill, Словарь химических терминов (1984) McGraw-Hill Book Company, Нью-Йорк и Элиел и соавторы, «Стереохимия органических химических соединений», издательство John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 1994. Заявляемые химические соединения могут содержать асимметричные или хиральные центры, и поэтому существуют в различных стереоизометрических формах. Имеется в виду, что все стереоизометрические формы заявляемых химических соединений, включая, но не ограничиваясь диасереомерами, энантиомерами и антропизомерами, а также их смеси, такие как рацемические смеси, являются частью заявляемого изобретения. Многие органические химические соединения существуют в оптически активных формах, например, они обладают способностью поворачивать плоскость поляризации света. В описании оптически активных химических соединений приставки D и L, или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров). Приставки d и l или (+) и (-) служат для обозначения знака направления поворота плоскополяризованного света химическим соединением, где (-) или l означает поворот влево, создаваемый химическим соединением. Обозначение химического соединения, предваряемое приставкой (+) или d означает поворот плоскости поляризации вправо. С точки зрения данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они являются зеркальным отображением друг друга. Конкретный стереоизомер может также называться энантиомером, и смесь таких изомеров часто называется энантиомерической смесью. Смесью энантиомеров в пропорции 50:50 называется или рацемической смесью или рацематом, который может возникнуть при отсутствии стереоселекции или стереоспециализации в химической

реакции или процессе. Термин «рацемическая смесь» или «рацемат» относится к эквимолярной смеси двух энантиомерических образцов, лишенных оптической активности.

[00175] Выражение «таутомер» или «таутомерическая форма» относится к структурным изомерам различной энергии, между которыми происходит взаимное преобразование через низкоэнергетический барьер. К некоторым неограничительным примерам протонных таутомеров (известных также как прототипные таутомеры) относится взаимное преобразование посредством миграции протона, такого как кето-энольная и эмин-энаминная изомеризации. Валентные таутомеры включают в себя взаимные преобразования путем реорганизации некоторых связующих электронов.

[00176] Выражение «фармацевтически приемлемые соли» относится к органическим или неорганическим солям заявляемого химического соединения. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам. Например, Берге и соавторы подробно описывает фармацевтически приемлемую соль в периодическом издании J. Pharmacol Sci, 1977, 66, 1-19, ссылка на которое включена в список литературы настоящей заявки. К некоторым неограничительным примерам фармацевтически приемлемых солей относятся соли amino группы, созданные неорганическими кислотами, таким как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота или органическими кислотами, такими, как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или другими известными способами, такими, как ионный обмен. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся соль адипиновой кислоты, соли оксиянтарной кислоты, соль 2-гидракриловой кислоты, альгинат, аскорбат, соль аминокантарной кислоты, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, соль муравьиной кислоты, соль fumarовой кислоты, глюкогоптонат, глицерофосфат, соль глюконовой кислоты, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, йодистоводородная соль, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, соль молочной кислоты, эфир лауриновой кислоты, лаурил сульфат, соль яблочной кислоты, соль малоновой кислоты, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, соль никотиновой кислоты, соль азотной кислоты, соль олеиновой кислоты, эфир пальмитиновой кислоты, памоат, пектинат, соль надсерной кислоты, 3-фенилпропионат, соль пикриновой кислоты, пивалат, пропионат, соль стеариновой кислоты, соль тиоциановой кислоты, p-толуолсульфонат, ундеканат, соли валериановой кислоты, и аналогичные. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают щелочной металл, щелочноземельный металл, аммоний и соли $N+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. Заявляемым изобретением также предусматривается кватернизация любых основных азот-содержащих групп заявляемых химических соединений. Такой кватернизацией может быть получена вода, или растворимые в масле, или распыенные продукты. К показательным солям щелочных или щелочноземельных металлов относятся натрий, литий, калий, кальций, магний, и аналогичные. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся, когда это целесообразно, нетоксичный аммоний, кватернарный аммоний, и амин катионы, сформированные с помощью противоионов, таких как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, C_{1-8} сульфонат или арил сульфонат.

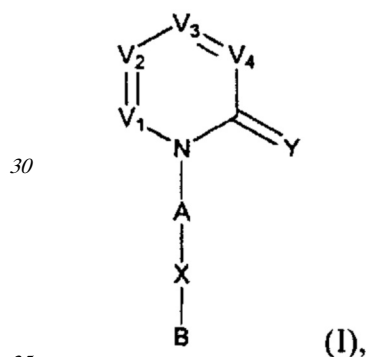
[00177] Выражение «сольват» относится к сообществу или комплексу одной или более молекул растворителя и заявляемого химического соединения. К некоторым неограничительным примерам растворителей, которые создают сольваты, относится вода, изопропанол, этанол, метанол, DMSO, этил ацетат, уксусная кислота и этаноламин.

Термин «гидрат» относится к комплексу, где молекулой растворителя является вода.

[00178] Термин «защитная группа» или «P_g» относится к заместителю, который обычно используется для блокирования и защиты определенной функциональности при реакции с другими функциональными группами в химическом соединении. Например, «амино-защитная группа» представляет собой заместитель, прикрепленный к амино группе для защиты амино-функциональности химического соединения. К некоторым неограничительным примерам подходящих амино-защитных групп относятся ацетил, трифторацетил, t-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-фторэнилметиленоксикарбонил (Fmoc). Аналогично, «гидрокси-защитная группа» относится к заместителю гидрокси группы, блокирующему или защищающему гидрокси-функциональность. К некоторым неограничительным примерам подходящих гидрокси-защитных групп относятся ацетил и силлил. Выражение «карбокси-защитная группа» относится к заместителю карбокси группы, блокирующему или защищающему карбокси-функциональность. К некоторым неограничительным примерам распространенных карбокси-защитных групп относятся -CH₂CH₂SO₂Ph, цианоэтил, 2-(триметилсилил) этил, 2-(триметилсилил) этоксиметил, 2-(p-толуолсульфонил) этил, 2-(p-нитрофенилсульфонил) этил, 2-(дифенил фосфино)-этил, нитроэтил, и аналогичные. Общее описание защитных групп и их использование приводится в монографиях: Грин и соавторы, Защитные группы в органическом синтезе, Издательство John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1991 и Коцинский и соавторы, Защитные группы, Издательство Thieme, Штутгарт, 2005.

ОПИСАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00179] Заявляются новые химические соединения или фармацевтические лекарственные препараты, которые могут быть более эффективными для профилактики или лечения фиброза тканей человека или животных. Заявляются химические соединения с формулой (I), приведенной ниже:



или стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или их прототипное соединение, где каждый V₁, V₂, V₃, V₄, A, B, X и Y определен в настоящей заявке.

[00180] В некоторых реализациях V₁ представляет собой N или CR¹, V₂ представляет собой N или CR², V₃ представляет собой N или CR³ и V₄ представляет собой N или CR⁴, где как минимум один из V₁, V₂, V₃ и V₄ представляет собой N;

X представляет собой связь, NR⁵, O, S, C₁₋₁₀ алкилен, C₂₋₁₀ алкенилен, C₂₋₁₀ алкенилен, -R⁶-C(=Y)-, -R⁶-C(=Y)-O-, -R⁶-C(=Y)-N(R⁵)-, -R⁶-S(=O)_t-, -R⁶-S(=O)_t-N(R⁷)-, или -R⁶-Y-, где каждый t представляет собой 1 или 2;

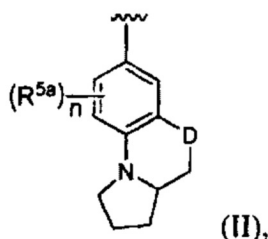
Y представляет собой O или S;

A представляет собой гетероциклилен, карбоциклилен, сплавленный бициклилен,

сплавленный гетеробициклилен, спиро бициклилен, спиро гетеробициклилен, арилен и гетероарилен;

В представляет собой алкокси, гидрокси-замещенный алкокси, $-NR^7R^{7a}$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_t$, $R^7S(=O)_t$, $R^7S(=O)_tN(R^{7a})-$, C_{4-12} карбоциклл, C_{4-12} циклоалкил, гетероциклл, арил, гетероарил, сплавленный бициклл, сплавленный гетеробициклл, спиро бициклл, или спиро гетеробициклл;

или А, Х и В вместе, формирующие группу с формулой (II):



где D представляет собой NR^5 , O, S, или CR^7R^{7a} ;

R^1 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_t$, $R^7S(=O)_t$, $R^7S(=O)_tN(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N$ -алкил, $R^7S(=O)_t$ -алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкил, $R^{7a}R^7N$ -алкокси, $R^7S(=O)_t$ -алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкокси, алифатический, галоалкил, алкокси, гидроксиалкокси, аминоалкокси, гидрокси-замещенный аминоалкокси, галоалкокси, амино-замещенный галоалкокси, алкиламиногалоалкокси, гидрокси-замещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, циклоалкилокси, арилалкокси, арилалкиламино, гетероарилалкокси, гетероарилалкиламино, гетероциклилалкиламино, циклоалкиламино, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, карбоциклилалкиламино, гетероциклил(гидроксиалкокси), карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси), арилоксиалкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкокси, гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклилокси, азидоалкокси, сплавленный бициклл, сплавленный гетеробициклл, сплавленный бициклл алифатический, сплавленный гетеробициклл алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил- $C(=O)-$, сплавленный бициклил- $C(=O)O-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)O-$, сплавленный бициклиламино- $C(=O)-$, сплавленный гетеробициклиламино- $C(=O)-$, сплавленный бициклил- $C(=O)N(R^7)-$, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)-$, спиро бициклл, спиро гетеробициклл, спиро бициклл алифатический, спиро гетеробициклл алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси, спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси,

спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)O-, спиро гетеробициклил-C(=O)-, спиро гетеробициклил-C(=O)O-, спиро бициклиламино-C(=O)-, спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, гетероциклил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил алифатический, циклоалкил алифатический, арил алифатический, гетероарил алифатический, арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)-, -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-, -(R⁷)N-S(=O)_t, -OS(=O)_t, или -OS(=O)_tN(R⁷)-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆ алкокси или циано;

R² представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)_t, R⁷S(=O)_t, R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)_tалкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)_t-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, алифатический, галоалкил, алкокси, гидроксидалкокси, аминоксид, гидроксид-замещенный аминоксид, галоалкокси, аминоксид-замещенный галоалкокси, алкиламиногалкокси, гидроксид-замещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, арилалкокси, арилалкиламино, гетероарилалкокси, гетероарилалкиламино, гетероциклилалкиламино, циклоалкилокси, циклоалкиламино, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, карбоциклилалкиламино, гетероциклил(гидроксидалкокси), карбоциклил(гидроксидалкокси), арил(гидроксидалкокси), арилоксиалкокси, арилокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкокси, гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклилокси, азидоалкокси, сплавленный бициклил, сплавленный гетеробициклил, сплавленный бициклил алифатический, сплавленный гетеробициклил алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)O-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, сплавленный бициклиламино-C(=O)-, сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси, спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси, спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)

О-, спиро гетеробициклил-C(=O)-, спиро гетеробициклил-C(=O)О-, спиро бициклиламино-C(=O)-, спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, гетероциклил, циклоалкил, арил, C₁₋₄ гетероарил, гетероциклил алифатический, циклоалкил алифатический, арил алифатический, гетероарил алифатический, арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой О, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)-, -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-, -(R⁷)N-S(=O)_t, -OS(=O)_t, или -OS(=O)_tN(R⁷)-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, R⁷R^{7a}N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)_t-, R⁷S(=O)_t-, R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)_t-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)_t-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, алифатический, C₂₋₁₀ галоалкил, арил-C₂₋₁₀ алкокси, гетероарил-C₃₋₁₀ алкокси, циклоалкил-C₂₋₁₀ алкокси, сплавленный бициклил-C₂₋₁₀ алкокси, C₁₋₄ гетероарил, замещенный арил, гетероциклил, циклоалкил, гетероциклил алифатический, циклоалкил алифатический, C₁₋₄ гетероарил алифатический, замещенный арил C₃₋₁₀ алкил, гетероциклилалкил, алкокси, гидроксиалкокси, аминоалкокси, гидрокси-замещенный аминоалкокси, галоалкокси, амино-замещенный галоалкокси, алкиламиногалоалкокси, гидрокси-замещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, арил-C₂₋₁₀ алкокси, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, гетероциклил(гидроксиалкокси), карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси), арилоксиалкокси, ариламиноалкокси, арилокси, гетероарилоксиалкокси, гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, азидоалкокси, сплавленный бициклил, сплавленный гетеробициклил, сплавленный бициклил алифатический, сплавленный гетеробициклил алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)О-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)О-, сплавленный бициклиламино-C(=O)-, сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси, спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси, спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)

О-, спиро гетеробициклил-C(=O)-, спиро гетеробициклил-C(=O)O-, спиро бициклиламино-C(=O)-, спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-,
 5 гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)-, -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-, -(R⁷)N-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tN(R⁷)-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или
 10 4;

R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)_t-, R⁷S(=O)_t-, R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)_t-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил,
 15 R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)_t-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, алифатический, галоалкил, C₂₋₁₀ алкокси, гидроксиалкокси, аминоалкокси, гидроксид-замещенный аминоалкокси, галоалкокси, амино-замещенный галоалкокси, алкиламиногалкокси, гидроксид-замещенный галоалкокси, алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, C₃₋₅ циклоалкилокси,
 20 арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероарилалкиламино, гетероциклилалкиламино, C₇₋₁₀ циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, карбоциклилалкиламино, гетероциклил(гидроксиалкокси), карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси), арилоксиалкокси, арилокси, гетероарилокси,
 25 гетероарилоксиалкокси, гетероциклилоксиалкокси, карбоциклилоксиалкокси, гетероциклилокси, азидоалкокси, сплавленный бициклил, сплавленный гетеробициклил, сплавленный бициклил алифатический, сплавленный гетеробициклил алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино, сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный бициклилалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный бициклил-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)O-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-,
 30 сплавленный бициклиламино-C(=O)-, сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, сплавленный гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро бициклил, спиро гетеробициклил, спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил алифатический, спиро бициклокси, спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси,
 40 спиро бициклилалкиламино, спиро гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси, спиро бициклиламиноалкокси, спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)O-, спиро гетеробициклил-C(=O)-, спиро гетеробициклил-C(=O)O-, спиро бициклиламино-C(=O)-, спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, гетероциклил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил алифатический, циклоалкил алифатический, арил C₂₋₁₀ алифатический, гетероарил алифатический, арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, гетероциклил-

(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)N(R⁷)-, -OC(=O)-, -N(R⁷)C(=O)N(R⁷)-, -(R⁷)N-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tN(R⁷)-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R⁵ представляет собой независимо H, R⁷R^{7a}NC(=O)-, R⁷OC(=O)-, R⁷C(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)-, R⁷OS(=O)-, R⁷S(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)₂-, R⁷OS(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, алифатический, галоалифатический, гидроксалифатический, аминоалифатический, алкоксиалифатический, алкиламиноалифатический, алкилтиоалифатический, ариалифатический, гетероалифатический, гетероциклилалифатический, циклоалкилалифатический, арилоксиалифатический, гетероциклоксиалифатический, циклоалкилоксиалифатический, ариламиноалифатический, гетероциклиламиноалифатический, циклоалкиламиноалифатический, арил, гетероарил, гетероцикл или карбоцикл;

каждый R^{5a} представляет собой независимо H, гидрокси, amino, F, Cl, Br, I, циано, оксо (=O), R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, арил, гетероарил, алкокси, алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, меркапто, нитро, аралкил, ариламино, гетероариламино, арилалкиламино, гетероарилалкиламино, гетероарилокси, гетероарилалкил, арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероциклокси, гетероциклилалкокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино или арилокси;

каждый R⁶ представляет собой независимо связь, C₁₋₁₀ алкилен, C₂₋₁₀ алкенилен или C₂₋₁₀ алкинилен; и

каждый R⁷ и R^{7a} представляет собой независимо H, алифатический, галоалифатический, гидроксалифатический, аминоалифатический, алкоксиалифатический, алкиламиноалифатический, алкилтиоалифатический, ариалифатический, гетероариалифатический, гетероциклилалифатический, циклоалкилалифатический, арилоксиалифатический, гетероциклоксиалифатический, циклоалкилоксиалифатический, ариламиноалифатический, гетероциклиламиноалифатический, циклоалкиламиноалифатический, арил, гетероарил, гетероцикл или карбоцикл; с оговоркой, что там, где R⁷ и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом водорода, R⁷ и R^{7a}, вместе с атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо, или замещенное или незамещенное спиро бициклическое или сплавненное бициклическое кольцо;

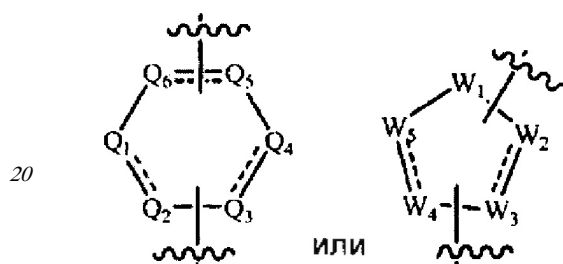
где каждый из NR⁵, -R⁶-C(=Y)-, -R⁶-C(=Y)-O-, -R⁶-C(=Y)-N(R⁵)-, -R⁶-S(=O)_t-, -R⁶-S(=O)_t-N(R⁷)-, -R⁶-Y-, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)_t-, R⁷S(=O)_t-, R⁷S(=O)_tN(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)_t-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)

-алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)$ -алкокси, $R^7R^{7a}NC(=O)$ -, $R^7OC(=O)$ -, $R^7C(=O)$ -, $R^7R^{7a}NS(=O)$ -,
 $R^7OS(=O)$ -, $R^7S(=O)$ -, $R^7R^{7a}NS(=O)_2$ -, $R^7OS(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2$ -, $R^{7a}R^7N$ -алифатический,
 арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -,
 5 циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, гидрокси-замещенный C_{1-6} алкил- $C(=O)$ -, C_{1-6} алкил- $C(=O)$ -,
 C_{1-6} алкил- $S(=O)$ -, C_{1-6} алкил- $S(=O)_2$ -, гидрокси-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)$ -,
 гидрокси-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)_2$ -, карбоксы C_{1-6} алкокси, галоалкил,
 гетероциклилалкил, гетероциклилалкокси, гетероциклилалкиламино, гетероциклиламино,
 10 циклоалкил, циклоалкилалифатический, циклоалкиламино,
 циклоалкилоксиалифатический, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкиламино,
 карбоциклилалифатический, агалкил, арилоксиалкил, гетероарилоксиалифатический,
 алифатический, алкокси, гидроксиалкокси, аминоксокси, гидрокси-замещенный C_{1-6}
 алкокси, гидрокси-замещенный аминоксокси, галоалкокси, аминоксокси-замещенный
 15 галоалкокси, алкиламиногалоалкокси, гидрокси-замещенный галоалкокси,
 алкиламиноалкокси, алкоксиалкокси, арилалкокси, арилалкиламино,
 гетероциклилалкокси, карбоциклилалкокси, гетероциклил(гидроксиалкокси),
 карбоциклил(гидроксиалкокси), арил(гидроксиалкокси), арилоксиалкокси,
 гетероарилоксиалкокси, арилокси, ариламино, гетероциклилоксиалкокси,
 20 карбоциклилоксиалкокси, циклоалкилокси, азидоалкокси, сплавленный бициклил,
 сплавленный гетеробициклил, сплавленный бициклил алифатический, сплавленный
 гетеробициклил алифатический, сплавленный бициклокси, сплавленный
 гетеробициклокси, сплавленный бициклиламино, сплавленный гетеробициклиламино,
 сплавленный бициклилалкокси, сплавленный гетеробициклилалкокси, сплавленный
 25 бициклилалкиламино, сплавленный гетеробициклилалкиламино, сплавленный
 бициклоксиалкокси, сплавленный гетеробициклоксиалкокси, сплавленный
 бициклиламиноалкокси, сплавленный гетеробициклиламиноалкокси, сплавленный
 бициклил- $C(=O)$ -, сплавленный бициклил- $C(=O)O$ -, сплавленный гетеробициклил- $C(=O)$ -,
 сплавленный гетеробициклил- $C(=O)O$ -, сплавленный бициклиламино- $C(=O)$ -,
 30 сплавленный гетеробициклиламино- $C(=O)$ -, сплавленный бициклил- $C(=O)N(R^7)$ -,
 сплавленный гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)$ -, спиро бициклил, спиро гетеробициклил,
 спиро бициклил алифатический, спиро гетеробициклил алифатический, спиро бициклокси,
 спиро гетеробициклокси, спиро бициклиламино, спиро гетеробициклиламино, спиро
 35 бициклилалкокси, спиро гетеробициклилалкокси, спиро бициклилалкиламино, спиро
 гетеробициклилалкиламино, спиро бициклоксиалкокси, спиро гетеробициклоксиалкокси,
 спиро бициклиламиноалкокси, спиро гетеробициклиламиноалкокси, спиро бициклил-
 $C(=O)$ -, спиро бициклил- $C(=O)O$ -, спиро гетеробициклил- $C(=O)$ -, спиро гетеробициклил-
 $C(=O)O$ -, спиро бициклиламино- $C(=O)$ -, спиро гетеробициклиламино- $C(=O)$ -, спиро
 40 бициклил- $C(=O)N(R^7)$ -, спиро гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)$ -, арил, гетероарил,
 арилалифатический, гетероарилалифатический, гетероарилокси, гетероариламино,
 гетероарилокси, гетероарилокси, гетероарилокси, гетероариламино,
 гетероарилокси, гетероарилокси, гетероарилокси, гетероарилокси, гетероарилокси,
 аминоксоксиалифатический, алкоксиалифатический, алкиламиноалифатический,
 алкилтиоалифатический, циклоалкил, гетероциклилалифатический,
 45 арилоксиалифатический, гетероциклилоксиалифатический,
 циклоалкилоксиалифатический, ариламиноалифатический,
 гетероциклиламиноалифатический, циклоалкиламиноалифатический, гетероциклил,
 карбоциклил, гетероциклилепе, карбоциклилен, сплавленный бициклилен, сплавленный

гетеробициклилен, спиро бициклилен, спиро гетеробициклилен, арилен и гетероарилен представляет собой незамещенный или замещенный одним или более заместителем, где где заместитель представляет собой галоалкил, оксо (=O), гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, циано, C₁₋₁₀ алкокси, C₁₋₁₀ алкиламино, C₁₋₁₀ алкилтио, C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₆₋₁₀ арилокси, карбокси, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкокси, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, гидроксид-замещенный C₁₋₄ алкил-S(=O)-, гидроксид-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, или карбоксиC₁₋₆ алкокси.

[00181] В некоторых реализациях А представляет собой C₂₋₁₀ гетероциклилен, C₃₋₁₀ карбоциклилен, C₅₋₁₂ сплавленный бициклилен, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклилен, C₅₋₁₂ спиро бициклилен, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклилен, C₆₋₁₀ арилен, и C₁₋₉ гетероарилен.

[00182] В некоторых реализациях А представляет собой



где каждый Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ и Q₆ представляет собой независимо N, NR⁵, O, S, CR⁷R^{7a} или CR⁸, и как минимум четыре из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ и Q₆ являются N или NR⁵;

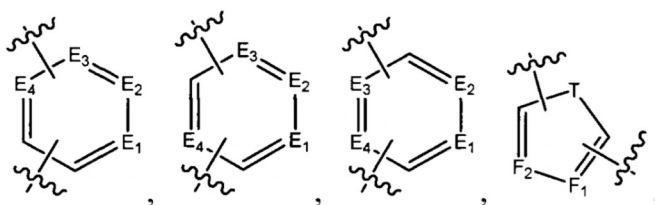
W₁ представляет собой NR⁵, O, S, или CR⁷R^{7a}, каждый W₂, W₃, W₄ и W₅ представляет собой независимо N, NR⁵, O, S, CR⁷R^{7a}, или CR⁸, и как минимум четыре из W₁, W₂,

W₃, W₄ и W₅ являются N или NR⁵; и

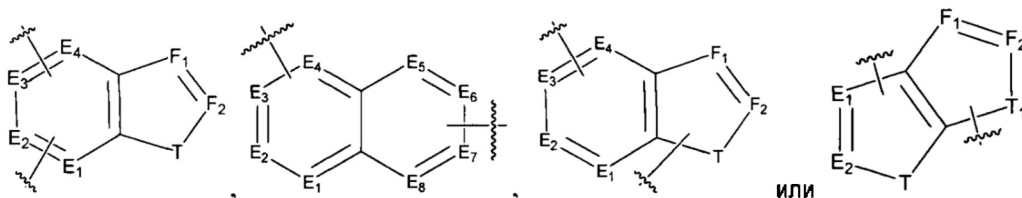
каждый R⁸ представляет собой независимо H, гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, циано, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-алкил, R⁷S(=O)-алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкил, R^{7a}R⁷N-алкокси, R⁷S(=O)-алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-алкокси, арил, гетероарил, алкокси, алкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, меркапто, нитро, агалкил, ариламино, гетероариламино, арилалкиламино, гетероарилалкиламино, гетероарилокси, гетероарилалкил, арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино или арилокси.

[00183] В некоторых реализациях А представляет собой

5



10



где каждый E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, E₇, E₈, F₁ и F₂ представляет собой независимо N или CR⁹; каждый T и T₁ представляет собой независимо NR⁵, O, S или CR⁹R^{9a}; и

15

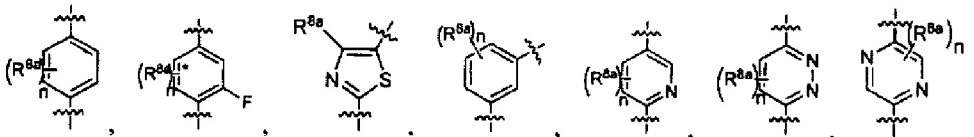
каждый R⁹ и R^{9a} представляет собой независимо H, гидроксигруппа, амино, F, Cl, Br, I, циано, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆

20

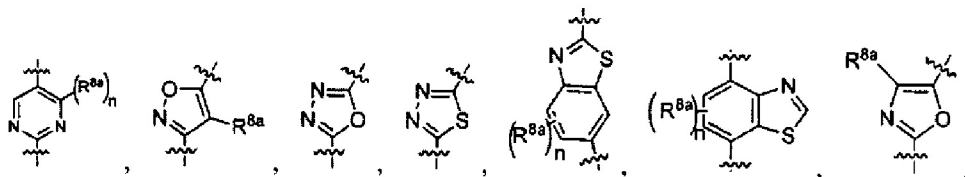
алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉гетероарил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₂₋₁₀ гетероциклил, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкил, C₆₋₁₀ ариламино, C₁₋₉ гетероариламино, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, 2-10 гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкиламино, или C₆₋₁₀ арилокси.

30

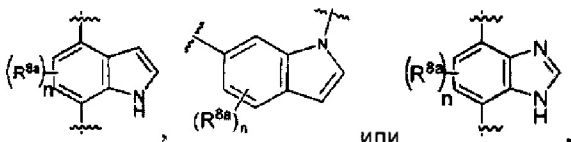
[00184] В некоторых реализациях А представляет собой



35



40



где каждый n представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; и

45

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксигруппа, амино, F, Cl, Br, I, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, циано, нитро, меркапто,

C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галоалкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилтио, C₆₋₁₀ арил, или C₁₋₉ гетероарил.

[00185] В некоторых реализациях В представляет собой C₁₋₁₂ алкокси, гидроксизамещенный C₁₋₆ алкокси, -NR⁷R^{7a}, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, C₄₋₁₂ карбоциклл, C₄₋₁₂ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероциклл, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл, C₅₋₁₂ спиро бициклл, или C₅₋₁₂ спиро гетеробициклл.

[00186] В некоторых реализациях R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокс, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, гидроксизамещенный C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, аминозамещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-галоалкокси, гидроксизамещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклл-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклл-C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₃₋₁₀ карбоциклл-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклл-C₁₋₆-алкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклл(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₃₋₁₀ карбоциклл(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арилокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, C₁₋₆ азидоалкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклл-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклл-C(=

$O)N(R^7)$ -, C_{5-12} спиро бициклил, C_{5-12} спиро гетеробициклил, C_{5-12} спиро бициклил- C_{1-6} -алифатический, C_{5-12} спиро гетеробициклил- C_{1-6} -алифатический, C_{5-12} спиро бициклокси, C_{5-12} спиро гетеробициклокси, C_{5-12} спиро бициклиламино, C_{5-12} спиро гетеробициклиламино, C_{5-12} спиро бициклил- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробициклил- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро бициклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{5-12} спиро гетеробициклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{5-12} спиро бициклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробициклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро бициклиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробициклиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро бициклил- $C(=O)$ -, C_{5-12} спиро бициклил- $C(=O)O$ -, C_{5-12} спиро гетеробициклил- $C(=O)$ -, C_{5-12} спиро гетеробициклил- $C(=O)O$ -, C_{5-12} спиро бициклиламино- $C(=O)$ -, C_{5-12} спиро гетеробициклиламино- $C(=O)$ -, C_{5-12} спиро бициклил- $C(=O)N(R^7)$ -, C_{5-12} спиро гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)$ -, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$ -, $-C(=O)NH$ -, $-OC(=O)NH$ -, $-OC(=O)$ -, $-NHC(=O)NH$ -, $-HN-S(=O)_t$ -, $-OS(=O)_t$ -, или $-OS(=O)_tNH$ -; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, и C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - является дополнительно замещенным одним или более F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N$ -, $-C(=O)NR^7R^{7a}$ -, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ -, $-OC(=O)OR^7$ -, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ -, $-N(R^7)C(=O)OR^7$ -, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ -, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$ -, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, гидроксизамещенный C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, аминозамещенный C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -галоалкокси, гидроксизамещенный C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{3-10} карбоциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероциклил(C_{1-6} гидроксиалкокси), C_{3-10} карбоциклил(C_{1-6} гидроксиалкокси), C_{6-10} арил(C_{1-6} гидроксиалкокси), C_{6-10} арилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклилокси, C_{1-6} азидоалкокси, C_{5-12}

сплавленный бициклил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро бициклокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C(=O)N(R⁷)-, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₄ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алифатический, C₂₋₁₀ галоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₂₋₁₀-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₃₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₂₋₁₀-алкокси, C₅₋₁₀ сплавленный бициклил-C₂₋₁₀-алкокси, C₂₋₁₀

гетероцикллил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₁₋₄ гетероарил, замещенный C₆₋₁₀ арил, C₂₋₁₀
 гетероцикллил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₄
 гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, замещенный C₆₋₁₀
 5 арил-C₃₋₆-алкил, C₂₋₁₀ гетероцикллил-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси,
 C₁₋₆ аминоалкокси, гидрокси-замещенный C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, амино-
 замещенный C₁₋₁₂ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-галоалкокси, гидрокси-
 замещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси,
 10 C₆₋₁₀ арил-C₂₋₁₀-алкокси, C₂₋₁₀ гетероцикллил-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикллил-C₁₋₆-
 алкокси, C₂₋₁₀ гетероцикллил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₃₋₁₀ карбоцикллил(C₁₋₆
 гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арилокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀
 ариламино-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀
 15 карбоциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₁₋₆
 азидоалкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикллил, C₅₋₁₂
 сплавленный бицикллил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный
 гетеробицикллил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный
 гетеробициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный
 20 гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный
 гетеробицикллил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂
 сплавленный гетеробицикллил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный
 бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂
 25 сплавленный бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный
 гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил-C(=O)-, C₅₋₁₂
 сплавленный бицикллил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикллил-C(=O)-, C₅₋₁₂
 сплавленный гетеробицикллил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂
 30 12 сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бицикллил-C(=O)NR⁷-,
 C₅₋₁₂ сплавленный гетеробицикллил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ спиро бицикллил, C₅₋₁₂ спиро
 гетеробицикллил, C₅₋₁₂ спиро бицикллил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро
 35 гетеробицикллил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро бициклокси, C₅₋₁₂ спиро
 гетеробициклокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино, C₅₋₁₂
 12 спиро бицикллил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро
 бицикллил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро
 40 бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро
 бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂
 спиро бицикллил-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бицикллил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил-C
 (=O)-, C₅₋₁₂ спиро гетеробицикллил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂
 45 спиро гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ спиро бицикллил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ спиро
 гетеробицикллил-C(=O)NR⁷-, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-
 (CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикллил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-,

где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; и

R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)-, R⁷S(=O)-, R⁷S(=O)N(R^{7a})-, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкил, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкил, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкил, R^{7a}R⁷N-C₁₋₆ алкокси, R⁷S(=O)-C₁₋₆ алкокси, R⁷R^{7a}N-C(=O)-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алифатический, C₂₋₁₀ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, гидроксизамещенный C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, аминозамещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-галоалкокси, гидроксизамещенный C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₅ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкиламино, C₇₋₁₀ циклоалкилокси, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₃₋₁₀ карбоциклил-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклил-C₁₋₆-алкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₃₋₁₀ карбоциклил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арил(C₁₋₆ гидроксиалкокси), C₆₋₁₀ арилокси-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклилокси, C₁₋₆, азидоалкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ сплавленный бициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклокси-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)O-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклиламино-C(=O)-, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил-C(=O)NR⁷-, C₅₋₁₂ спиро бициклил, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алифатический, C₅₋₁₂ спиро бициклокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклокси, C₅₋₁₂ спиро бициклиламино, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклиламино, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил-C₁₋₆-алкокси, C₅₋₁₂ спиро бициклил-C₁₋₆-алкиламино, C₅₋₁₂ спиро

гетеробициклил- C_{1-4} -алкиламино, C_{5-12} спиро бициклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробициклокси- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро бициклиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро гетеробициклиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{5-12} спиро бициклил- $C(=O)-$, C_{5-12} спиро бициклил- $C(=O)O-$, C_{5-12} спиро гетеробициклил- $C(=O)-$, C_{5-12} спиро гетеробициклил- $C(=O)O-$, C_{5-12} спиро бициклиламино- $C(=O)-$, C_{5-12} спиро гетеробициклиламино- $C(=O)-$, C_{5-12} спиро бициклил- $C(=O)N(R^7)-$, C_{5-12} спиро гетеробициклил- $C(=O)N(R^7)-$, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4.

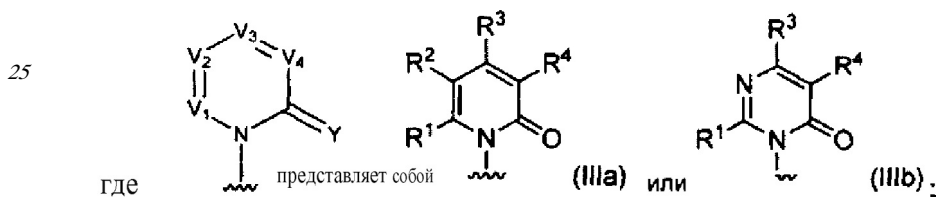
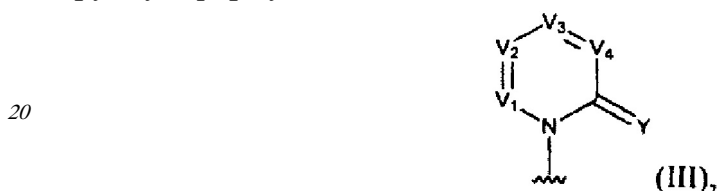
[00187] В некоторых реализациях каждый R⁵ представляет собой независимо H, $R^7R^{7a}NC(=O)-$, $R^7OC(=O)-$, $R^7C(=O)-$, $R^7R^{7a}NS(=O)-$, $R^7OS(=O)-$, $R^7S(=O)-$, $R^7R^{7a}NS(=O)_2-$, $R^7OS(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалифатический, C_{1-6} гидроксиалифатический, C_{1-6} аминоалифатический, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} алкилтио- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арилокси- C_{1-6} -алифатический, C_{2-10} гетероциклилокси- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкилокси- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} ариламино- C_{1-6} -алифатический, C_{2-10} гетероциклиламино- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкиламино- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил или C_{3-10} карбоциклил.

[00188] В некоторых реализациях каждый R^{5a} представляет собой независимо H, гидрокси, амино, F, Cl, Br, I, циано, оксо ($=O$), $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{6-10} арил, C_{1-6} гетероарил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{2-10} гетероциклил, меркапто, нитро, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкил, C_{6-10} ариламино, C_{1-9} гетероариламино, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} гетероциклилокси, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкиламино или C_{6-10} арилокси.

[00189] В некоторых реализациях каждый R⁷ и R^{7a} представляет собой независимо H, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалифатический, C_{1-6} гидроксиалифатический, C_{1-6}

аминоалифатический, C₁₋₆-, алкокси-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆
 алкиламино-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкилтио-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀
 арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀
 5 гетероцикл-ли-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀
 арилокси-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀ гетероциклокси-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀
 циклоалкилокси-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ ариламино-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀
 гетероциклиламино-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкиламино-C₁₋₆-алифатический,
 10 C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероцикл или C₃₋₁₀ карбоцикл; с оговоркой,
 что там, где R⁷ и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом водорода, R⁷ и R^{7a}, вместе с
 атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное
 или незамещенное 3...8-звенное кольцо, или замещенное или незамещенное C₅₋₁₂ спиро
 бициклическое или C₅₋₁₂ сплавненное бициклическое кольцо.

15 [00190] В некоторых реализациях N, V₁, V₂, V₃, V₄ и C(=Y) из формулы (I) определяют
 группу с формулой (III):



каждый R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a},
 30 -OC(=O)NR⁷R^{7a},
 -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-,
 R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆
 35 гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси,
 C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀
 арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₆ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино,
 C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₂₋₁₀ гетероцикл-ли-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉
 40 гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероцикл, C₃₋₁₀ циклоалкил,
 C₂₋₁₀ гетероцикл-ли-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀
 арил, C₁₋₉ гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉
 гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-
 45 (CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероцикл-ли-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-,
 где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)
 NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t
 представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или

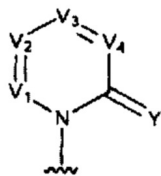
4; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, и C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$ представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N^-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{5a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоксокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^3 представляет собой H, F, Cl, I, циано, $R^{7a}R^7N^-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{2-6} галоалкил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{3-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкил- C_{2-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-4} гетероарил, замещенный C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, замещенный C_{6-10} арил- C_{3-6} -алкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоксокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{2-10} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклилокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^4 представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{2-10} алкокси, C_{1-6} гидроксид, C_{1-6} аминоксид, C_{1-6} галоамин, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-5} циклоамин, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоамин, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{6-10} арилокси, C_{1-10} гетероарилокси, C_{2-10} гетероцикл, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероцикл- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$, или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4.

[00191] В некоторых реализациях

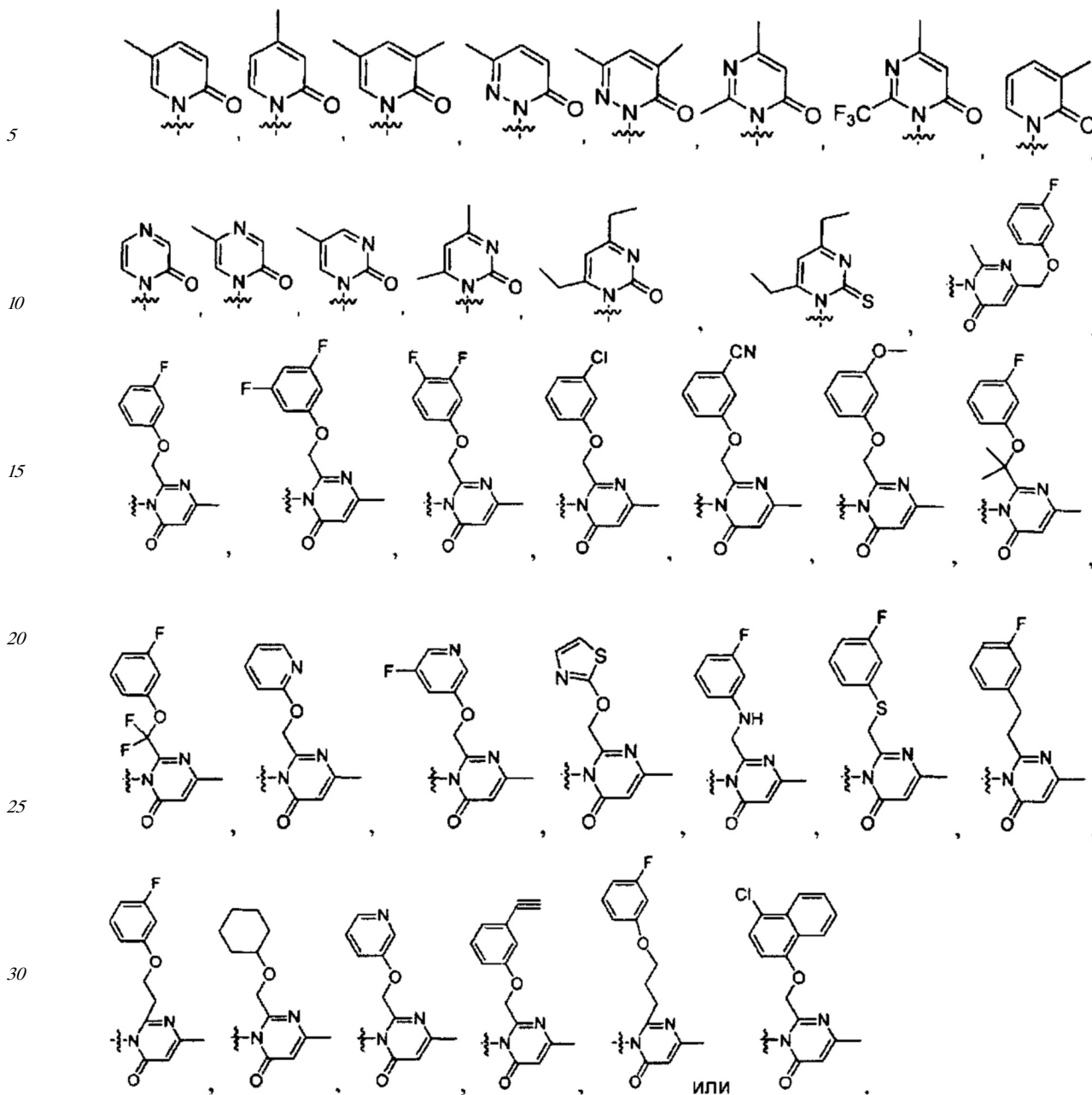


представляет собой

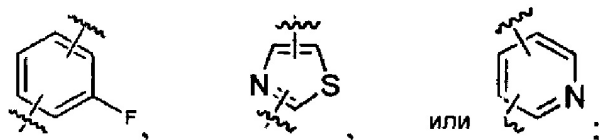
35

40

45



35 [00192] В некоторых реализациях А представляет собой



40 Х представляет собой связь, NR^5 , O, S, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{Y})-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{Y})-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{Y})-\text{N}(\text{R}^5)-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(=\text{O})_t$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(=\text{O})_t-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, или $-\text{C}=\text{C}-$, где каждый t представляет собой 1 или 2; каждый m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

45 Y представляет собой O;

В представляет собой $-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$, C_{4-12} карбоцикл, C_{4-12} циклоалкил, C_{2-10} гетероцикл, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{5-12} сплавленный бицикл, C_{5-12}

сплавленный гетеробициклил, C₅₋₁₂ спиро бициклил, или C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил; где каждый из C₄₋₁₂ карбоциклил, C₄₋₁₂ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₅₋₁₂ сплавленный бициклил, C₅₋₁₂ сплавленный гетеробициклил, C₅₋₁₂ спиро бициклил и C₅₋₁₂ спиро гетеробициклил представляет собой дополнительно замещенный оксо (=O), гидрокси, амино, гало, циано, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₂₋₁₀ гетероциклил, меркапто, нитро, C₆₋₁₀ арилокси, карбоксо, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкокси, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-C(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)-, C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)-, гидрокси-замещенный C₁₋₆ алкил-S(=O)₂-, или карбоксо C₁₋₆ алкокси;

R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоксокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- дополнительно замещен одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропирил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R² представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{5a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, C₁₋₆ алифатический, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоксокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкилокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алкиламино, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алкиламино, C₃₋₁₀ циклоалкиламино, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, C₆₋₁₀ арилокси, C₁₋₉ гетероарилокси, C₁₋₉ гетероарилокси-C₁₋₆-алкокси, C₂₋₁₀ гетероциклил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀

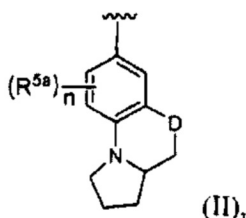
- циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, или
- 5 C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;
- 10 R^3 представляет собой H, F, Cl, I, циано, $R^{7a}R^7N$ -, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, $R^7R^{7a}N$ -S(=O)₂-, $R^7S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$ -, $R^{7a}R^7N$ - C_{1-6} алкил, $R^7S(=O)$ - C_{1-6} алкил, $R^7R^{7a}N$ -C(=O)- C_{1-6} алкил, $R^{7a}R^7N$ - C_{1-6} алкокси, $R^7S(=O)$ - C_{1-6} алкокси, $R^7R^{7a}N$ -C(=O)- C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
- 15 алифатический, C_{2-6} галоалкил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{3-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкил- C_{2-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10}
- 20 циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-4} гетероарил, замещенный C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, замещенный C_{6-10} арил- C_{3-6} -алкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоксокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{2-10} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10}
- 25 карбоциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклилокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;
- 30 R^4 представляет собой H, F, I, циано, гидрокси, $R^{7a}R^7N$ -, -C(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)NR⁷R^{7a}-, -OC(=O)OR⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}-, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}-, $R^7R^{7a}N$ -S(=O)₂-, $R^7S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$ -, $R^{7a}R^7N$ - C_{1-6} алкил, $R^7S(=O)$ - C_{1-6} алкил, $R^7R^{7a}N$ -C(=O)- C_{1-6} алкил, $R^{7a}R^7N$ - C_{1-6} алкокси, $R^7S(=O)$ - C_{1-6} алкокси, $R^7R^{7a}N$ -C(=O)- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{2-10} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6}
- 40 аминоксокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-5} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10}
- 45 гетероциклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоциклил- C_{1-6} -алкиламино, C_{6-10} арилокси, C_{1-10} гетероарилокси, C_{2-10} гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил,

С₁₋₉ гетероарил, С₆₋₁₀ арил-С₂₋₆-алифатический, С₁₋₉ гетероарил-С₁₋₆-алифатический, С₆₋₁₀ арил-(СН₂)_p-G-(СН₂)_m-, С₁₋₉ гетероарил-(СН₂)_p-G-(СН₂)_m-, С₂₋₁₀ гетероцикллил-(СН₂)_p-G-(СН₂)_m-, или С₃₋₁₀ циклоалкил-(СН₂)_p-G-(СН₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R⁵ представляет собой независимо H, R⁷R^{7a}NC(=O)-, R⁷OC(=O)-, R⁷C(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)-, R⁷OS(=O)-, R⁷S(=O)-, R⁷R^{7a}NS(=O)₂-, R⁷OS(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, С₁₋₃ алкил, С₁₋₃ галоалкил, С₁₋₃ гидроксиалкил, С₁₋₃ аминоалкил, С₁₋₃ алкокси-С₁₋₃-алкил, С₁₋₃ алкиламино-С₁₋₃-алкил, С₁₋₃ алкилтио-С₁₋₆-алкил, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₃-алкил, С₁₋₉ гетероарил-С₁₋₃-алкил, С₂₋₁₀ гетероцикллил-С₁₋₃-алкил, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₃-алкил, С₆₋₁₀ арил, С₁₋₉ гетероарил, С₂₋₁₀ гетероцикллил или С₃₋₁₀ карбоцикллил; и

каждый R⁷ и R^{7a} представляет собой независимо H, С₁₋₆ алифатический, С₁₋₆ галоалифатический, С₁₋₆ гидроксиалифатический, С₁₋₆ аминоалифатический, С₁₋₆ алкокси-С₁₋₆-алифатический, С₁₋₆ алкиламино-С₁₋₆-алифатический, С₁₋₆ алкилтио-С₁₋₆-алифатический, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆-алифатический, С₁₋₉ гетероарил-С₁₋₆-алифатический, С₂₋₁₀ гетероцикллил-С₁₋₆-алифатический, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆-алифатический, С₆₋₁₀ арил, С₁₋₉ гетероарил, С₂₋₁₀ гетероцикллил или С₃₋₁₀ карбоцикллил; с оговоркой, что там, где R⁷ и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом водорода, R⁷ и R^{7a}, вместе с атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо.

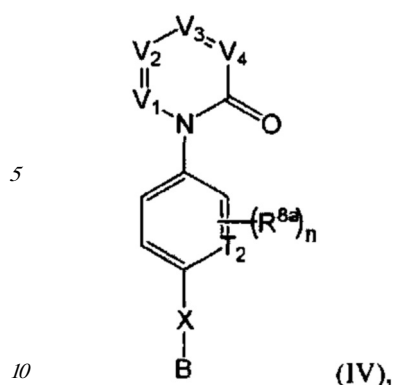
[00193] В некоторых реализациях А, Х и В определяют группу с формулой (II):



где D представляет собой O; n является 0, 1 или 2; и

каждый R^{5a} представляет собой независимо H, гидрокси, amino, F, Cl, Br, I, R^{7a}R⁷N-, -C(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)NR⁷R^{7a}, -OC(=O)OR⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁷R^{7a}, -N(R⁷)C(=O)OR^{7a}, -N(R⁷)C(=O)-R^{7a}, R⁷R^{7a}N-S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂-, R⁷S(=O)₂N(R^{7a})-, циано, нитро, меркапто, С₁₋₄ алкил, С₁₋₄ алкокси, С₁₋₄ алкиламино, С₁₋₄ алкилтио, С₆₋₁₀ арил, или С₁₋₉ гетероарил.

[00194] В некоторых реализациях формула (IV) представляет собой



где V_1 представляет собой N или CR^1 , V_2 представляет собой N или CR^2 , V_3 представляет собой N или CR^3 , и V_4 представляет собой N или CR^4 , где как минимум один из V_1 , V_2 , V_3 и V_4 представляет собой N; T_2 представляет собой N или CR^{10} ;

X представляет собой связь, NR^5 , O, S, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-Y-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-CH=CH-$, или $-C=C-$, где каждый m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

V представляет собой $-NR^7R^{7a}$, C_{4-12} карбоцикл, C_{4-12} циклоалкил, C_{2-10} гетероцикл, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{5-12} сплавленный бицикл, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл, C_{5-12} спиро бицикл, или C_{5-12} спиро гетеробицикл; где каждый из C_{4-12} карбоцикл, C_{4-12} циклоалкил, C_{2-10} гетероцикл, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{5-12} сплавленный бицикл, C_{5-12} сплавленный гетеробицикл, C_{5-12} спиро бицикл и C_{5-12} спиро гетеробицикл дополнительно замещен оксо ($=O$), гидрокс, амина, гало, циано, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{2-10} гетероцикл, меркапто, нитро, C_{6-10} арилокси, карбокси, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкокси, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкил- $C(=O)-$, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$, алкил- $S(=O)-$, C_{1-6} алкил- $S(=O)_2-$, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)-$, гидрокс-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)_2-$, или карбокси C_{1-12} алкокси;

R^1 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидрокс, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{5a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероцикл, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероцикл- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$,

$S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$,
или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет
собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9}
гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, и C_{3-10} циклоалкил-
5 $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ дополнительно замещен одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил,
пропил, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$,
10 $-OC(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{5a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$,
 $R^7S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкокси,
 C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6}
алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10}
15 арил- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкиламино, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9}
гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси,
 C_{6-10} арилокси, C_{1-9} гетероарилокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10}
гетероциклил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10}
20 циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-4} гетероарил, C_{6-10}
арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-$
 $(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, или
 C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$,
25 $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S(=O)_t-$, $-OS(=O)_t-$,
или $-OS(=O)_tNH-$; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет
собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R^3 представляет собой H, F, Cl, I, циано, $R^{7a}R^7N-$, $-C(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$, $-OC$
30 $(=O)OR^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$, $R^7S(=O)_2-$,
 $R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил,
 $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6}
алифатический, C_{2-6} галоалкил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{3-6} -алкокси,
35 C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} циклоалкил- C_{2-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил,
 C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10}
циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-4} гетероарил, замещенный C_{6-10} арил, C_{1-4}
гетероарил- C_{1-6} -алифатический, замещенный C_{6-10} арил- C_{3-6} -алкил, C_{2-10}
40 гетероциклил- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6}
галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6}
алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{6-10} арил- C_{2-10} -алкокси, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10}
карбоциклил- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероциклилокси, C_{3-10} циклоалкилокси, C_{6-10} арил-
45 $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-$
 $(CH_2)_m-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O,
S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)NH-$, $-HN-S$

$(=O)_t$ -, $-OS(=O)_t$ -, или $-OS(=O)_tNH$ -; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, $R^{7a}R^7N$ -, $-C(=O)NR^7R^{7a}$ -, $-OC(=O)NR^7R^{7a}$ -, $-OC(=O)OR^7$ -, $-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$ -, $-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$ -, $-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$ -, $R^7R^{7a}N-S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2N(R^{7a})$ -, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкил, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $R^{7a}R^7N-C_{1-6}$ алкокси, $R^7S(=O)-C_{1-6}$ алкокси, $R^7R^{7a}N-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалкил, C_{2-10} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоксокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкокси, C_{3-5} циклоалкилокси, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарилокси- C_{1-6} -алкокси, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алкиламино, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкокси, C_{3-10} карбоцикл- C_{1-6} -алкиламино, C_{6-10} арилокси, C_{1-10} гетероарилокси, C_{2-10} гетероцикл, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{6-10} арил- C_{2-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, C_{2-10} гетероцикл- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$ -, $-C(=O)NH$ -, $-OC(=O)NH$ -, $-OC(=O)-$ -, $-NHC(=O)NH$ -, $-HN-S(=O)_t$ -, $-OS(=O)_t$ -, или $-OS(=O)_tNH$ -; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^5 представляет собой независимо H, $R^7R^{7a}NC(=O)$ -, $R^7OC(=O)$ -, $R^7C(=O)$ -, $R^7R^{7a}NS(=O)$ -, $R^7OS(=O)$ -, $R^7S(=O)$ -, $R^7R^{7a}NS(=O)_2$ -, $R^7OS(=O)_2$ -, $R^7S(=O)_2$ -, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоксокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} алкилтио- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алкил, C_{1-9} гетероарил- C_{1-3} -алкил, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-3} -алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероцикл или C_{3-10} карбоцикл;

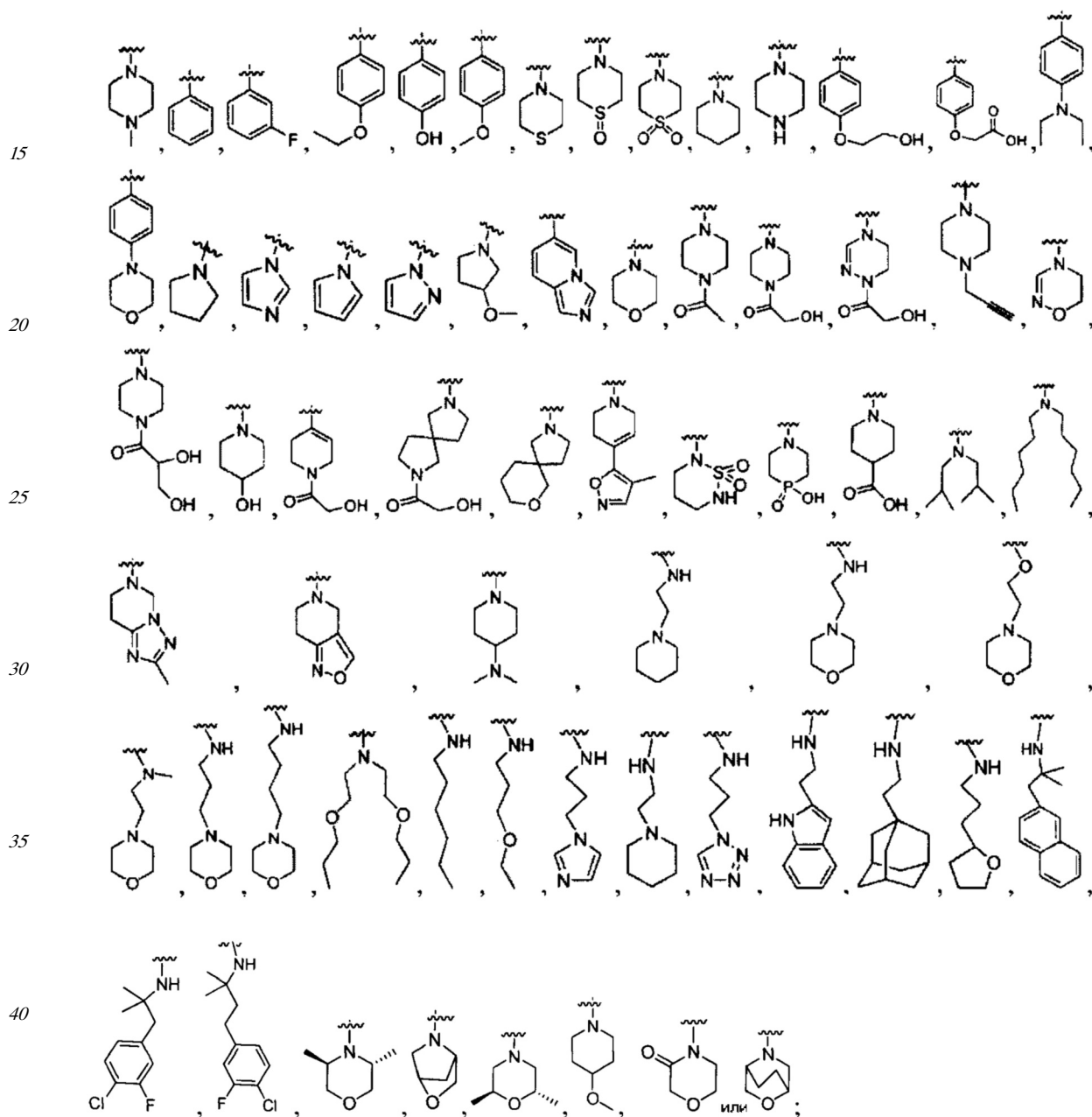
каждый R^7 и R^{7a} представляет собой независимо H, C_{1-6} алифатический, C_{1-6} галоалифатический, C_{1-6} гидроксиалифатический, C_{1-6} аминоксокси, C_{1-12} алкокси- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алифатический, C_{1-6} алкилтио- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил- C_{1-6} -алифатический, C_{1-9} гетероарил- C_{1-6} -алифатический, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-6} -алифатический, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} -алифатический, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероцикл или C_{3-10} карбоцикл; с оговоркой, что там, где R^7 и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом водорода, R^7 и R^{7a} , вместе с атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо;

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, $-N(CH_3)_2$ -, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$

алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, циано, нитро, меркапто, C₁₋₄ алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилтио, C₆₋₁₀ арил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил или C₁₋₉ гетероарил; n представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

каждый R¹⁰ представляет собой независимо H, гидроксигруппа, амино, F, Cl, Br, I, циано, нитро, меркапто, алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, или C₁₋₄ алкилтио.

[00195] В некоторых реализациях В представляет собой -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂,



R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксигруппа, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, фенил-

(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, (фтор-замещенный фенил)-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, тиазолил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, пиридил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, фенилэтил, циклогексил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, нафтил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или морфолинил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4; или где каждый из фенил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, (фтор-замещенный фенил)-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, тиазолил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, пиридил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, фенилэтил, циклогексил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, нафтил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и морфолинил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- дополнительно замещен одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропирил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R² представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, фенил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, (фтор-замещенный фенил)-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, тиазолил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или морфолинил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, гидроксид, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, фенил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, (фтор-замещенный фенил)-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, тиазолил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или морфолинил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, фенил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, (фтор-замещенный фенил)-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, тиазолил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или морфолинил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NHC(=O)NH-, -HN-S(=O)_t-, -OS(=O)_t-, или -OS(=O)_tNH-; каждый t представляет собой 1 или 2; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R⁵ представляет собой независимо H, C₁₋₃ алкил, фенил, бензил, пиридил

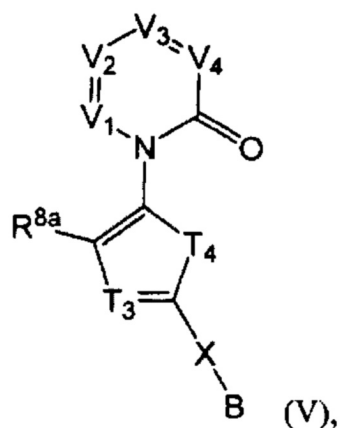
или морфолино метил;

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксигруппа, амино, F, Cl, Br, I, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH$ -, циано, нитро, меркапто, C_{1-4} алкил, трифторметил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилтио, C_{6-10} арил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил или C_{1-9} гетероарил;

n представляет собой 0, 1, 2, или 3; и

каждый R^{10} представляет собой независимо H, гидроксигруппа, амино, F, Cl, Br, I, циано, нитро, меркапто, C_{1-4} алкил, трифторметил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, или C_{1-4} алкилтио.

[00196] В некоторых реализациях формула (V) представляет собой



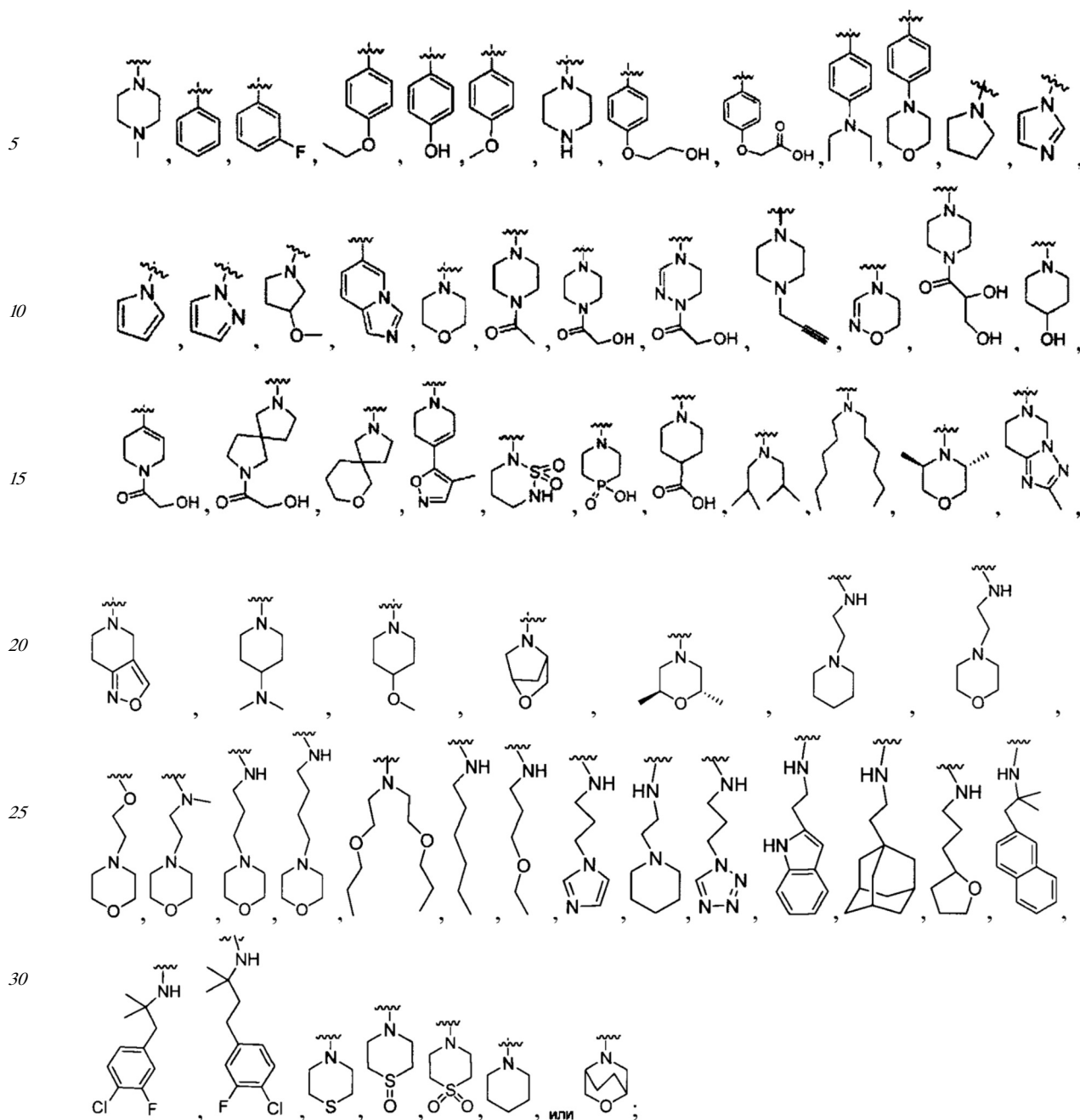
где V_1 представляет собой N или CR^1 , V_2 представляет собой N или CR^2 , V_3 представляет собой N или CR^3 , и V_4 представляет собой N или CR^4 , где как минимум один из V_1 , V_2 , V_3 и V_4 представляет собой N;

T_2 представляет собой N или CR^{10} ;

T_4 представляет собой NR^5 , O, S или CR^1R^1a ;

X представляет собой связь, NR^5 , O, S, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-Y-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-CH=CH-$, или $-C=C-$, где каждый t представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

B представляет собой $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$,



R^1 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2NH-$, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, или C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где G представляет собой O, S, NR^5 , $S(=O)$, $S(=O)_2$, или $C(=O)$; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; или где C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ представляет собой дополнительно замещенный одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R^2 представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)NH-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)O-C_{1-4}$ алкил, $-NHC(=O)-C_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил- $NH-S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2$, C_{1-4} алкил- $S(=$

O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, или C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, или C(=O); каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

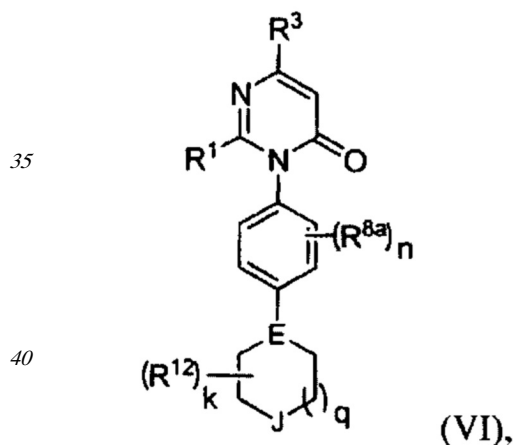
5 R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, гидроксид, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, или C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, или C(=O); каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

10 R⁴ представляет собой H, F, I, циано, гидроксид, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, трифторметил, или C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где G представляет собой O, S, NR⁵, S(=O), S(=O)₂, или C(=O); каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

15 каждый R⁵ представляет собой независимо H, C₁₋₄ алкил, фенил, бензил, пиридил или морфолино метил; и

20 каждый R^{8a}, R¹⁰, R¹¹, и R^{11a} представляет собой независимо H, гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -OC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)NH-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)O-C₁₋₄ алкил, -NHC(=O)-C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил-NH-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂-, C₁₋₄ алкил-S(=O)₂NH-, циано, нитро, меркапто, C₁₋₄ алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилтио, C₆₋₁₀ арил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил или C₁₋₉ гетероарил.

30 [00197] В некоторых реализациях формула (VI) представляет собой



где E представляет собой N или CR¹⁰;

45 J представляет собой O, S, S(=O), S(=O)₂, NR¹³ или CR¹⁴R^{14a};

k представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; q представляет собой 0, 1 или 2;

R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил,

C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-6} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{6-10} арил- C_{1-12} алкил, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, где каждый

5 G представляет собой O , S , NR^5 , $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$ или $-NHC(=O)NH-$; каждый p и m представляет собой независимо 0 , 1 , 2 или 3 ; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, и C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$ дополнительно замещен одним или более F , Cl , Br , I , метил, этил, пропил, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси, или циано;

10 R^3 представляет собой H , F , Cl , I , циано, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкокси, C_{1-12} аминоалкокси, C_{1-6} галоалкокси, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{1-9} гетероарил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, C_{2-10} гетероциклил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, или C_{3-10} циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m^-$, где каждый G представляет собой O , S , NR^5 , $C(=O)$, $-C(=O)NH-$, $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$ или $-NHC(=O)NH-$; каждый p и m представляет собой независимо 0 , 1 , 2 или 3 ;

каждый R^5 представляет собой независимо H , $R^7R^{7a}NC(=O)-$, $R^7OC(=O)-$, $R^7C(=O)-$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} алкиламино- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} алкилтио- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} -алкил, C_{1-9} гетероарил- C_{1-3} -алкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-3} -алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил или C_{3-10} карбоциклил;

каждый R^{8a} представляет собой независимо H , гидроксид, амино, F , Cl , Br , I , $-N(CH_3)_2$, циано, нитро, меркапто, C_{1-4} алкил, трифторметил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилтио, C_{6-10} арил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил или C_{1-9} гетероарил;

n представляет собой 0 , 1 , 2 или 3 ;

30 R^{10} представляет собой независимо H , гидроксид, амино, F , Cl , Br , I , циано, нитро, меркапто, C_{1-4} алкил, трифторметил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, или C_{1-4} алкилтио;

каждый R^{12} представляет собой оксо ($=O$), гидроксид, амино, гало, циано, C_{1-4o} алкокси, C_{1-4o} алкиламино, C_{1-4o} алкилтио, C_{1-4o} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, меркапто, нитро, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил, C_{2-10} гетероциклил, C_{6-10} арилокси, карбокси, гидроксид-замещенный C_{1-6} алкокси, гидроксид-замещенный C_{1-6e} алкил- $C(=O)-$, C_{1-6} алкил- $C(=O)-$, C_{1-6} алкил- $S(=O)-$, C_{1-6} алкил- $S(=O)_2-$, гидроксид-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)-$, гидроксид-замещенный C_{1-6} алкил- $S(=O)_2-$, или карбокси C_{1-6} алкокси;

40 R^{13} представляет собой H , C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкокси, гидроксид-замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} карбоксиалкокси, C_{1-4} алкилкарбонил или гидроксид-замещенный C_{1-4} алкилкарбонил; и

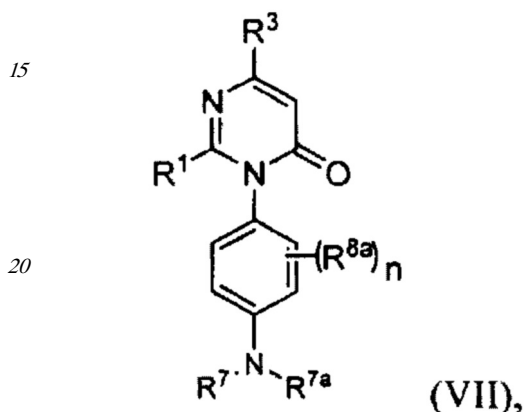
каждый R^{14} и R^{14a} представляет собой независимо H , гидроксид, карбокси, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} алкиламино.

[00198] В некоторых реализациях R^1 представляет собой независимо H , F , Cl , Br , I ,

циано, гидроксид, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, C₆₋₈ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- или C₄₋₆ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой NR⁵, O или S, каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; или где каждый из C₆₋₈ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- и C₄₋₆ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- дополнительно замещен одним или более F, Cl, Br, метил, этил, пропил, этинил, пропинил, бутинил, метокси, или циано; и

R представляет собой независимо H, F, Cl, I, циано, гидроксид, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, тер-бутил, C₆₋₈ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- или C₄₋₆ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O или S, каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3.

[00199] В некоторых реализациях формула (VI) представляет собой



25 где R¹ представляет собой H, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₁₂ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- или -NHC(=O)NH-; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, и C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- дополнительно замещен одним или более F, Cl, Br, I, метил, этил, пропил, циано, этинил, метокси, этокси, или пропинил;

R³ представляет собой H, F, Cl, I, циано, гидроксид, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ гидроксиалкокси, C₁₋₆ аминоалкокси, C₁₋₆ галоалкокси, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₁₋₉ гетероарил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, C₂₋₁₀ гетероциклил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, или C₃₋₁₀ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G представляет собой O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- или -NHC(=O)NH-; каждый p и m представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁵ представляет собой независимо H, R⁷R^{7a}NC(=O)-, R⁷OC(=O)-, R⁷C(=O)-, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃ алкиламино-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃ алкилтио-C₁₋₃-алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃-алкил, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₃-алкил, C₂₋₁₀ гетероциклил-C₁₋₃-алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₃-алкил,

C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероцикл или C₃₋₁₀ карбоцикл;

каждый R⁷ представляет собой независимо H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалифатический, C₁₋₆ гидроксиалифатический, C₁₋₆ аминоалифатический, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₄ алкилтио-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀

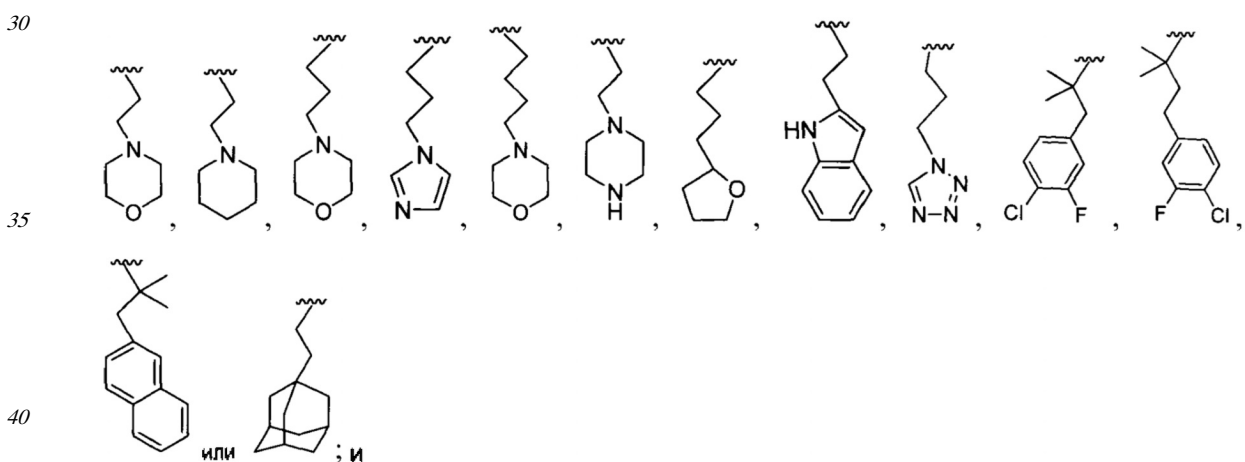
гетероцикл-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероцикл или C₃₋₁₀ карбоцикл;

каждый R^{7a} представляет собой независимо C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалифатический, C₁₋₆ гидроксиалифатический, C₁₋₆ аминоалифатический, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкиламино-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₆ алкилтио-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆-алифатический, C₁₋₉ гетероарил-C₁₋₆-алифатический, C₂₋₁₀ гетероцикл-C₁₋₆-алифатический, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆-алифатический, C₆₋₁₀ арил, C₁₋₉ гетероарил, C₂₋₁₀ гетероцикл или C₃₋₁₀ карбоцикл;

с оговоркой, что там, где R⁷ и R^{7a} связаны с одним и тем же атомом водорода, R⁷ и R^{7a}, вместе с атомом водорода, с которым они связаны, дополнительно формируют замещенное или незамещенное 3...8-звенное кольцо;

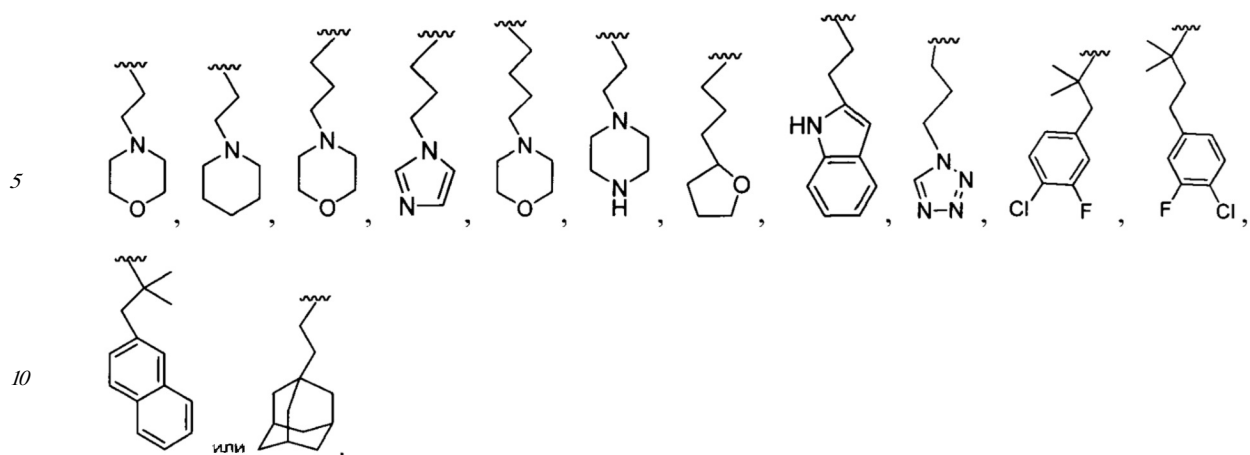
каждый R^{8a} представляет собой независимо H, гидроксид, амино, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, циано, нитро, меркапто, C₁₋₄ алкил, трифторметил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилтио, C₆₋₁₀ арил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил или C₁₋₉ гетероарил; и n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

[00200] В некоторых реализациях каждый R⁷ представляет собой независимо H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₆-алкил,

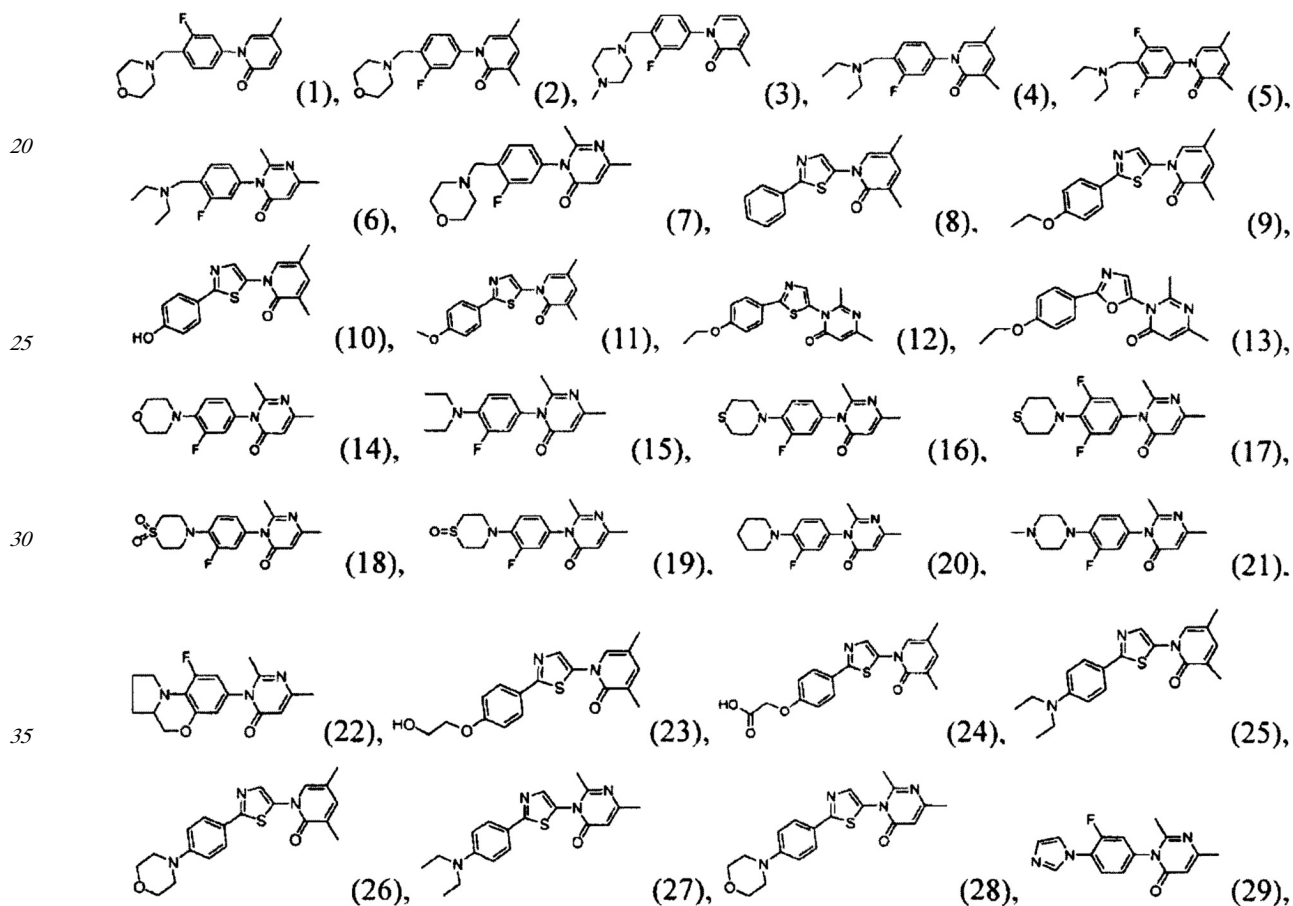


каждый R^{7a} представляет собой независимо C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₆-алкил,

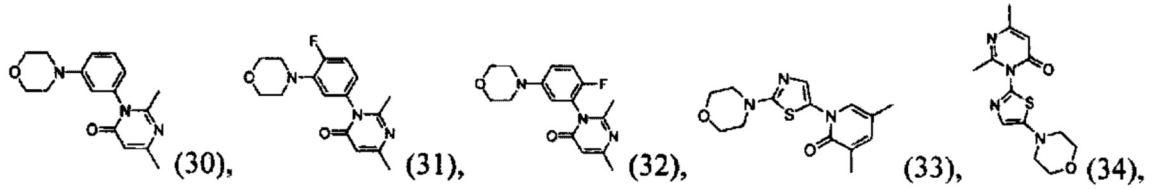
45



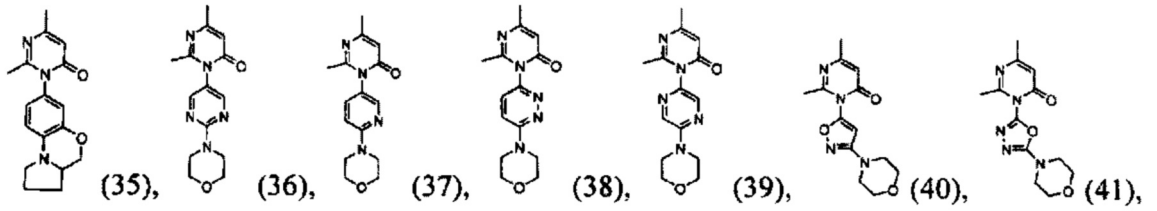
[00201] Объектом заявки является также одно из приведенных ниже химических соединений, или стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, оксид азота, гидрат, сольват, или их фармацевтически приемлемая соль, не ограничиваясь перечисленным далее:



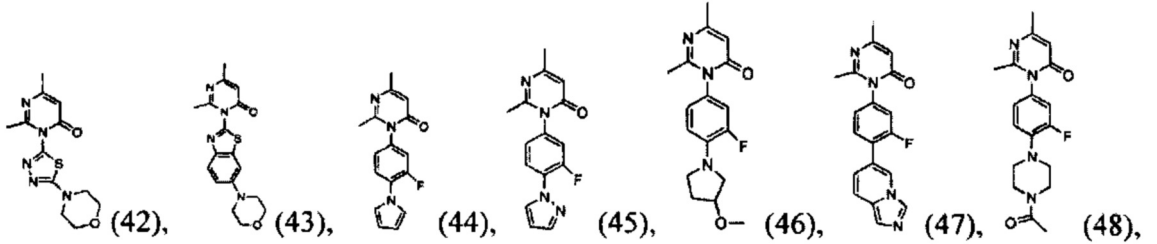
5



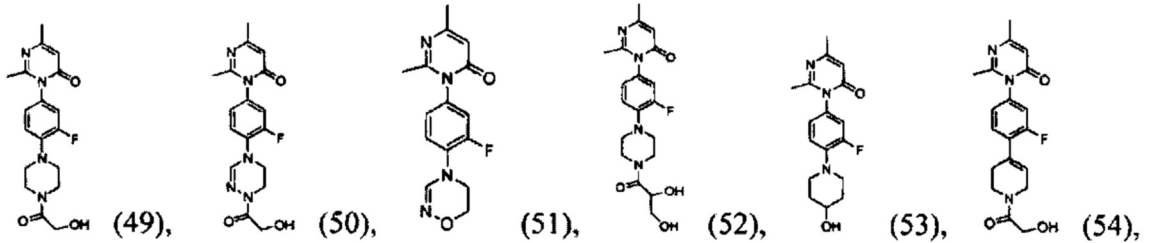
10



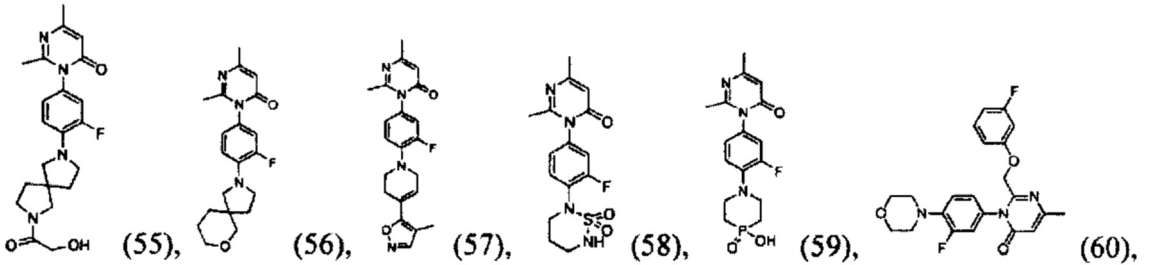
15



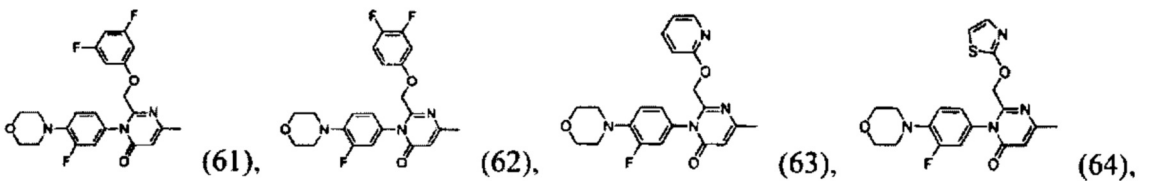
20



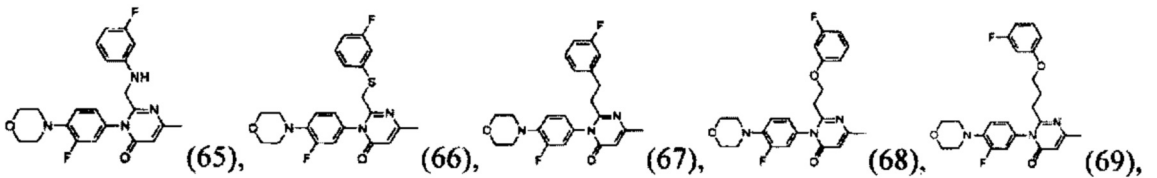
25



30

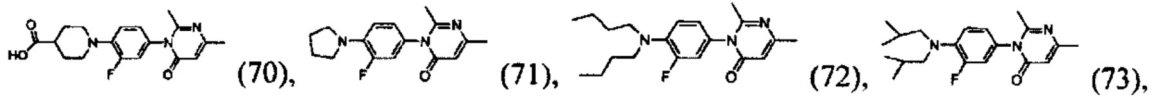


35

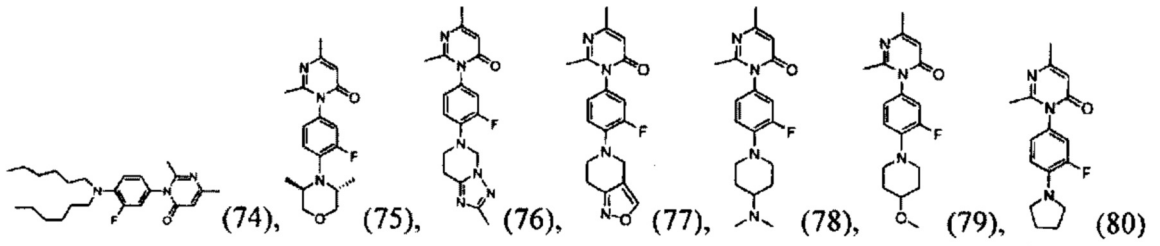


40

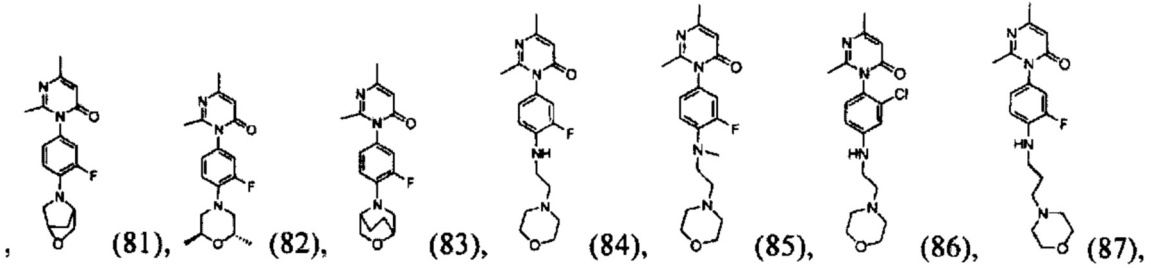
45



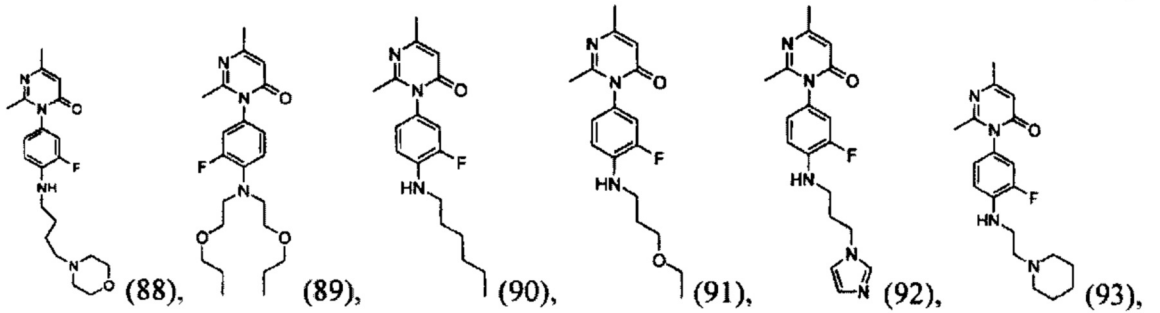
5



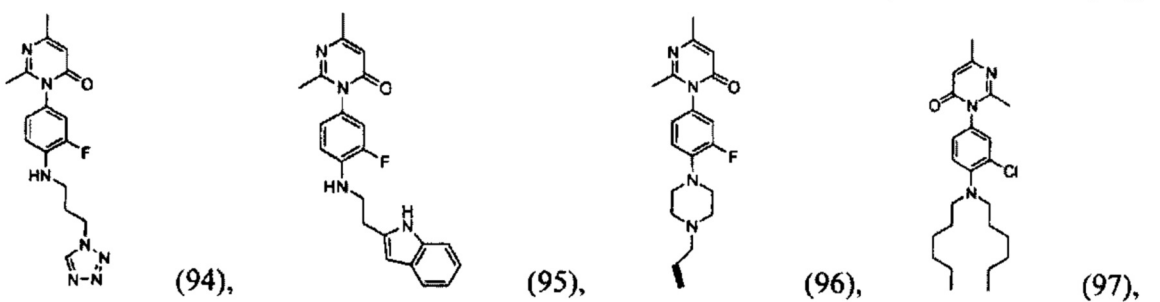
10



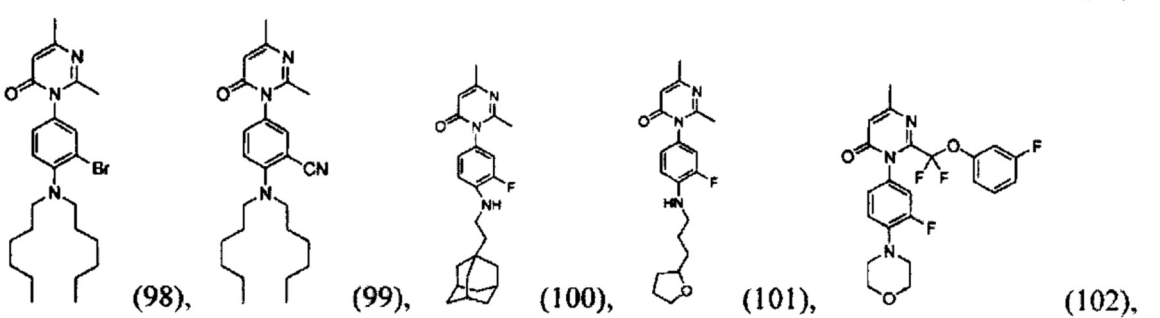
15



20



25

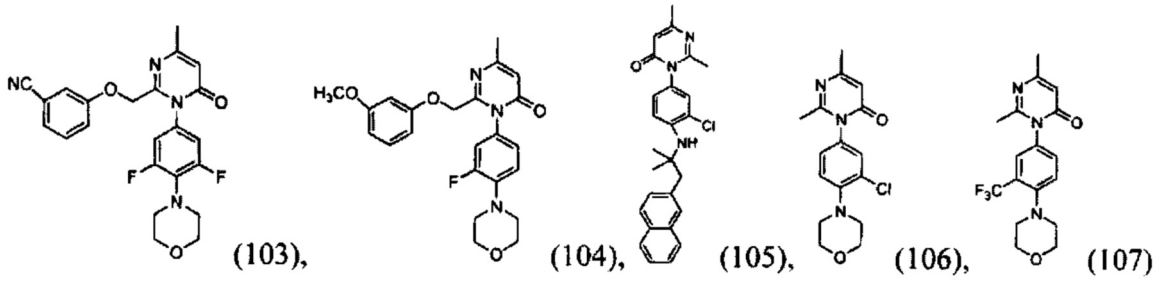


35

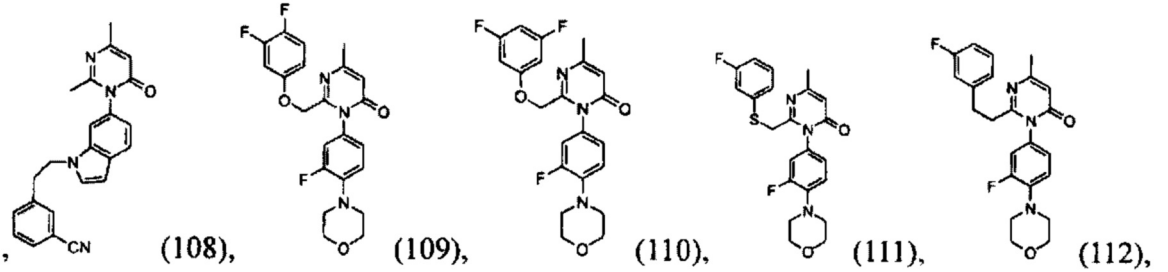
40

45

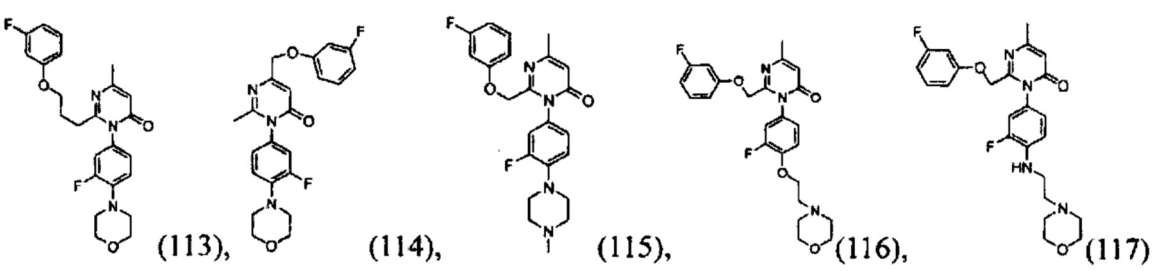
5



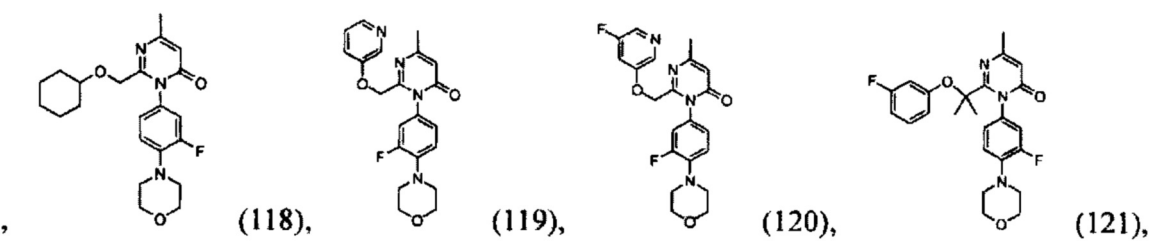
10



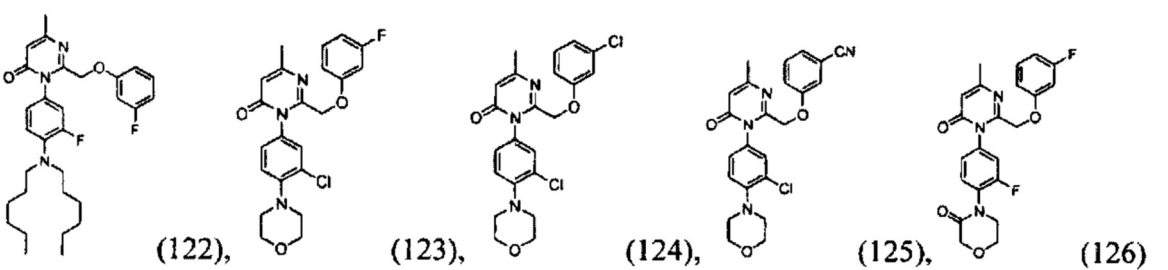
15



20

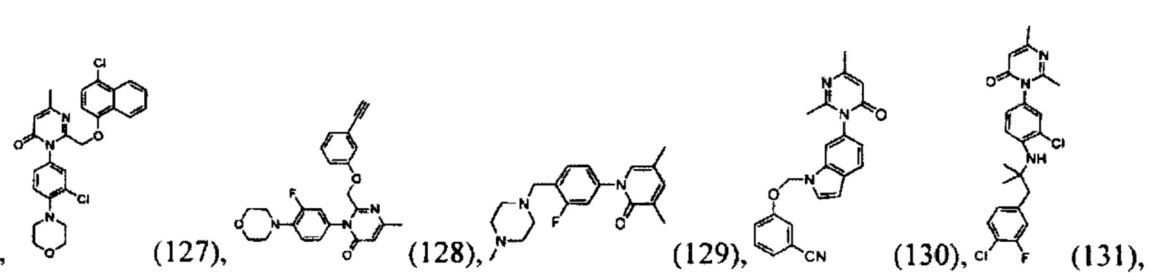


25



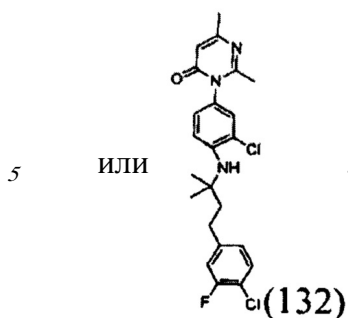
30

35



40

45



[00202] Заявляется также применение заявляемых химических соединений, или их фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственных препаратов для лечения фиброзного заболевания ткани или органа пациента, включая представленные в настоящей заявке. Заявляется фармацевтический препарат, содержащий терапевтически эффективное количество химического соединения с формулой (I), (V), (VI), (VII) или (IV) совместно с как минимум одним фармацевтически приемлемым носителем, инертным наполнителем, разбавителем, активатором или основой.

[00203] Заявляются фармацевтические препараты, содержащие заявляемое химическое соединение, или а стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, оксид азота, гидрат, сольват, или их фармацевтически приемлемая соль или их прототип; и дополнительно фармацевтически приемлемый носитель, инертный наполнитель, разбавитель, активатор или основа или их сочетание.

[00204] Также заявляется способ лечения фиброзного заболевания ткани или органа пациента или подозрения на такой фиброз, способ заключается в лечении объекта терапевтически эффективным количеством химического соединения с формулой (I), (V), (VI), (VII) или (IV).

[00205] В настоящей заявке фиброзное заболевание ткани или органа представляет собой почечный интерстициальный фиброз, клубочковый склероз, фиброз печени, пульмональный фиброз, перитонеальный фиброз, миокардиальный фиброз, дерматофиброз, послеоперационные спайки, доброкачественную гипертрофию простаты, фиброз скелетных мышц, дерматосклероз, рассеянный склероз, панкреатический фиброз, цирроз печени, миосаркому, нейрофибром, пульмональный интерстициальный фиброз, диабетическую нефропатию, болезнь Альцгеймера или васкулярный фиброз. В других реализациях послеоперационные спайки представляют собой заживляемые рубцы.

[00206] В отсутствие иных указаний все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, оксиды азота, гидраты, сольваты, метаболиты, соли и и фармацевтически приемлемые прототипы заявляемых химических соединений попадают в область заявляемого изобретения.

[00207] В отдельных реализациях соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Фраза «фармацевтически приемлемый» подразумевает химическую и/или токсикологическую совместимость вещества или лекарственного препарата с другими ингредиентами состава, и/или с млекопитающим, подвергаемым лечению этим веществом или препаратом.

[00208] Заявляемые химические соединения содержат соли таких химических соединений, которые не обязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут оказаться полезными в качестве промежуточных элементов для приготовления и/или очистки химических соединений с формулой (I), (V), (VI), (VII) или (IV) и/или для сепарирования энантиомеров химических соединений с формулой (I), (V), (VI), (VII) или (IV).

[00209] Если заявляемое химическое соединение является основанием, желаемая соль

может быть приготовлена любым подходящим известным способом, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и аналогичными. Или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота; пиранозидиловая кислота, такая как глюкокуроновая кислота или галактуруновая кислота; альфа гидрокси кислота, такая как лимонная кислота или виннокаменная кислота; аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота; кислота ароматического ряда, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как р-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, и аналогичные.

[00210] Если заявляемое химическое соединение является кислотой, желаемая соль может быть приготовлена любым подходящим известным способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочно-земельного металла, и аналогичным. К некоторым неограничительным примерам подходящих солей относятся органические соли, полученные из аминокислот, таких как аминоксусная кислота и гуанидинон-аминовалериановая кислота, аммиак, первичные, вторичные и третичные амины, и циклические амины, такие как пиперидин, морфолин и пиперазин, и органические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия, лития, и аналогичных.

СОСТАВ, ПРИГОТОВЛЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00211] Настоящая заявка отличается фармацевтическими препаратами, содержащими химическое соединение с формулой (I), (V), (VI), (VII) или (IV), химическое соединение перечисляется в настоящей заявке, или химическим соединением, упоминаемым в примерах 1-72, и фармацевтически приемлемым носителем, активатором или основой. Количество химического соединения в заявляемом лекарственном препарате обеспечивает очевидное лечение или снижение тяжести фиброзного заболевания ткани или органа пациента

[00212] Признается также существование заявляемых химических соединений в свободной форме для лечения, или, где уместно, в форме их фармацевтически приемлемых производных. К некоторым неограничительным примерам фармацевтически приемлемого производного относятся фармацевтически приемлемые прототипные лекарственные средства, соли, эфиры, соли таких эфиров или другие продукт присоединения или производные, которые, будучи приняты пациентом, способны обеспечить формирование, прямо или косвенно, иным образом, заявляемого химического соединения, или его метаболита, или его радикала.

[00213] Согласно приведенному выше описанию, заявляемые фармацевтически приемлемые лекарственные препараты дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, активатор или основу, которая, по настоящей заявке, включает в себя любые растворители, разбавители или любую жидкую основу, средства для растворения или создания взвеси, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, загустители или эмульсификаторы, консерванты, жидкие связующие вещества, увлажнители и аналогичные, соответствующие конкретной требуемой дозировочной форме. Трой и соавторы, Ремингтон: Фармакология. Наука и практика, 21-е издание,

2005, Издательство Lippincott Williams & Wilkins, Филадельфия, и Суорбрик и соавторы, Энциклопедия фармацевтической технологии, ред., 1988-1999, Издательство Marcel Dekker, Нью-Йорк, все эти издания включены в список источников настоящей заявки, в них приводятся разнообразные носители, используемые для составления
5 фармацевтически приемлемых лекарственных препаратов, а также известные технологии их приготовления. Исключая предельный случай несовместимости традиционного
носителя с заявляемыми химическими соединениями, например, создание нежелательного биологического эффекта или иного вредоносного взаимодействия с любым другим
компонентом (компонентами) фармацевтически приемлемого лекарственного препарата,
10 его применение предполагается в области действия настоящей заявки.

[00214] К некоторым неограничительным примерам материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, относятся ионные обменники, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточный белок, такой как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин,
15 сорбиновая кислота, или сорбат калия, частичные глицеридовые смеси концентрированных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, вторичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат калия, хлористый натрий, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воск, полиэтилен-полиоксипропилен-блочные
20 полимеры, ланолин, сахар, такой как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмал, такой как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натриевая карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; инертные наполнители, такие как какао-масло и суппозиторный воск; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое
25 масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроокись магния и гидроокись алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные
30 совместимые смягчающие компоненты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, разделительные вещества, покрывающие вещества, подсластители, ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты.

[00215] Прием заявляемых лекарственных препаратов может осуществляться орально, парэнтерально, ингаляционным спреем, местно, ректально, назально, суббуккально,
35 вагинально или через имплантированный резервуар. Заявляемые фармацевтически приемлемые лекарственные препараты включают в себя оральный приме в любой приемлемой оральной дозировочной форме, не ограничиваясь перечисленным далее: капсулы, таблетки, пилюли, порошки, гранулы, водные суспензии или растворы.

[00216] Прием заявляемых лекарственных препаратов может осуществляться в
40 различных дозировочных формах: таблетки, пилюли, капсулы, растворяемые порошки, измельченные частицы или взвеси, сироп и эликсиры. Как альтернативный вариант, заявляемые лекарственные препараты могут применяться наружно в форме мазей, геля, или или медицинского пластыря; или парэнтерально в форме стерильного раствора для инъекций или взвеси.

[00217] Прием заявляемых химических соединений может осуществляться парэнтерально или интерперитонеально. Заявляемые химические соединения (в виде свободных оснований или фармацевтически приемлемой соли) могут быть приготовлен
45 в растворах или взвесях в воде, подходящим образом перемешанными с поверхностно-

активным веществом (таким как гидроксипропил целлюлозы, поливинилпирролидон). Эмульсию можно приготовить также из смеси активных химических соединений в глицерине, жидкости, полиэтиленгликоле и масле. В нормальных условиях хранения и использования эти составы могут содержать консерванты для предотвращения

5 размножения бактерий.

[00218] К фармацевтическим формам, приемлемым для инъекций, относятся стерильная вода или эмульсия и стерильный порошок (используется для временного приготовления стерильных растворов или эмульсий для инъекций). В любом случае, эти формы должны быть стерильными и текучими, чтобы их можно было применять

10 с помощью инъекционного шприца. Эти формы должны находиться в стабильном состоянии изготовления и хранения, их следует предохранять от загрязнения микроорганизмами (такими, как бактерии и грибки). Носители должны представлять собой растворители или эмульсионную среду, включая, например, воду, спирты (такие как глицерин, пропилен гликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительное масло и

15 их сочетания.

[00219] Заявляемые химические соединения предпочтительно применять местно, а не системно, например, посредством инъекции химического соединения непосредственно в орган, чаще с расчетом на пролонгированное действие или по устоявшейся технологии приготовления лекарственного средства. Кроме того, фармацевтический препарат,

20 содержащий заявляемое химическое соединение, можно принимать посредством специализированной системы доставки лекарственных средств, например, в липосоме, покрытой антителом, специфичным для органа. Липосомы могут быть ориентированы на орган и селективно восприниматься им. Кроме того, фармацевтические препараты, содержащие заявляемое химическое соединение, могут быть представлены в

25 быстродействующей форме, в форме длительного действия, или в форме промежуточного быстродействия.

[00220] Для ингаляции заявляемые химические соединения могут быть представлены в форме аэрозоля, капельно-воздушной взвеси или порошка.

Фармацевтические препараты, содержащие заявляемое химическое соединение, по

30 соображениям удобства могут поставляться в форме аэрозольного спрея, распыляемого из контейнера под давлением или аэрозольного аппарата с использованием подходящего носителя, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, двуокиси углерода или другого подходящего газа. Для аэрозоля под давлением отмеренное количество обеспечивается дозирующим устройством. Капсулы и картриджи,

35 скажем, желатиновые - исключительно для примера, для применения в ингаляторе или инсуффляторе, могут содержать порошкообразную смесь заявляемого химического соединения и подходящий носитель порошка, такой как лактоза или крахмал.

[00221] Заявляемые химические соединения могут быть также оформлены в виде лекарственных препаратов для ректального приема, например, посредством клизмы,

40 в форме ректальных гелей, ректальных пен, ректальных аэрозолей, суппозиториев, желеобразных суппозиториев, или удерживающих клизм, с наличием распространенных оснований суппозиториев, таких как какао-масло или другие глицериды, а также любые синтетические полимеры, пригодные для создания оснований суппозиториев, такие как поливинилпирролидон, PEG; и аналогичные. В суппозиторной форме лекарственных

45 препаратов используется воск с низкой температурой плавления, например, не ограничиваясь перечисленным далее, смесь жирнокислотных глицеридов, дополнительно в сочетании с какао-маслом, которое плавится первым.

[00222] Кроме того, заявляемое химическое соединение может использоваться в

сочетании с другими веществами для лечения фиброза, например, не ограничиваясь перечисленным далее: ивакафтор, рофлумиласт, пирфенидон, миглустат, лосатран, АСТИММУНЕ® (интерферон гамма-1В), дорнас альфа, VELDONA® (интерферон альфа), аталурен, кортикальный гормон, метотрексат, такролимус и их сочетания.

5 [00223] Заявляемые фармацевтические лекарственные препараты могут быть составлены общепринятым способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих инертные наполнители и вспомогательные вещества, облегчающие переработку активных химических соединений в препараты, пригодные к фармацевтическому применению. Надлежащее приготовление 10 зависит от избранного способа приема. Допускается использование в качестве пригодных и понятных специалистам любых хорошо известных технологий, носителей и инертных наполнителей. Фармацевтические лекарственные препараты, содержащие заявляемое химическое соединение, могут изготавливаться общепринятым способом, скажем, в качестве примера, обычным смешиванием, растворением, гранулированием, 15 изготовлением драже, растиранием в порошок, эмульгированием, капсулированием, захватыванием или давлением.

[00224] В состав заявляемых фармацевтических лекарственных препаратов входит как минимум один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или инертный наполнитель и заявляемое химическое соединение как активный ингредиент в форме 20 свободной кислоты или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в состав заявляемых фармацевтических лекарственных препаратов входят другие лекарственные или фармацевтические вещества, носители, активаторы, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители или эмульгаторы, катализаторы раствора, соли для регулирования осмотического давления, и/или буферы. 25 Помимо этого, фармацевтические лекарственные препараты содержат другие фармацевтически ценные вещества.

[00225] Способы приготовления заявляемых фармацевтических лекарственных препаратов включают в себя составление заявляемых химических соединений с одним или более фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем в 30 твердой, полумягкой или жидкой форме. К некоторым неограничительным примерам твердых химических соединений относятся порошки, таблетки, растворимые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. К некоторым неограничительным примерам жидких химических соединений относятся растворы, где растворено химическое соединение, эмульсии, содержащие химическое соединение, или растворы, содержащие липосомы, 35 мицеллы или наночастицы заявляемого химического соединения. К некоторым неограничительным примерам полужидких химических соединений относятся гели, суспензии и кремы. Лекарственный препарат может быть представлен в форме жидких растворов или суспензий, в твердых формах, пригодных для растворения или создания суспензии в жидкости перед применением, или в форме эмульсий. Заявляемые 40 фармацевтические лекарственные препараты могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как увлажнители или эмульгаторы, буферы рН и так далее.

[00226] Заявляемые химические соединения готовятся предпочтительно в дискретной дозировочной форме для упрощения приема и единообразия дозировки. 45 Выражение «дискретная дозировочная форма» относится к физической дискретной единице вещества, пригодного для лечения пациента. Тем не менее, следует отметить, что общий объем ежедневного приема заявляемых химических соединений и лекарственных препаратов будет определять лечащий врач с учетом медицинской

целесообразности. Специфическая эффективная доза для конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, подвергаемое лечению, и степень тяжести заболевания; активность специфического используемого химического соединения; специфический используемый лекарственный препарат; возраст, вес, общее состояние, пол и диету пациента; время приема, способ приема, и норматив выведения из организма специфического используемого химического соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в сочетании или в соответствии с используемым специфическим химическим соединением, и подобные факторы, хорошо известные специалистам.

5 [00227] Эффективная доза активных ингредиентов может изменяться в зависимости от используемого химического соединения, режима приема и тяжести заболевания. Однако в большинстве случаев желаемый результат может быть достигнут при ежедневной дозировке заявляемого химического соединения около 0,25-1000 мг/кг живого веса. Наиболее предпочтительна схема приема 2-4 отдельными дозами в день, 15 или в форме медленного действия. Для большинства крупных млекопитающих общая дневная доза равна 1-100 мг/кг, наиболее предпочтительно 2-80 мг/кг. Дозировочная форма, пригодная для приема внутрь, содержит около 0,25-500 мг активного химического соединения, достаточно смешанного с твердым или жидким фармацевтически приемлемым носителем. Дозировка может регулироваться для обеспечения наилучшего 20 результата лечения. Кроме того, по неотложным требованиям состояния, подвергающегося лечению, могут быть назначены несколько отдельных ежедневных доз, или изменена пропорция дозировки.

[00228] Отдельные биологические свойства химических соединений могут быть улучшены за счет модификации дополнительными подходящими функциональными 25 группами. Такие модификации известны в заявляемой области, и заключаются в модификации проникновения в биологические полости (такие как кровь, лимфатическая система, центральная нервная система), они улучшают оральную эффективность и растворимость так, что создается возможность приема путем инъекций, изменения метаболизма и выделения.

30 [00229] Заявляемое химическое соединение или фармацевтически приемлемая соль, или гидрат может использоваться для профилактики, сопровождения, лечения или снижения тяжести фиброзного заболевания ткани или органа пациента, а именно почечного интерстициального фиброза, клубочкового склероза, фиброза печени, 35 пульмонального фиброза, перитонеального фиброза, миокардиального фиброза, дерматофиброза, послеоперационных спаек, доброкачественной гипертрофии простаты, фиброза скелетных мышц, дерматосклероза, рассеянного склероза, панкреатического фиброза, цирроза печени, миосаркомы, нейрофибромы, пульмонального интерстициального фиброза, диабетической нефропатии, болезни Альцгеймера или васкулярного фиброза.

40 ПРОЦЕДУРЫ ОБЩЕГО СИНТЕЗА

[00230] В основном, заявляемые химические соединения могут быть приготовлены способами, изложенными в настоящей заявке, где заместители определены приведенными выше формулами (I), (V), (VI), (VII) или (IV), за исключением дополнительных примечаний. Представленные ниже неограничительные схемы и 45 примеры предназначены для дальнейшего упрощения изложения настоящей заявки.

[00231] Специалистам будет очевидна несложность использования приведенных химических реакций для приготовления некоторого количества заявляемых химических соединений, и альтернативные способы приготовления заявляемых химических

соединений предполагаются в области действия настоящей заявки. Например, синтез неупрощенных заявляемых химических соединений может быть успешно совершен путем модификаций, известных специалистам, например, соответствующей защитой взаимодействующих групп, применением других подходящих реагентов, известных
5 специалистам, отличающихся от приведенных в настоящей заявке и/или путем стандартного изменения условий реакции. С другой стороны, другие реакции, изложенные в настоящей заявке или известные специалистам, будут признаны пригодными для приготовления заявляемых химических соединений.

[00232] В приведенных ниже примерах все температуры указаны в градусах Цельсия при отсутствии иных указаний. Реагенты были приобретены у рыночных поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company и Alfa Chemical Company, и использовались без дополнительной очистки при отсутствии иных указаний. Общераспространенные растворители были приобретены у рыночных поставщиков, таких как Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory
15 Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., и Qingdao Ocean Chemical Factory.

[00233] Безводный THF, диоксан, толуол, и эфир были получены перегонкой с обратным холодильником раствора с натрием. Безводные CH_2Cl_2 и CHCl_3 получены перегонкой с обратным холодильником раствора с CaH_2 . EtOAc, PE, гексан, DMAC и
20 DMF были обработаны безводным Na_2SO_4 перед применением.

[00234] Изложенные ниже реакции обычно проводились при положительном давлении в атмосфере азота или аргона с осушительной трубкой (в отсутствие иных указаний) в безводных растворах, и реакционные колбы обычно оснащались резиновой мембраной для ввода веществ и реагентов посредством шприца. Стеклянную лабораторную посуду
25 сушили в печи и/или посредством нагревания.

[00235] Колоночная хроматография производилась посредством силикагелевой колонны. Силикагель (типоразмер 300-400 меш) был приобретен на химическом заводе Qingdao Ocean. ^1H NMR спектр записывался спектрометром Bruker 400 МГц при
30 комнатной температуре. ^1H NMR спектр был получен как CDCl_3 , d6-DMSO, CD_3OD или d6-ацетон растворы (единица измерения - миллионные доли, мд или ppm), с использованием в качестве эталонного стандарта TMS (0 ppm) или хлороформа (7,25 ppm). При записи множественных пиков использовались следующие аббревиатуры: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), br (расширенный), dd (дублет дублетов),
35 dt (дублет триплетов). Константа взаимодействия, при наличии таковых, указываются в герцах (Гц).

[00236] Масс-спектральные данные низкой разрешающей способности (MS) определялись посредством спектрометра Agilent 6320 серии LC-MS, оснащенном бинарными насосами G1312A, регулятором G1316A TCC (регулирование температуры
40 колонны, поддерживалась температура 30°C), устройством автоматического отбора проб G1329A и детектором G1315B DAD, на спектрометре LC-MS использовался источник ESI.

[00237] Масс-спектральные данные низкой разрешающей способности (MS) определялись также посредством спектрометра Agilent 6120 серии LC-MS, оснащенном
45 счетверенным насосом G1311A, регулятором G1316A TCC (регулирование температуры колонны, поддерживалась температура 30°C), устройством автоматического отбора проб G1329A и детектором G1315D DAD, на спектрометре LC-MS использовался источник ESI.

[00238] Оба спектрометра LC-MS были оснащены колонной Agilent Zorbax SB-C18, 2,1×30 мм, 5 мкм. Объем инъекции определялся концентрацией пробы.

Номинальный расход равнялся 0,6 мл/мин. Пики HPLC регистрировались в диапазоне UV-Vis на длине волны 210 нм и 254 нм. Мобильная фаза составляла 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (фаза А) и 0,1% муравьиной кислоты в особо чистой воде (фаза В). Градиент приведен в таблице 1:

[00239] Таблица 1

Время (мин)	А(CH ₃ CN, 0,1%НСООН)	В (Н ₂ О, 0,1%НСООН)
0/-3	5/-100	95/-0
3/-6	100	0
6/-6,1	100/-5	0/-95
6,1/-8	5	95

[00240] Степень чистоты химических соединений оценивалась прибором серии Agilent 1100 для высокопроизводительной жидкостной хроматографии (HPLC) с УФ-детектированием на длинах волн 210 нм и 254 нм (Zorbax SB-C18, 2,1×30 мм, 4 микрона, 10 мин, номинальный расход 0,6 мл/мин, от 5 до 95% (0,1% муравьиная кислота в CH₃CN) в (0,1% муравьиная кислота в Н₂О). Колонна работала при 40°С.

[00241] Для параметров используются следующие аббревиатуры:

ВРО бензоил пероксид

NH₄Cl хлорид аммония

Вос, Вос терт-бутилоксикарбонил

Вос₂О Ди-tert-бутил дикарбонат

CS₂CO₃ карбонат цезия

CHCl₃ хлороформ

CCl₄ четыреххлористый углерод

CDCl₃ хлороформ дейтерированный

CuI медь (I) йодид

DMAC N,N-Диметилацетамид

DMF диметилформаид

DMAP 4-диметиламинопиридин

DMSO диметилсульфоксид

EtOAc этил ацетат

g грамм

h час (часов)

мин минута (минуты)

HCl соляная кислота

H₂ водород

MeOH, CH₃OH метанол

EtOH этанол

CH₂Cl₂, DCM дихлорметан

мл, мл миллилитр

N₂ азот

Pd/C палладий на углеводе
 PE петролейный эфир (60-90°C)
 K₂CO₃ углекислый калий

RT, rt, комнатная температура

NaHCO₃ углекислый натрий

NaCl хлористый натрий

Na₂SO₄ сернокислый натрий

NaOH едкий натр

THF тетрагидрофуран

Et₃N, TEA триэтиламин

NBS N-бромоянтарномид

H₂O вода

AlMe₃ триметилалюминий

Реагент Лоуссона 1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис(4-метоксифенил)-,2,4-дисульфид

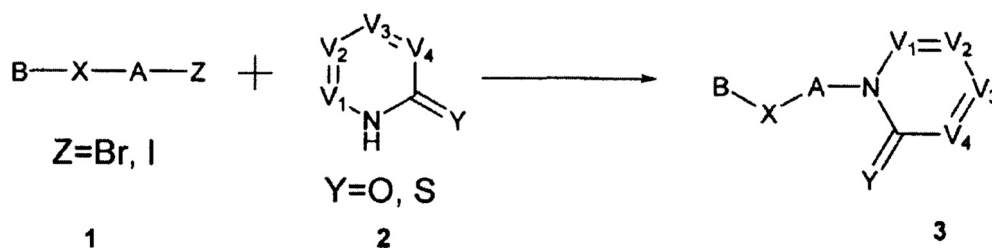
TBAB тетрабутил аммония бромид

RH₂(OAc)₂ Родия (II) ацетат

PFD пирфенидон

[00242]

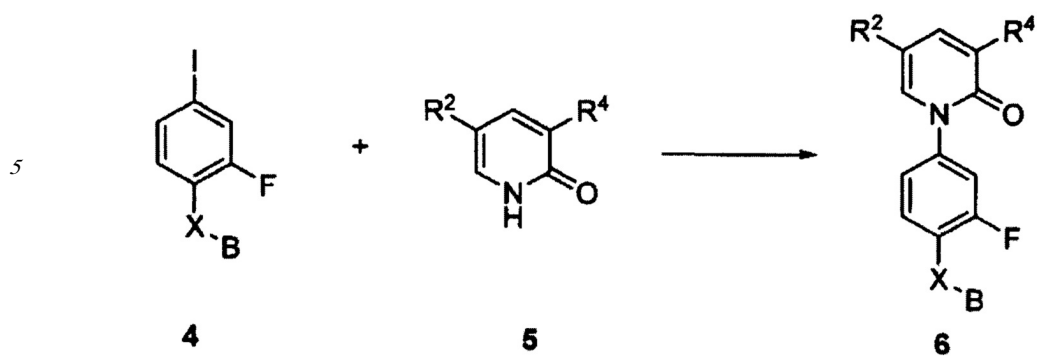
Схема 1



Химическое соединение 3, где каждый из V₁, V₂, V₃, V₄, A, B и X определен в настоящей заявке, можно приготовить, пользуясь процессом, изображенным на схеме 1. Смесь химического соединения 1, химического соединения 2, основания (такого как углекислый калий, углекислый цезий, фосфат калия, и т.д.) и лиганд (такой как 8-гидроксиквинолин, этил 2-оксоциклогексанкарбоксилат, N,N'-диметилэтан-1,2-диамин, и т.д.) разведенный в растворителе (таком как диоксан, N,N-диметил форммид или диметил сульфоксид) нагревается до подходящей температуры (например, 50-140°C) в атмосфере азота для получения желаемого химического соединения 3.

[00243]

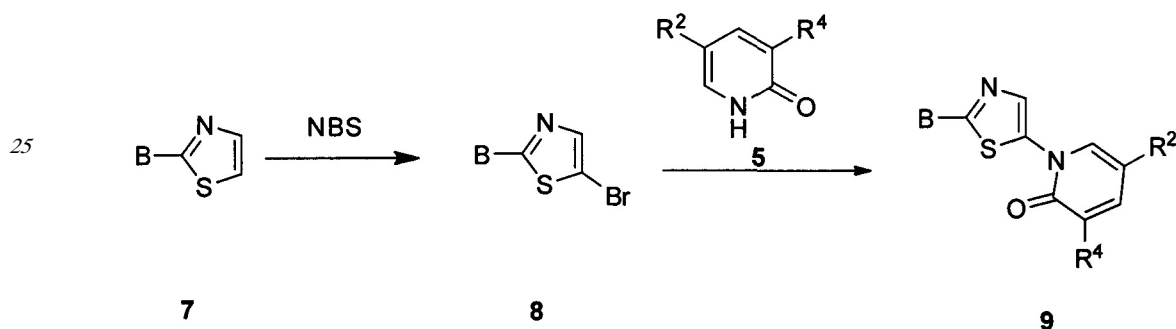
Схема 2



Химическое соединение 6, где каждый из R^2 , R^4 , X и B определен выше, может быть
 15 приготовлено по процессу, показанному на схеме 2. Смесь йодосодержащей производной 4, производной пиридоны 5, основания (такого как углекислый калий, углекислый цезий, фосфат калия и т.д.) и лиганда (такого как 8-гидроксиквинолин, этил 2-
 оксоциклогексанкарбоксилат, N,N'-диметил этан-1,2-диамин, т.д.), растворенная в
 растворителе (таком как диоксан, N,N-диметил формамид или диметил сульфоксид)
 была нагрета до соответствующей температуры (такой как 50-140°C) в атмосфере азота
 для получения химического соединения 6.

[00244]

20

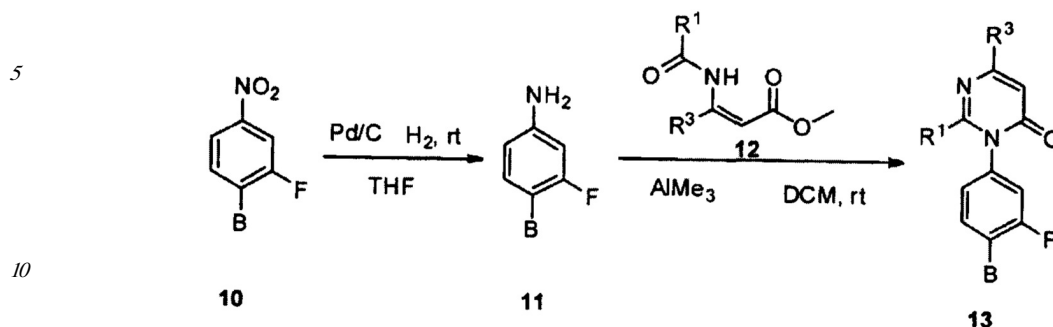
Схема 3

Химическое соединение 9, где каждый из R^2 , R^4 и B определен выше, может быть
 35 приготовлено по процессу, показанному на схеме 3. Тиазол-производная 7 реагирует с NBS для получения бромин-содержащей производной 8. Смесь бромин-содержащей производной 8, производных пиридоны 5, основания (такого как углекислый калий, углекислый цезий, фосфат калия и т.д.) и лиганда (такого как 8-гидроксиквинолин, этил 2-
 оксоциклогексанкарбоксилат, N,N'-диметил этан-1,2-диамин, т.д.), растворенная в
 растворителе (таком как диоксан, N,N-диметил формамид или диметил сульфоксид)
 была нагрета до соответствующей температуры (такой как 50-140°C) в атмосфере азота
 для получения химического соединения 9.

40 [00245]

45

Схема 4



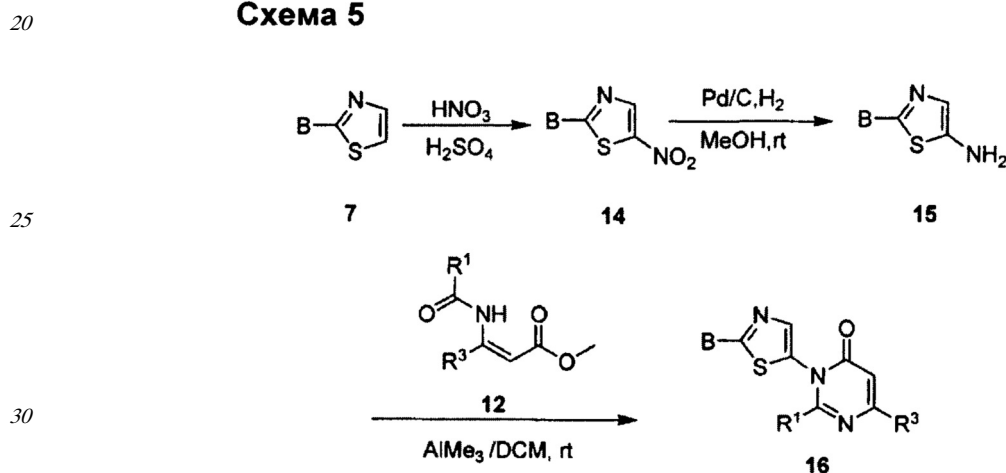
Химическое соединение 13, где каждый из R¹, R³ и B определен в настоящей заявке, может быть может быть приготовлено по процессу, показанному на схеме 4. Амины 11 могут быть приготовлены каталитической гидрогенерацией нитропроизводной 10. Затем амины 11 прореагировали с химическим соединением 12 под воздействием

15

триметилалюминия в органическом растворителе (таком как дихлорметан и т.д.) для получения желаемого химического соединения 13.

[00246]

Схема 5



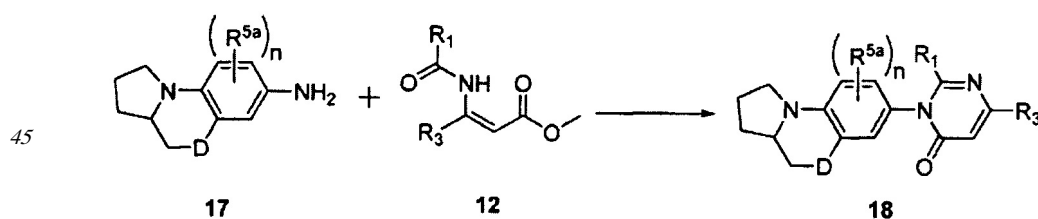
Химическое соединение 16, где каждый из R¹, R³ и B определен в настоящей заявке, может быть приготовлено по процессу, показанному на схеме 5. Тиазол-производная 7 может быть преобразована в нитропроизводную 14 под воздействием сильной кислоты (такой как концентрированная азотная кислота, концентрированная серная кислота и т.д.). Затем нитропроизводная 14 была восстановлена каталитической гидрогенерацией для получения амина 15, после чего последовала реакция с химическим соединением 12 под воздействием

35

триметилалюминия в органическом растворителе (таком как дихлорметан и т.д.) для получения желаемого химического соединения 16.

40

[00247] Схема 6



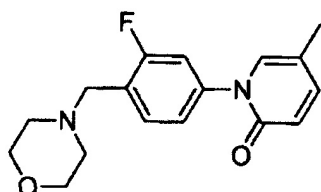
Химическое соединение 18, где каждый из R¹, R³, R^{5a}, n и D определен в настоящей

заявке, может быть может быть приготовлено по процессу, показанному на схеме 6. Сплавленное трициклическое химическое соединение 17 реагирует с химическим соединением 12 под воздействием триметилалюминия в органическом растворителе (таком как дихлорметан и т.д.) для получения желаемого химического соединения 18.

[00248] ПРИМЕРЫ

[00249] Пример 1

1-(3-фторо-4-(морфолинометил)фенил)-5-метил пиридин-2(1H)-один



[00250] Шаг 1) 4-(2-фтор-4-йодбензил)морфолин

К раствору 2-фтор-4-йодтолуола (23,60 г; 0,10 моль) в CHCl_3 (1000 мл) был добавлен ВРО (0,55 г; 2,27 ммоль) и NBS (24,92 г; 0,14 моль) моль в атмосфере N_2 . Возгонка

реакционной смеси с обратным охлаждением производилась в течение 6 ч, затем смесь охладил и профильтровал. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Осадок был добавлен к раствору морфолина (43,56 г; 0,50 моль) в EtOH (1000 мл) в атмосфере N_2 .

Полученная смесь перемешивалась в течение суток при *rt*, и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (4,82 г; 15%).

[00251] Шаг 2) 1-(3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-5-метилпиридин-2(1H)-один.

Смесь CuI (0,19 г; 1 ммоль), Cs_2CO_3 (6,85 г; 20 ммоль) и этил 2-оксоциклогексанекарбоксилат (0,34 г; 2 ммоль) в DMSO (10 мл) перемешивалась в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Затем к реакционной смеси был добавлен шприцом

раствор 5-метилпиридона (1,09 г; 10 ммоль) и 4-(2-фтор-4-йодбензил) морфолина (3,21 г; 10 ммоль) в DMSO (12 мл). Реакционная смесь нагревалась сутки до 100°C , затем была охлаждена до *rt* и профильтрована. Фильтрат, разбавленный H_2O (50 мл) был

извлечен с помощью CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V) - 10:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,70 г; 23%).

Спектроскопические данные химического соединения:

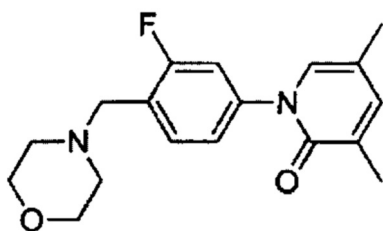
MS (ESI, пол. ион) m/z : 303,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,06 (s, 3H), 3,16-3,32 (m, 4H), 3,86-3,97 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 6,47 (d, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,99 (t, 1H, $J=8,2$ Гц),

[00252] Пример 2

1-(3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-3,5-диметилпиридин-2(H)-один

5



10

Смесь 3,5-диметилпиридина-2(Н)-один (0,22 г; 1,80 ммоль), 4-(2-фтор-4-йодбензил) морфолин (0,58 г; 1,80 ммоль), K_2CO_3 (2,48 г; 18 ммоль), CuI (0,02 г; 0,1 ммоль) и DMF (3 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в атмосфере N_2 . Ход реакции контролировался посредством TLC. Реакционная смесь была охлаждена до rt и профильтрована. К фильтрату была добавлена H_2O (10 мл) и CH_2Cl_2 (20 мл). Слой CH_2Cl_2 был отсепарирован, и влажосодержащий слой был извлечен посредством CH_2Cl_2 (20 мл \times 2). Комбинированные органические фазы были высушены над Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,28 г; 50%).

15

Спектроскопические данные химического соединения:

20

MS (ESI, пол. ион) m/z : 317,1 (M+1);

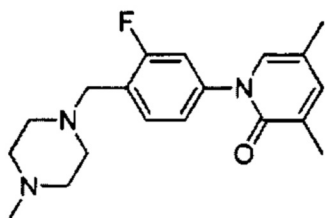
1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,32 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 8,1 (s, 1H),

[00253] Пример 3

25

1-(3-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-3,5-диметилпиридин-2(Н)-один

30



[00254] Шаг 1) 1-(2-фтор-4-йодбензил)-4-метилпиперазин

35

К смеси 2-фтор-4-йодтолуола (0,94 г; 4,0 ммоль) в CCl_4 (40 мл) были добавлены ВРО (0,02 г; 0,08 ммоль) и NBS (0,78 г; 4,4 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционная смесь подвергалась была подвергнута возгонке с обратным холодильником на протяжении 5 ч, затем была охлаждена и сконцентрирована *in vacuo*. К остатку был добавлен раствор метилпиперазина (2,00 г; 20 ммоль) в EtOH (40 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивалась в течение суток и была сконцентрирована *in vacuo*. Получившийся остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,69 г; 52%).

40

[00255] Шаг 2)

45

1-(3-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-3,5-диметил пиридин-2(1N)-один
Смесь 3,5-диметилпиридина-2(Н)-один (0,07 г; 0,57 ммоль), 1-(2-фтор-4-йодбензил)-4-метилпиперазине (0,19 г; 0,57 ммоль), K_2CO_3 (0,08 г; 0,58 ммоль), CuI (0,005 г; 0,026 ммоль) и DMF (1 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в атмосфере N_2 . Ход реакции контролировался посредством TLC. После завершения

реакции смесь была охлаждена до rt. К полученной смеси была добавлена H₂O (5 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл × 3). Органическая фаза была отсепарирована, высушена над Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,07 г; 37%).

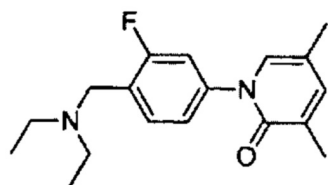
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 317,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,08 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 8 H), 3,61 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,47-7,511 (m, 1H),

[00256] Пример 4

1-(4-((диэтиламино)метил)-3-фторфенил)-3,5-диметилпиридин-2(1H)-один



[00257] Шаг 1) 1-(бромометил)-2-фтор-4-йодбензол

К раствору 2-фтор-4-йодтолуола (2,83 г; 12 ммоль) в CCl₄ (120 мл) были добавлены NBS (2,24 г; 12,6 ммоль) и ВРО (0,06 г; 0,24 ммоль). Реакционная смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 9 ч в атмосфере N₂, затем охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,16 г; 57%).

[00258] Шаг 2) N-этил-N-(2-фтор-4-йодбензил)этанамин

Смесь 1-(бромометил)-2-фтор-4-йодбензол (1,89 г; 6,0 ммоль) и раствор диэтиламина (2,19 г; 30 ммоль) в EtOH (60 мл) перемешивалась в течение суток в атмосфере N₂, затем была сконцентрирована in vacuo. Остаток был разведен в EtOAc (100 мл), и промыт водой (100 мл × 3), а затем насыщенным раствором (100 мл). Органическая фаза была сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (1,72 г; 94%).

[00259] Шаг 3) 1-(4-((диэтиламино)метил)-3-фторфенил)-3,5-диметилпиридин-2(1H)-один

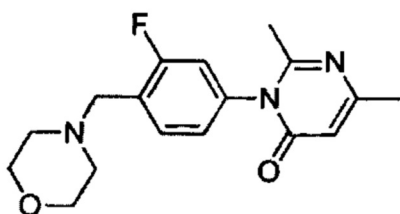
К раствору N-этил-N-(2-фтор-4-йодбензил)этанамин (1,72 г; 5,60 ммоль) в диоксане (50 мл) было добавлено 3,5-диметил-пиридола (0,69 г; 5,60 ммоль), TV,TV-диметил этан-1,2-диамин (0,20 г; 2,24 ммоль), CuI (0,21 г; 1,12 ммоль) и фосфат калия (2,38 г; 11,20 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционная смесь поддерживалась нагретой до 110°C в течение 9 ч, затем была охлаждена до rt и влита в CH₂Cl₂ (200 мл). Смесь была профильтрована, и фильтрат был промыт водой (200 мл × 3) и насыщенным раствором (200 мл). Органическая фаза была сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,23 г; 14%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 303,7 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,06 (t, 6H, J=7,2 Гц), 2,07 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,53-2,58 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 3H), 7,55 (t, 1H, J=8,2 Гц),

[00260] Пример 5

3-(3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00261] Шаг 1) 1-(бромометил)-2-фтор-4-нитробензол

10 К раствору 1-метил-2-фтор-4-нитробензол (4,96 г; 32 ммоль) и NBS (6,05 г; 34 ммоль) в CCl_4 (80 мл) был добавлен ВРО (0,39 г; 1,6 ммоль). Смесь поддерживалась нагретой до 68°C в течение 5 ч, затем была профильтрована и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V) = 20:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,53 г; 60%).

[00262] Шаг 2) 4-(2-фтор-4-нитробензил)морфолин

15 К раствору 1-(бромометил)-2-фтор-4-нитробензол (3,04 г; 13 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) были добавлены морфолин (1,74 г; 20 ммоль) и Et_3N (2,63 г; 26 ммоль). Реакция производилась в течение суток возгонкой с обратным холодильником, и затем было произведено концентрирование *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2,05 г; 65%).

[00263] Шаг 3) 3-фтор-4-(морфолинометил)анилин

20 К раствору 4-(2-фтор-4-нитробензил) морфолина (14,80 г; 62 ммоль) в MeOH (100 мл) был добавлен Pd/C (4,0 г). Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в среде H_2 в течение суток, и затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества светло-бурого цвета (11,27 г; 87%).

[00264] Шаг 4) 3-(3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

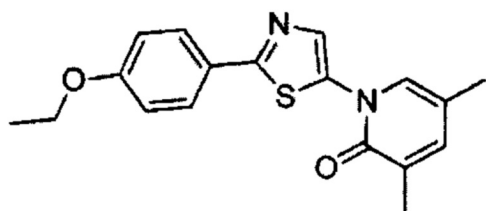
25 К смеси из 3-фтор-4-(морфолинометил)анилина (0,21 г; 1,00 ммоль), обезвоженного CH_2Cl_2 (10 мл) и триметилалюминия (4,5 мл, 4,5 ммоль, 1,0 M в гептане) перемешивалась при *rt* в течение 20 мин в атмосфере N_2 , затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (0,19 г; 1,20 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 10 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и извлечена посредством CH_2Cl_2 . Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным водосодержащим раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором, высушены над обезвоженной Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,105 г; 30%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 318,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,18 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,74 (s, 4H), 6,3 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,61 (s, 1H),

[00265] Пример 6

1-(2-(4-этоксифенил)тиазол-5-ил)-3,5-диметилпиридин-2(1H)-один



[00266] Шаг 1) 2-(4-гидроксифенил)тиазол

К смеси 4-гидроксибензотиоамида (30,64 г; 0,20 моль) и

2-бромометил-1,1-диметоксиэтана (31,00 г; 0,20 моль) в EtOH (600 мл) была добавлена 4-метилбензолсульфоновая кислота (34,44 г; 0,20 моль) с перемешиванием при rt.

Реакционная смесь нагревалась до 90°C в течение 24 ч, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Смесь была разбавлена H_2O (200 мл), доведена до pH 10 с насыщенным водосодержащим раствором NaHCO_3 и экстрагирована DCM (200 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (21,3 г; 60%).

[00267] Шаг 2) 2-(4-этоксифенил)тиазол

К смеси 2-(4-гидроксифенил)тиазол (21,27 г; 0,12 моль) и K_2CO_3 (82,93 г; 0,60 моль) в ацетоне (1000 мл) был добавлен бромэтан (39,24 г; 0,36 моль) с перемешиванием при rt. Реакционная смесь нагревалась до 60°C в течение 11 ч, затем была охлаждена до rt, профильтрована и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (24,54 г; 100%).

[00268] Шаг 3) 5-бромометил-2-(4-этоксифенил)тиазол

К раствору 2-(4-этоксифенил)тиазол (1,03 г; 5,00 ммоль) в DCM (30 мл) был добавлен NBS (0,98 г; 5,50 ммоль) и уксусная кислота (0,3 мл) с перемешиванием при rt в атмосфере N_2 . Реакционная смесь перемешивалась при 48°C в течение 3 ч, затем была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,34 г; 94%).

[00269] Шаг 4) 1-(2-(4-этоксифенил)тиазол-5-ил)-3,5-диметил пиридин-2(1H)-один

Смесь CuI (0,038 г; 0,20 ммоль), Cs_2CO_3 (0,98 г; 3,00 ммоль) и 8-гидроксиквинолин лиганда (0,029 г; 0,20 ммоль) в DMSO (2 мл) перемешивалась при rt в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Затем к реакционной смеси посредством шприца был добавлен раствор 3,5-диметилпиридин-2(1H)-один (0,30 г; 2,40 ммоль) и 5-бромометил-2-(4-этоксифенил)тиазол (0,57 г; 2,00 ммоль) в DMSO (2 мл). Реакционная смесь поддерживалась нагретой до 130°C в течение 12 ч, затем была охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был разведен H_2O (10 мл) и экстрагирован посредством CH_2Cl_2 (20 мл \times 3).

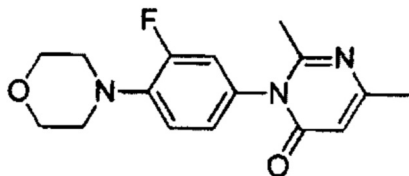
Комбинированные органические фазы были сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:10) для получения названного химического соединения (0,17 г; 26%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 327 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,44 (t, 3H, J=7,0 Гц), 2,15 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,07-4,12 (m, 2H), 6,95 (d, 2H, J=8,8 Гц), 7,16 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, J=8,8 Гц),

[00270] Пример 7

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00271] Шаг 1) 4-(2-фтор-4-нитрофенил)морфолин

К раствору морфолина (12,04 г; 0,14 моль) и Et₃N (13,97 г; 0,14 моль) в EtOAc был по каплям в ледяной ванне добавлен 3,4-дифторнитробензол (20,0 г; 0,13 моль).

Реакционная смесь была медленно нагрета до rt, перемешивалась при rt в течение суток, и затем профильтрована. Осадок с фильтра был промыт водой, высушен in vacuo для получения 1-го выхода продукта. Органическая фаза была отсепарирована от фильтрата, и водная фаза была промыта EtOAc. Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo для получения 2-го выхода продукта. Твердые вещества 1-го и 2-го выхода продукта объединили для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (28,0 г; 99%).

[00272] Шаг 2) 3-фтор-4-морфолиноанилин

К раствору 4-(2-фтор-4-нитрофенил) морфолина (15,0 г; 66 ммоль) в THF (100 мл) был добавлен Pd/C (3,0 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение 12 ч. Смесь была профильтрована через целитовую прокладку, и фильтрат был сконцентрирован in vacuo для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (11,55 г; 89%).

[00273] Шаг 3) метил 3-ацетаминокротонат

К уксусному ангидриду (300 мл, 3,04 моль) был добавлен метил-2-аминокротонат (100 г; 0,87 моль). Смесь перемешивалась при 75°C в течение 3 ч, была охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Необработанный продукт был рекристаллизован из EtOH (150 мл) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (46 г; 34%).

[00274] Шаг 4) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (11,0 г; 56 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) был осторожно по каплям добавлен триметилалюминий (168 мл, 168 ммоль, 1 М в гептане) в атмосфере N₂. Смесь перемешивалась при rt в течение 20 мин, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (10,57 г; 67 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 5 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрагирована посредством CH₂Cl₂.

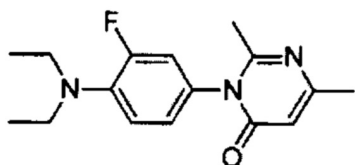
Комбинированные органические фазы были промыты водой, высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo. Остаток был рекристаллизован из EtOAc для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (11,39 г; 67%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 304,2(M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,19 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,09-3,22 (m, 4H), 3,88 (t, 4H, J=4,6 Гц), 6,28 (s, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H),

[00275] Пример 8

3-(4-(диэтиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00276] Шаг 1) N,N-диэтил-2-фтор-4-нитроанилин

К раствору диэтиламина (2,53 г; 34,59 ммоль) и Et_3N (3,82 г; 37,75 ммоль) в EtOAc (40 мл) был по каплям добавлен 3,4-дифторнитробензол (5,00 г; 31,43 ммоль) в течение 30 мин в ледяной ванне. По конец добавления реагирующая смесь была медленно нагрета до rt, и началось выделение твердого вещества.. Смесь была профильтрована. Осадок с фильтра был промыт соответствующим количеством воды и высушен *in vacuo* для получения 1-го выхода продукта. Фильтрат был экстрактирован посредством EtOAc. Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo* для получения 2-го выхода продукта. Твердые вещества 1-го и 2-го выхода продукта объединили для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (7,20 г; 99%).

[00277] Шаг 2) N',N'-диэтил-2-фторбензол-1,4-диамин

К раствору N,N-диэтил-2-фтор-4-нитроанилина (4,00 г; 18,84 ммоль) в THF (50 мл) был добавлен Pd/C (1,50 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H_2 в течение 12 ч. Смесь была профильтрована, и фильтра был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (3,20 г; 93%).

[00278] Шаг 3) 3-(4-(диэтиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

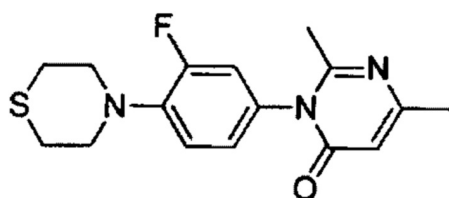
К раствору N,N-диэтил-2-фторбензол-1,4-диамина (1,50 г; 8,23 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (60 мл) был по каплям медленно добавлен триметилалюминий (33 мл, 33 ммоль, 1 М в гептане) в атмосфере N_2 . По конец добавления смесь перемешивалась при rt в течение 40 мин. К этой смеси был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (2,58 г; 16,40 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (20 мл). Получившаяся реакционная смесь перемешивалась при rt в течение еще 6 ч, затем была резко охлаждена водой. Органическая фаза была промыта насыщенным раствором, высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Необработанный продукт был рекристаллизован из EtOAc для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (1,60 г; 67%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 290,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO): δ 1,07 (t, 6H, J=7,04 Гц), 2,08 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H),

[00279] Пример 9

3-(3-фтор-4-тиоморфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00280] Шаг 1) 4-(2-фтор-4-нитрофенил)тиоморфолин

К раствору тиоморфолина (3,57 г; 34,56 ммоль) и Et₃N (3,50 г; 34,56 ммоль) в EtOAc был по каплям в ледяной ванне добавлен 3,4-дифторнитробензол (5,00 г; 31,43 ммоль) в течение 30 мин. По конец добавления реакционная смесь была медленно нагрета до rt, и началось выделение твердого вещества. Смесь была профильтрована. Осадок с фильтра был промыт соответствующим количеством воды и высушен *in vacuo* для получения 1-го выхода продукта. Фильтрат был экстрактирован посредством EtOAc. Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo* для получения 2-го выхода продукта. Твердые вещества 1-го и 2-го выхода были объединены для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,50 г; 72%).

[00281] Шаг 2) 3-фтор-4-тиоморфолиноанилин

К раствору 4-(2-фтор-4-нитрофенил) тиоморфолина (4,00 г; 16,51 ммоль) в THF (50 мл) был добавлен Pd/C (1,30 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение 12 h. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (3,40 г; 97%).

[00282] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-тиоморфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-тиоморфолиноанилина (1,20 г; 5,65 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (60 мл) был осторожно по каплям добавлен триметилалюминий (28,5 мл, 28,5 ммоль, 1 М в гептане) в защитной атмосфере N₂. По конец добавления смесь перемешивалась при rt в течение 40 мин, затем был добавлен раствор метил 3-ацетиламинокротоната (2,66 г; 16,92 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (20 мл). По конец добавления реакционная смесь перемешивалась при rt еще 6 ч, затем была резко охлаждена водой и экстрактирована посредством CH₂Cl₂.

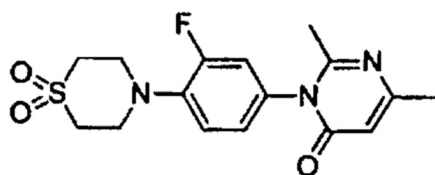
Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,91 г; 67%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 320,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.77 (t, 4H, J=4.76 Гц), 3.33 (d, 4H, J=4.12 Гц), 6.23 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H).

[00283] Пример 10

3-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00284] Шаг 1) 4-(2-фтор-4-нитрофенил) 1,1-диоксидотиоморфолин

К взвеси K_2CO_3 (5,53 г; 40 ммоль) и 1,1-диоксо-тио-морфолингидрохлорида (3,60 г; 21 ммоль) в DMSO (50 мл) был добавлен 3,4-дифторнитробензол (3,18 г; 20 ммоль). Реакция происходила при нагревании до $100^\circ C$ в течение 12 ч. Смесь была разведена водой (150 мл) и экстрагирована посредством CH_2Cl_2 (100 мл \times 2). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (6,04 г; 70%).

[00285] Шаг 2) 4-(4-амино-2-фторфенил)1,1-диоксидотиоморфолин

К раствору 4-(2-фтор-4-нитрофенил)1,1-диоксидотиоморфолина (4,00 г; 14,58 ммоль) в THF (50 мл) был добавлен Pd/C (1,30 г). Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в атмосфере H_2 в течение 12 ч. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2,40 г; 67%).

[00286] Шаг 3) 3-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 4-(4-амино-2-фторфенил)1,1-диоксидотиоморфолина (1,20 г; 4,91 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (100 мл) был осторожно по каплям добавлен триметилалюминий (28,5 мл, 28,5 ммоль, 1 М в гептане) в атмосфере N_2 . По окончании добавления смесь перемешивалась при *rt* в течение 20 мин, затем был добавлен раствор метил-3-ацетаминокротонат (2,32 г; 14,76 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (30 мл). По окончании добавления реакционная смесь перемешивалась при *rt* еще в течение 15 ч, затем последовало резкое охлаждение соответствующим количеством воды и экстракция посредством CH_2Cl_2 . Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены и сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,81 г; 47%).

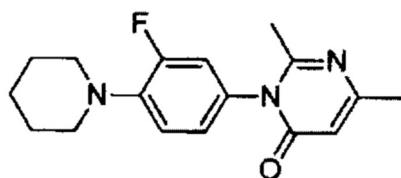
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 352,1 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, DMSO- d_6): δ 2,07 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,29 (t, 4H, $J=4,4$ Гц), 3,58 (d, 4H, $J=4,4$ Гц), 6,23 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H),

[00287] Пример 11

3-(3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00288] Шаг 1) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин

К раствору пиперидина (5,88 г; 69 ммоль) и Et_3N (6,98 г; 69 ммоль) в EtOAc (60 мл) был по каплям добавлен 1,2-дифтор-4-нитробензол (10,00 г; 63 ммоль). Смесь перемешивалась при *rt* в течение суток. Полученная смесь была промыта насыщенным раствором, высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (14,00 г; 99%).

[00289] Шаг 2) 3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)анилин

К раствору 1-(2-фтор-4-нитрофенил) пиперидина (14,00 г; 62 ммоль) в THF (80 мл)

был добавлен Pd/C (3,00 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения в виде твердого вещества светло-бурого цвета (11,00 г; 87%).

5 [00290] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-(пиперидин-1-ил)анилина (10,00 г; 51 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (100 мл) был добавлен триметилалюминий (155 мл, 155 ммоль, 1,0 М в толуоле) в атмосфере N₂. Смесь перемешивалась при rt в течение 20 мин, затем был добавлен

10 раствор метил 3-ацетинокротонат (9,72 г; 62 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (20 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 5 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и извлечена посредством CH₂Cl₂.

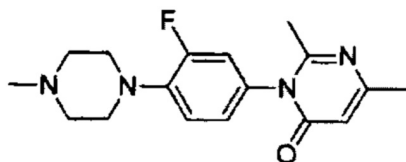
15 Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (11,02 г; 71%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 302,2 (M+1);

20 ¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,57-1,63 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H),

[00291] Пример 12

25 3-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



30

[00292] Шаг 1) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин

К раствору 1-метилпиперазина (6,91 г; 69 ммоль) и Et₃N (6,98 г; 69 ммоль) в EtOAc (60 мл) был по каплям с перемешиванием добавлен 1,2-дифтор-4-нитробензол (10,02 г; 63 ммоль) и смесь перемешивалась при rt в течение суток. Реакционная смесь была

35 промыта насыщенным раствором, высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (14,75 г; 98%).

[00293] Шаг 2) 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин

40 К раствору 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (14,76 г; 61,70 ммоль) в THF (80 мл) был добавлен Pd/C (3,00 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11,99 г; 93%).

45 [00294] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (11,01 г; 52,60 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (200 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (158 мл,

158 ммоль, 1,0 М в толуоле) в атмосфере N₂. Смесь перемешивалась при rt в течение 20 мин, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (9,92 г; 63,10 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (20 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt дополнительные
 5 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрагирована посредством CH₂Cl₂. Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH (V/V)=5:1) для получения названного
 10 химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (11,31 г; 68%).

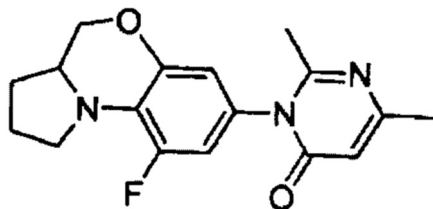
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 317,2(M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,19 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,61 (s, 4H), 3,14-
 15 3,24 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J=8,8 Гц),

[00295] Пример 13

3-(9-фтор-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[6]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-7-ил)-2,6-
 диметилпиримидин-4(3H)-один



[00296] Шаг 1) 9-фтор-7-нитро-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]
 оксазин

К взвеси пролинола (2,74 г; 27,11 ммоль) и КОН (3,17 г; 56,47 ммоль) в DMSO (30 мл) был добавлен 1,2,3-трифтор-5-нитробензол (4,00 г; 22,59 ммоль) при rt. Реакционная
 30 смесь нагревалась до 65°C в течение 4 ч. Смесь была разведена водой (150 мл) и экстрагирована посредством CH₂Cl₂ (100 мл × 2). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,00 г; 93%).

[00297] Шаг 2) 9-фтор-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[6]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-7-
 амин

К раствору 9-фтор-7-нитро-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[6]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин
 (4,00 г; 16,79 ммоль) в THF (40 мл) был добавлен Pd/C (1,50 г). Реакционная смесь
 40 перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение 12 ч. Смесь была профильтрована через целитовую прокладку, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (3,00 г; 85%).

[00298] Шаг 3) 3-(9-фтор-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-
 7-ил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 9-фтор-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазин-7-амин
 (200 г; 961 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (50 мл) был медленно добавлен
 45 триметилалюминий (48 мл, 48 ммоль, 1 М в гептане) в атмосфере N₂. По окончании добавления смесь перемешивалась при rt в течение 40 мин, затем был по каплям добавлен

раствор метил 3-ацетинокротоната (2,66 г; 16,92 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (30 мл).

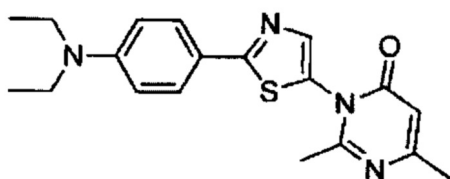
Реакционная смесь перемешивалась при rt еще 5 ч, затем была резко охлаждена соответствующим количеством воды. Органическая фаза была промыта насыщенным раствором, высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,00 г; 33,0%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 316,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,52-1,56 (m, 1H), 1,88-1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 3,12-3,18 (q, 1H), 3,37-3,40 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 1H), 4,35 (d, 1H, $J=9,5$ Гц), 6,20 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, $J=1,7$ Гц),

[00299] Пример 14

3-(2-(4-(диэтиламино)фенил)тиазол-5-ил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00300] Шаг 1) 4-(диэтиламино)бензамид

К раствору 4-аминобензамида (6,81 г; 50 ммоль) в DMF (70 мл) были добавлены NaI (22,48 г; 150 ммоль) и K_2CO_3 (13,82 г; 100 ммоль), затем при перемешивании бромэтан (13,62 г; 125 ммоль). Реакционная смесь нагревалась до 110°C в течение суток, затем был добавлен бромэтан (13,62 г; 125 ммоль). Реакционная смесь дополнительно перемешивалась при 110°C еще 6 ч, затем была охлаждена до rt. DMF был удален *in vacuo*. К остатку была добавлена вода (100 мл). Смесь перемешивалась в течение 10 мин, была профильтрована, и осадок с фильтра был высушен *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (7,40 г; 77%).

[00301] Шаг 2) 4-(диэтиламино)бензотиоамид

К раствору 4-(диэтиламино)бензамида (5,66 г; 29,43 ммоль) в THF (80 мл) был добавлен P_2S_5 (9,81 г; 44,14 ммоль) при 50°C в течение 1 ч. Смесь поддерживалась нагретой до 55°C в течение 8 ч, затем охлаждена до rt, профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,23 г; 20%).

[00302] Шаг 3) N,N-диэтил-4-(тиазол-2-ил)анилин

К раствору 4-(диэтиламино)бензотиамида (2,29 г; 11 ммоль) в EtOH (60 мл) были добавлены 2-бromo-1,1-диметоксиэтан (1,86 г; 11 ммоль) и *p*-толуолсульфонная кислота (1,89 г; 11 ммоль). Реакционная смесь нагревалась до 95°C в течение суток, затем охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc/ Et_3N (V/V/V)=2:1:0,05) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,40 г; 55%).

[00303] Шаг 4) N,N-диэтил-4-(5-нитротиазол-2-ил)анилин

К смеси N,N-диэтил-4-(тиазол-2-ил)анилин (1,39 г; 6,00 ммоль) и концентрированной серной кислоты (10 мл) была добавлена концентрированная азотная кислота (0,45 мл)

при -10°C . Реакционная смесь перемешивалась при 0°C в течение 3 ч, затем перелит в ледяную ванну и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (30 мл \times 3). Органическая фаза была высушена над Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен

посредством силикагельной колоночной хроматографии ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (V/V)=1:1) для

получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,73 г; 44%).

[00304] Шаг 5) 2-(4-(диэтиламино)фенил)тиазол-5-амин

К раствору N,N-диэтил-4-(5-нитротиазол-2-ил)анилин (0,73 г; 2,64 ммоль) в MeOH (30 мл) был добавлен Pd/C (73 мг). Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в атмосфере H_2 в течение суток, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=5:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,45 г; 69%).

[00305] Шаг 6) 3-(2-(4-(диэтиламино)фенил)тиазол-5-ил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 2-(4-(диэтиламино)фенил)тиазол-5-амин (0,45 г; 1,82 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) был по каплям добавлен триметилалюминий (4,5 мл; 9,0 ммоль, 2 М в толуоле) при *rt*. Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 1 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротонат ((315 мг; 2 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (5 мл).

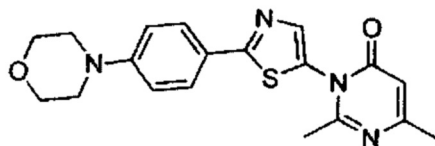
Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 3 дней, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (22 мг; 3%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 355,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0,89 (t, 6 H, $J=12,0$ Гц), 2,08 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,95-3,02 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, $J=12,0$ Гц), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, $J=4,0$ Гц), 7,95-7,98 (m, 1H),

[00306] Пример 15

2,6-диметил-3-(2-(4-морфолинофенил)тиазол-5-ил)пиримидин-4(3H)-один



[00307] Шаг 1) 4-морфолинобензамид

К раствору 4-аминобензамида (6,81 г; 50 ммоль) в DMF (70 мл) были добавлены NaI (22,48 г; 150 ммоль) и K_2CO_3 (13,82 г; 100 ммоль). Смесь была нагрета до 140°C и был добавлен 2,2'-дихлордиэтил эфир (14,30 г; 100 ммоль). Реакционная смесь нагревалась до 150°C в течение 5 ч, и была остужена до *rt*. Смесь была разбавлена водой (100 мл), перемешивалась в течение 10 мин, и была профильтрована. Осадок с фильтра был промыт водой и высушен для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (6,60 г; 64%).

[00308] Шаг 2) 4-морфолинобензотиамид

К раствору 4-морфолинобензотиамида (4,91 г; 23,80 ммоль) в THF (70 мл) был добавлен реагент Лоуссона (10,60 г; 26,20 ммоль) при перемешивании. Смесь поддерживалась нагретой до 70°C в течение 4 ч, затем охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. К осадку были добавлены CH₂Cl₂ (30 мл) и вода (100 мл).

5 Затем смесь была профильтрована и осадок с фильтра был промыт водой и высушен для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,41 г; 83,3%).

[00309] Шаг 3) 4-(4-(тиазол-2-ил)фенил)морфолин

10 К раствору 4-морфолинобензотиамида (2,22 г; 10 ммоль) в EtOH (50 мл) были добавлены 2-бromo-1,1-диметоксиэтан (1,69 г; 10 ммоль) и *p*-толуолсульфоновая кислота (1,90 г; 10 ммоль). Реакционная смесь нагревалась до 95°C в течение суток, затем охлаждена до rt и была профильтрована. Осадок с фильтра был высушен для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2,00 г; 81%).

15 [00310] Шаг 4) 4-(4-(5-нитротиазол-2-ил)фенил)морфолин

К смеси 4-(4-(тиазол-2-ил)фенил)морфолина (2,00 г; 8,13 ммоль) и концентрированной серной кислоты (25 мл) была добавлена концентрированная азотная кислота (0,60 мл) при -10°C. Реакционная смесь перемешивалась при 0°C в течение 4,5 ч, затем была перелита в ледяную ванну, и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (60 мл × 3).

20 Органическая фаза была высушена над Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,70 г; 30%).

[00311] Шаг 5) 2-(4-морфолинофенил) тиазол-5-амин

25 К раствору 4-(4-(5-нитротиазол-2-ил) фенил) морфолина (0,70 г; 2,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) был добавлен Pd/C (70 мг). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,20 г; 32%).

30 [00312] Шаг 6) 2,6-диметил-3-(2-(4-морфолинофенил)тиазол-5-ил)пиримидин-4(3H)-дин

К раствору 2-(4-морфолинофенил)тиазол-5-амина (0,20 г; 0,77 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) был добавлен по каплям триметилалюминий (2,3 мл, 4,6 ммоль, 2 М в толуоле) при rt. Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 1 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (132 мг; 0,84 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (5 мл).

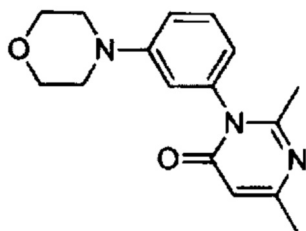
35 Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение суток, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством подготовительного TLC для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (20 мг; 7%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) *m/z*: 369,1 (M+1);

45 ¹H-NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,62-2,84 (m, 2H), 3,06-3,10 (s, 2H), 3,63-3,66 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J=4,2 Гц), 7,32 (d, 2H, J=3,2 Гц), 7,77 (d, 1H, J=2,4 Гц), 7,84 (d, 1H, J=3,6 Гц), 8,02-8,05 (m, 1H),

[00313] Пример 16

2,6-диметил-3-(3-морфолинофенил)пиримидин-4(3Н)-один



5

[00314] Шаг 1) трет-бутил(3-нитрофенил)карбамат

10

К раствору 3-нитроанилин (6,91 г; 50 ммоль) in THF (150 мл) были добавлены при перемешивании VOAc_2O (13,10 г; 60 ммоль) и DMAP (1,53 г; 12,5 ммоль). Реакционная смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток в атмосфере N_2 , затем охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был разведен в CH_2Cl_2 (200 мл). Затем раствор был промыт водой (200 мл \times 3) и насыщенным

15

раствором (200 мл), высушен над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирован *in vacuo*.

Необработанный продукт был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (10,75 г; 90%).

20

[00315] Шаг 2) трет-бутил(3-аминофенил)карбамат

К раствору трет-бутил(3-нитрофенил)карбамата (10,75 г; 45,12 ммоль) в MeOH (150 мл) был добавлен катализатор -10% Pd/C (0,48 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H_2 в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (7,59 г; 81%).

25

[00316] Шаг 3) трет-бутил(3-морфолинофенил)карбамат

К взвеси трет-бутил(3-аминофенил)карбамата (7,59 г; 36,40 ммоль), K_2CO_3 (10,06 г; 72,80 ммоль) и NaI (16,37 г; 109,20 ммоль) в DMF (300 мл) был медленно добавлен 2,2'-дихлордиэтил эфир (5,73 г; 40,1 ммоль) при 150°C в атмосфере N_2 . Реакционная смесь перемешивалась при 150°C в течение суток, затем охлаждена до rt , влита в воду (700 мл) и экстрагирована посредством CH_2Cl_2 (200 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были промыты водой (200 мл \times 3) и brine (200 мл), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,91 г; 58%).

30

35

[00317] Шаг 4) 3-морфолиноанилин

Раствор трет-бутил(3-морфолинофенил)карбамата (5,91 г; 21,20 ммоль) в растворе HCl (106 мл, 106,0 ммоль, 1 M в MeOH) перемешивался при rt в течение суток, затем был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был разведен в воде (100 мл). Щелочные свойства раствора были усилены посредством насыщенного водосодержащего раствора Na_2CO_3 , затем произведена экстракция посредством CH_2Cl_2 (100 мл \times 3).

40

Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (150 мл), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (3,42 г; 91%).

45

[00318] Шаг 5) 2,6-диметил-3-(3-морфолинофенил)пиримидин-4(3Н)-один

К раствору 3-морфолиниланилин (3.42 г; 19.20 ммоль) in CH_2Cl_2 (100 мл) был осторожно добавлен триметилалюминий (96 мл, 96 ммоль, 1 М в толуоле) в атмосфере N_2 . Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 30 мин, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (3.29 г; 19.20 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (50 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение суток, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (200 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (300 мл), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0.73 г; 13%).

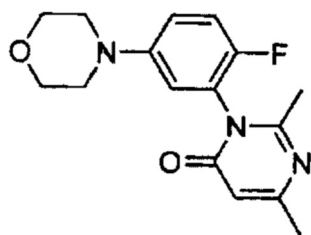
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 286,3(M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,19 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,17-3,19 (m, 4H), 3,84 (t, 4H, $J=4,8$ Гц), 6,28 (s, 1H), 6,66 (d, 2H, $J=8,0$ Гц), 6,98 (d, 1H, $J=9,3$ Гц), 7,40 (t, 1H, $J=8,2$ Гц).

[00319] Пример 17

3-(2-фтор-5-морфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00320] Шаг 1) трет-бутил(2-фтор-5-нитрофенил)карбамат

К раствору 2-фтор-5-нитроанилин (4.68 г; 30 ммоль) в THF (150 мл) были добавлены BOC_2O (9,82 г; 45 ммоль) и DMAP (7,33 г; 60 ммоль). Реакционная смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток в атмосфере N_2 , затем охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был растворен в EtOAc (250 мл), и органическая фаза была промыта водой (200 мл \times 3) и насыщенным раствором (200 мл), высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Необработанный продукт был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=8:1) для получения химического соединения в виде твердого вещества желтоватого цвета (3,54 г; 40%).

[00321] Шаг 2) трет-бутил(2-фтор-5-аминофенил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-фтор-5-нитрофенил)карбамата (3,54 г; 13.8 ммоль) в MeOH (100 мл) был добавлен катализатор - 10% Pd/C (0,15 г). Реакционная смесь перемешивалась в течение rt в атмосфере H_2 в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтоватого цвета (2,02 г; 65%).

[00322] Шаг 3) трет-бутил(2-фтор-5-морфолинофенил)карбамат

К смеси трет-бутил(2-фтор-5-аминофенил)карбамат (2,02 г; 8,93 ммоль), K_2CO_3 (2,47 г; 17,86 ммоль) и NaI (4,02 г; 26,79 ммоль) in DMF (60 мл) был медленно добавлен 2,2'-

дихлордиэтил эфир (1,28 г; 8,93 ммоль) при 150°C в атмосфере N₂. Реакционная смесь нагревалась до 150°C в течение суток, затем охлаждена до rt, вылита в воду (200 мл) и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (200 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты водой (200 мл × 2) и насыщенным раствором (200 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,93 г; 35%).

[00323] Шаг 4) 2-фтор-5-морфолиноанилин

Смесь трет-бутил(2-фтор-5-морфолинофенил) карбамата (0,93 г; 3,14 ммоль) и раствора HCl (31 мл, 31 ммоль, 1 М в MeOH) перемешивалась при rt в течение суток, затем сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был разведен в воде (150 мл). Щелочные свойства раствора были усилены посредством насыщенного водосодержащего раствора Na₂CO₃, затем произведена экстракция посредством CH₂Cl₂ (100 мл × 3).

Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (150 мл), высушены над обезвоженным и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,35 г; 57%).

[00324] Шаг 5) 3-(2-фтор-5-морфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 2-фтор-5-морфолиноанилина (0,35 г; 1,78 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) был добавлен по каплям триметилалюминий (3,3 мл, 6,6 ммоль, 2 М в толуоле). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 20 мин, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (0,30 г; 1,78 ммоль) в обезвоженном CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение суток, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl (80 мл) и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (100 мл × 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (150 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:2) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,37 г; 69%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 304,2 (M+1);

¹H-NMR(400 МГц, CDCl₃): δ 2,23 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,11-3,14 (m, 4H), 3,85 (t, 4H, J=4,8 Гц), 6,29 (s, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,18 (t, 1H, J=9,0 Гц).

[00325] Пример 18

3-(3-фтор-4-(1H-пиррол-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

[00326] Шаг 1) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-1H-пиррол

К раствору 1,2-дифтор-4-нитробензол (1,59 г; 10 ммоль) в DMSO (15 мл) были добавлены при перемешивании K₂CO₃ (3,04 г; 22 ммоль) и пиррол (0,74 г; 11 ммоль).

Реакционная смесь нагревалась до 90°C в течение 18 ч, и была остужена до rt. Смесь была разведена водой (50 мл), профильтрована и осадок с фильтра был высушен для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2,00 г; 97%).

[00327] Шаг 2) 3-фтор-4-(1H-пиррол-1-ил)анилин

К раствору 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-1H-пиррол (2,00 г; 9,70 ммоль) в CH₂Cl₂ (35 мл) был добавлен катализатор - Pd/C (0,20 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в

атмосфере H_2 в течение 5 ч, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/ CH_2Cl_2 (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде

твердого вещества белого цвета (1,30 г; 76%).

[00328] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-(1H-пиррол-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-(1H-пиррол-1-ил)анилина (0,80 г; 4,55 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (23 мл, 23 ммоль, 1 М в гептане).

Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (785 мг; 5,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 3 дней, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (100 мл × 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4

и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:2) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (450 мг; 35%).

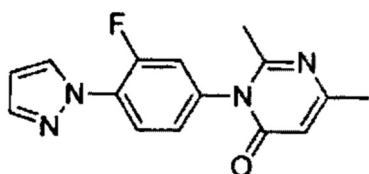
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол, ион) m/z : 284,2 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,40 (t, 2H, $J=2,2$ Гц), 7,08-7,11 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H, $J_1=2,2$ Гц, $J_2=10,8$ Гц), 7,54 (t, 1H, $J=8,4$ Гц).

[00329] Пример 19

3-(3-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00330] Шаг 1) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-1H-пиразол

К раствору 1,2-дифтор-4-нитробензола (3,18 г; 20 ммоль) в DMSO (35 мл) были добавлены при перемешивании K_2CO_3 (6,08 г; 44 ммоль) и пиразол (1,50 г; 22 ммоль).

Реакционная смесь нагревалась до $90^\circ C$ в течение 18 ч, и была остужена до *rt*. Смесь была разведена водой (50 мл) и профильтрована. Фильтрат был экстрактирован посредством DCM (50 мл × 3), комбинированные органические фазы были сконцентрированы *in vacuo*. Необработанный продукт был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/ CH_2Cl_2 (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (3,31 г; 80%).

[00331] Шаг 2) 3-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)анилин

К раствору 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-1H-пиразола (3,31 г; 16 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) был добавлен катализатор - Pd/C (0,33 г). Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в атмосфере H_2 в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был

сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/ CH_2Cl_2 (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,30 г; 46%).

[00332] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-

один

К раствору 3-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил) анилина (0,65 г; 3,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (18,4 мл, 36,8 ммоль, 2 М в гептане).

Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетамидокротоната (634 мг; 4,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение *rt* в течение 3 дней, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (100 мл × 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:2) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (400 мг; 38%).

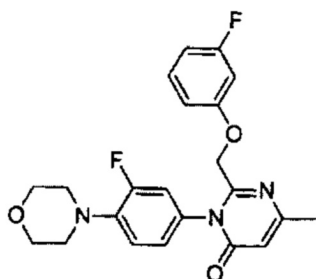
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 285,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,54 (t, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, $J=4,0$ Гц), 8,08 (t, 1H, $J=2,0$ Гц), 8,12-8,16 (m, 1H).

[00333] Пример 20

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00334] Шаг 1) метил 3-(2-бromoацетида)кротонат

Смесь метил 3-аминокротоната (3,20 г; 27,79 ммоль) и пиридина (2,64 г; 33,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) перемешивалась при -20°C в течение 20 мин. К смеси был добавлен по каплям раствор бромоацетил бромида (5,61 г; 27,79 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл). Смесь перемешивалась при *rt* в течение 2 ч. Органическая фаза была промыта насыщенным раствором (100 мл × 3), высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=5:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества красноватого цвета (0,99 г; 15%).

[00335] Шаг 2) метил 3-(2-(3-фторфенокси)ацетида)кротонат

К взвеси K_2CO_3 (0,37 г; 2,68 ммоль) в ацетоне (10 мл) были добавлены 3-фторфенол (0,30 г; 2,68 ммоль) и метил 3-(2-бromoацетида)кротонат (0,76 г; 3,22 ммоль). Смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 5 ч и охлаждена до *rt*. Смесь была сконцентрирована *in vacuo* и остаток был разведен в CH_2Cl_2 (40 мл), промыт насыщенным раствором (40 мл × 3). Органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтоватого цвета (0,50 г; 70%).

[00336] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метил-пиримидин-4(3H)-один

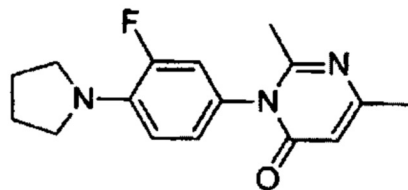
К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (0,55 г; 2,80 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (40 мл) был осторожно добавлен триметилалюминий (2,0 мл, 4 ммоль, 2 М в гептане) в атмосфере N_2 при rt. Смесь перемешивалась при rt в течение 30 мин, затем был добавлен раствор метил 3-(2-(3-фторфенокси)ацетида)кротоната (0,75 г; 2,80 ммоль) в обезвоженном CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась еще 7 ч, затем была резко охлаждена соответствующим количеством воды и дважды промыта насыщенным раствором. Органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Необработанный продукт был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,24 г; 62%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 414,3 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 3,03-3,14 (m, 4H), 3,85 (t, 4H, $J=4,8$ Гц), 4,67 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,45-6,49 (m, 1H), 6,53-6,55 (m, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H).

[00337] Пример 21

3-(3-фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00338] Шаг 1) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пирролидин

К раствору пирролидина (0,78 г; 11 ммоль) в EtOAc (15 мл) и Et_3N (1,52 г; 15 ммоль) был добавлен в ледяной ванне 1,2-дифтор-4-нитробензол (1,59 г; 10 ммоль). Смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована. Осадок с фильтра был промыт водой и высушен для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,60 г; 76%).

[00339] Шаг 2) 3-фтор-4-(пирролидин-1-ил)анилин

К раствору 1-(2-фтор-4-нитрофенил) пирролидина (1,60 г; 7,62 ммоль) в перемешанных растворах CH_2Cl_2 (20 мл) и MeOH (20 мл) был добавлен катализатор - Pd/C (0,16 г). Реакционная смесь перемешивалась в атмосфере H_2 в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=5:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,20 г; 88%).

[00340] Шаг 3)

3-(3-фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-(пирролидин-1-ил)анилин (0,50 г; 2,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (14 мл, 14 ммоль, 1 М в гептане) при rt. Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетинокротонат (480 мг; 3,06 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 3 дней, затем была резко охлаждена насыщенным

водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (100 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (300 мг; 38%).

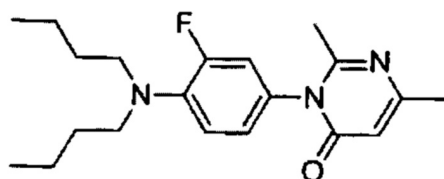
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 288,3 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,96-1,99 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,43-3,48 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,71 (t, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,78-6,84 (m, 2H).

[00341] Пример 22

3-(4-(ди-*n*-бутиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00342] Шаг 1) N,N-ди-*n*-бутил-2-фтор-4-нитроанилин

К раствору 3,4-дифторнитробензола (3,18 г; 20 ммоль) в DMSO (25 мл) были добавлены при перемешивании K_2CO_3 (6,08 г; 44 ммоль) и ди-*n*-бутиламин (2,84 г; 22 ммоль). Смесь поддерживалась нагретой до 90°C в течение суток, затем охлаждена до *rt*, разведена водой (100 мл) и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (80 мл \times 3).

Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/ CH_2Cl_2 (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (4,03 г; 75%).

[00343] Шаг 2) N',N'-ди-*n*-бутил-2-фторбензол-1,4-диамин

К раствору N,N-ди-*n*-бутил-2-фтор-4-нитроанилина (4,03 г; 15 ммоль) в перемешанных растворах CH_2Cl_2 (70 мл) и MeOH (20 мл) был добавлен катализатор - Pd/C (0,40 г).

Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в атмосфере H_2 в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/ CH_2Cl_2 (V/V)=8:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (2,32 г; 65%).

[00344] Шаг 3) 3-(4-(ди-*n*-бутиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору N,N-ди-*n*-бутил-2-фторбензол-1,4-диамин (1,10 г; 4,62 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (23 мл, 23 ммоль, 1 М в гептане) при *rt*. Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (798 мг; 5,08 ммоль) в CFL-Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение *rt* в течение 3 дней, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (100 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:2) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (800 мг; 50%).

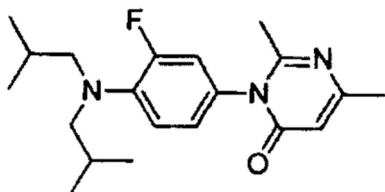
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 346,3 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 0,93 (t, 6H, $J=7,4$ Гц), 1,26-1,36 (m, 4H), 1,55 (t, 4H, $J=8,0$ Гц), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,21 (t, 4H, $J=7,6$ Гц), 6,28 (s, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 6,88-6,93 (m, 1H).

[00345] Пример 23

3-(4-(диизобутиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00346] Шаг 1) 2-фтор-N,N-диизобутил-4-нитроанилин

К раствору 3,4-дифторнитробензола (1,59 г; 10 ммоль) в DMSO (15 мл) были добавлены K_2CO_3 (3,04 г; 22 ммоль) и диизобутиламин (1,42 г; 11 ммоль). Смесь поддерживалась нагретой до 90°C в течение суток, затем охлаждена до rt , разведена водой (50 мл) и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (0,80 г; 30%).

[00347] Шаг 2) 2-фтор-N',N'-диизобутилбензол-1,4-диамин

К раствору 2-фтор-N,N-диизобутил-4-нитроанилина (0,8 г; 3 ммоль) в перемешанных растворах CH_2Cl_2 (15 мл) и MeOH (15 мл) был добавлен катализатор - Pd/C (80 мг). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H_2 в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=8:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (0,40 г; 56%).

[00348] Шаг 3) 3-(4-(диизобутиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 2-фтор-N',N'-диизобутилбензол-1,4-диамин (0,40 г; 1,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (8,4 мл; 8,4 ммоль, 1 М в гептане) при rt .

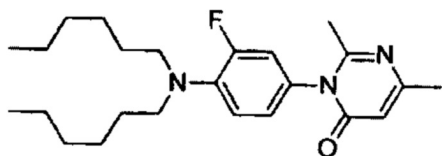
Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (290 мг; 1,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 3 дней, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (100 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (280 мг; 48%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 346,4 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 0,88-0,90 (m, 12H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,95 (t, 1U, $J=12,9$ Гц).

[00349] Пример 24

3-(4-(ди-*n*-гексиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00350] Шаг 1) 2-фтор-*N,N*-ди-*n*-гексил-4-нитроанилин

К раствору 3,4-дифторнитробензола (1,59 г; 10 ммоль) в DMSO (15 мл) были добавлены K_2CO_3 (3,04 г; 22 ммоль) и ди-*w*-гексиламин (2,04 г; 11 ммоль). Смесь поддерживалась нагретой до 90°C в течение суток, затем охлаждена до rt , разведена водой (50 мл) и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (2,79 г; 86%).

[00351] Шаг 2) 2-фтор-*N',N'*-ди-*n*-гексилбензол-1,4-диамин

К раствору 2-фтор-*N,N*-ди-*n*-гексил-4-нитроанилин (2,79 г; 8,64 ммоль) в MeOH (50 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,28 г).

Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H_2 в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (1,60 г; 63%).

[00352] Шаг 3) 3-(4-(ди-*n*-гексиламино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

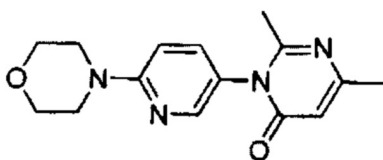
К раствору 2-фтор-*N',N'*-ди-*n*-гексил бензол-1,4-диамина (0,58 г; 1,97 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (9,9 мл, 19,8 ммоль, 2 М в гептане) при rt . Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротонат (341 мг; 2,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 3 дней, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (100 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (500 мг; 63%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 402,3 ($M+1$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 0,89 (t, 6H, $J=7,0$ Гц), 1,31 (t, 12H, $J=7,8$ Гц), 1,55 (t, 4H, $J=7,2$ Гц), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,18-3,21 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 1H),

[00353] Пример 25

2,6-диметил-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиримидин-4(3H)-один



5

[00354] Шаг 1) 4-(5-нитропиридин-2-ил)морфолин

Смесь 2-хлор-5-нитропиридин (3,17 г; 20 ммоль), морфолин (2,00 г; 23 ммоль) и Et₃N (2,43 г; 24 ммоль) в EtOAc (200 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждена до rt, и промыта водой (100 мл × 3).
 10 Органическая фаза была высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (3,89 г; 93%).

[00355] Шаг 2) 6-морфолинопиридин-3-амин

К раствору 4-(5-нитропиридин-2-ил) морфолин (3,89 г; 18,60 ммоль) в THF (100 мл)
 15 был добавлен катализатор Pd/C (0,5 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток, и была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован in vacuo для получения названного химического соединения в виде твердого вещества красно-коричневого цвета (3,30 г; 99%).

20

[00356] Шаг 3) 2,6-диметил-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиримидин-4(3H)-один

К раствору 6-морфолинопиридин-3-амин (1,79 г; 10 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) был
 осторожно добавлен триметилалюминий (40 мл, 40 ммоль, 1 М в гептане) в атмосфере
 N₂. Смесь перемешивалась при rt в течение 30 мин, затем был добавлен раствор метил
 25 3-ацетиламинокротонат (1,89 г; 12 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционная смесь
 перемешивалась при rt в течение 6 ч, затем была резко охлаждена насыщенным
 водосодержащим раствором NH₄Cl (100 мл). Органическая фаза была высушена над
 обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен
 рекристаллизацией из EtOAc для получения названного химического соединения в виде
 30 твердого вещества бледно-желтого цвета (1,11 г; 39%). Спектроскопические данные
 химического соединения:

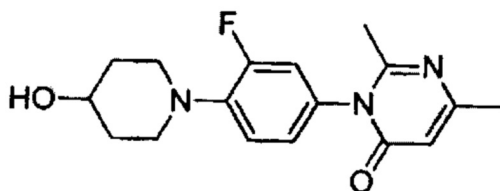
MS (ESI, пол. ион) m/z: 287,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,22 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,54-3,60 (m, 4H), 3,83 (t, 4H, J=
 4,9 Гц), 6,29 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, J=8,8 Гц), 7,33 (dd, 1H, J₁=2,1 Гц, J₂=8,8 Гц), 8,00 (d, 1H,
 35 7=2,6 Гц).

[00357] Пример 26

3-(3-фтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

40



[00358] Шаг 1) 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-ол

К раствору пиперидин-4-ол (11,11 г; 0,11 моль) и Et₃N (12,14 г; 0,12 моль) в EtOAc
 45 (500 мл) был добавлен 1,2-дифтор-4-нитробензол (15,91 г; 0,10 моль). Смесь
 перемешивалась при rt в течение 24 ч, и была промыта водой (200 мл × 4). Органическая
 фаза была высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo для

получения названного химического соединения в виде оранжевого масла (19,35 г; 80%).

[00359] Шаг 2) 1-(4-амино-2-фторфенил)пиперидин-4-ол

К раствору 1-(2-фтор-4-нитрофенил) пиперидин-4-ол (2,67 г; 11 ммоль) в MeOH (100 мл) был добавлен катализатор Pd/C (1,00 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H_2 в течение 6 ч, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения необработанного продукта (2,50 г) для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00360] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

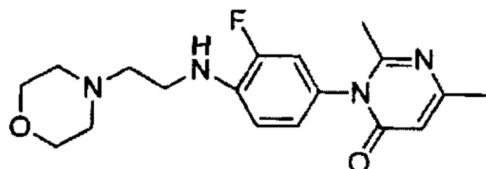
К раствору 1-(4-амино-2-фторфенил)пиперидин-4-ол (1,68 г; 8,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) был осторожно добавлен триметилалюминий (32 мл, 64 ммоль, 2 М в гептане) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивалась при rt в течение 30 мин, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (1,40 г; 8,90 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt еще 5 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl (100 мл). Органическая фаза была высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен рекристаллизацией из EtOAc для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,25 г; 50%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 318,2 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1,74-1,77 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,85-2,99 (m, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,05 (t, 1H, $J=0,8$ Гц).

[00361] Пример 27

3-(3-фтор-4-((2-морфолиноэтил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00362] Шаг 1) 2-морфолиноацетонитрил

К взвеси K_2CO_3 (6,50 г; 47 ммоль) и морфолина (3,75 г; 43 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) был добавлен одной порцией 2-бromoацетонитрил (5,16 г; 43 ммоль) в защитной атмосфере N_2 в ледяной ванне. Смесь перемешивалась при rt в течение 2 ч, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,41 г; 100%).

[00363] Шаг 2) 2-морфолиноэтанамин

К обезвоженному THF (35 мл) был добавлен одной порцией $LiAlH_4$ (3,19 г; 84 ммоль) в ледяной ванне. Смесь перемешивалась при $0^\circ C$ в течение 20 мин, и по каплям был добавлен раствор 2-морфолиноацетонитрила (3,50 г; 28 ммоль) в обезвоженном THF (10 мл). По окончании добавления смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждена до rt, разведена водой (20 мл), профильтрована и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (2,62 г; 72%).

[00364] Шаг 3) 2-фтор-N-(2-морфолиноэтил)-4-нитроанилин

Раствор 2-морфолиноэтанамин (0,90 г; 6,91 ммоль), 1,2-дифтор-4-нитробензол (1,10 г; 6,91 ммоль) и Et₃N (1,40 г; 13,82 ммоль) в EtOAc (10 мл) был подвергнута возгонке с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 24 ч, затем охлажден до rt и сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,57 г; 84%).

[00365] Шаг 4) 2-фтор-N'-(2-морфолиноэтил)бензол-1,4-диамин

К раствору 2-фтор-N-(2-морфолиноэтил)-4-нитроанилин (0,60 г; 2,23 ммоль) в THF (8,0 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,03 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (0,50 г; 94%).

[00366] Шаг 5) 3-(3-фтор-4-((2-морфолиноэтил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 2-фтор-N'-(2-морфолиноэтил)бензол-1,4-диамин (0,50 г; 2,09 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (3,2 мл, 6,40 ммоль, 2 М в толуоле) при rt. Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (0,65 г; 4,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл).

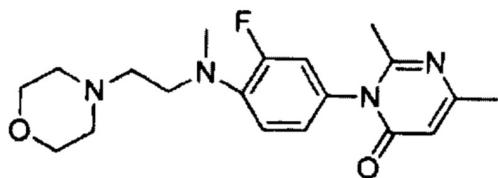
Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 36 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрагирована посредством CH₂Cl₂ (100 мл × 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc/MeOH (V/V)=30: 1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,50 г; 24%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 347,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,08 (s, 3H), 2,18 (m, 3H), 2,43 (s, 4H), 2,57 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,58 (t, 4H, J=4,32 Гц), 5,52 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H).

[00367] Пример 28

3-(3-фтор-4-(метил(2-морфолиноэтил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



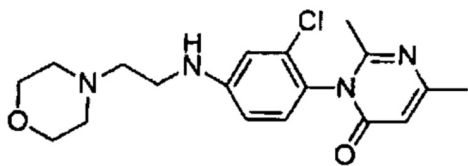
К взвеси 3-(3-фтор-4-((2-морфолиноэтил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один (0,24 г; 0,69 ммоль) и K₂CO₃ (0,48 г; 3,47 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) был добавлен CH₃I (0,30 г; 2,11 ммоль). Смесь перемешивалась при rt в течение 36 ч, затем была профильтрована и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc/MeOH (V/V)=50:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (50 мг; 20%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 361,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 6,755-6,84 (m, 2H), 7,03 (m, 1H).

[00368] Пример 29

3-(2-хлор-4-((2-морфолиноэтил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00369] Шаг 1) 3-хлор-N-(2-морфолиноэтил)-4-нитроанилин

Взвесь 2-морфолиноэтанамина (5,34 г; 41 ммоль), 2,4-дихлор-1-нитробензол (7,87 г; 41 ммоль) и CS₂CO₃ (26,73 г; 82 ммоль) в ацетонитрил (100 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 6 ч в атмосфере N₂, затем охлаждена до rt, профильтрована и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,90 г; 50%).

[00370] Шаг 2) 3-хлор-N'-(2-морфолиноэтил)бензол-1,4-диамин

К раствору 3-хлор-N-(2-морфолиноэтил)-4-нитроанилин (3,50 г; 12,25 ммоль) в EtOAc (60 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,73 г). Реакционная смесь перемешивалась в течение rt в атмосфере H₂ в течение суток, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00371] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-((2-морфолиноэтил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-хлор-N'-(2-морфолиноэтил)бензол-1,4-диамин (0,70 г; 1,93 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (6,8 мл, 13,6 ммоль, 2 М в толуоле) при rt. Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротонат (0,43 г; 2,74 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл).

Реакционная смесь перемешивалась при rt еще 72 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 3). Комбинированные органические фазы были высушены над

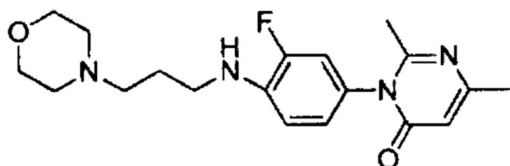
обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc/MeOH (V/V)=30:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтоватого цвета (0,33 г; 47%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 363,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,42-2,43 (m, 4H), 2,50-2,64 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 4H), 4,55-4,57 (t, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H).

[00372] Пример 30

3-(3-фтор-4-((3-морфолинопропил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00373] Шаг 1) 4-(3-хлорпропил)морфолин

К взвеси 1-бromo-3-хлорпропана (0,79 г; 5,00 ммоль) и K_2CO_3 (1,38 г; 10,00 ммоль) в EtOAc (20 мл) был по каплям добавлен раствор морфолина (0,44 г; 5,05 ммоль) в EtOAc (20 мл) при rt в атмосфере N_2 . Смесь перемешивалась при rt в течение суток, затем была профильтрована и сконцентрирована *in vacuo* для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00374] Шаг 2) 2-фтор-N-(3-морфолинопропил)-4-нитроанилин

К взвеси 4-(3-хлорпропил) морфолина (1,64 г; 10 ммоль) и K_2CO_3 (4,14 г; 30 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) был по каплям добавлен 2-фтор-4-нитроанилин (1,56 г; 10 ммоль). Смесь перемешивалась при rt в течение 24 ч, затем была профильтрована и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,78 г; 63%).

[00375] Шаг 3) 2-фтор-N'-(3-морфолинопропил)бензол-1,4-диамин

К раствору 2-фтор-N-(3-морфолинопропил)-4-нитроанилина (1,78 г; 6,28 ммоль) в перемешанных растворах EtOAc (15 мл) и MeOH (15 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,30 г). Реакционная смесь перемешивалась в течение rt в атмосфере H_2 в течение 2 ч, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00376] Шаг 4) 3-(3-фтор-4-((3-морфолинопропил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

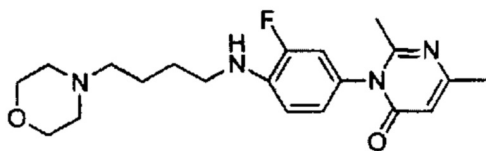
К раствору 2-фтор-N'-(3-морфолинопропил)бензол-1,4-диамина (1,60 г; 6,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (22 мл, 44 ммоль, 2 М в толуоле) при rt. Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (1,98 г; 12,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение rt в течение суток, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,60 г; 27%).

Спектроскопические данные химического соединения: MS (ESI, пол. ион) m/z : 361,2 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1,85-1,88 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,53-2,56 (t, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,75-3,77 (t, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,70-6,74 (t, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H).

[00377] Пример 31

3-(3-фтор-4-((4-морфолинобутил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



5

[00378] Шаг 1) 4-морфолинобутаннитрил

К взвеси K_2CO_3 (8,28 г; 60 ммоль) и морфолина (4,35 г; 50 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) был по каплям добавлен 4-бромобутиронитрил (7,40 г; 50 ммоль) при *rt* в атмосфере N_2 . Смесь перемешивалась при *rt* в течение 6 ч, была профильтрована и

10 сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения (7,26 г; 94,2%).

[00379] Шаг 2) 4-морфолинобутан-1-амин

К обезвоженному THF (70 мл) был добавлен одной порцией $LiAlH_4$; (5,37 г; 142 ммоль)*n*. Смесь перемешивалась при $0^\circ C$ в течение 20 мин, и по каплям был добавлен раствор 4-морфолинобутаннитрила (7,26 г; 47 ммоль) в обезвоженном THF (40 мл). По
15 окончанию добавления смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждена до $0^\circ C$, разведена водой (20 мл) и профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

20

[00380] Шаг 3) 2-фтор-N-(4-морфолинобутил)-4-нитроанилин

Взвесь 4-морфолинобутан-1-амин (0,63 г; 4,00 ммоль), 1,2-дифтор-4-нитробензол (0,64 г; 4,00 ммоль) и K_2CO_3 (1,10 г; 8,00 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивалась при *rt* в течение 19 ч в атмосфере N_2 , затем была профильтрована. Фильтрат был
25 сконцентрирован *in vacuo* для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

30

[00381] Шаг 4) 2-фтор-N'-(4-морфолинобутил)бензол-1,4-диамин

К раствору 2-фтор-N-(4-морфолинобутил)-4-нитроанилин (1,19 г; 4,00 ммоль) в перемешанных растворах EtOAc (20 мл) и MeOH (20 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,30 г). Реакционная смесь перемешивалась в течение *rt* в атмосфере H_2 в течение
30 2 ч, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc/MeOH (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,07 г; 100%).

35

[00382] Шаг 5) 3-(3-фтор-4-((4-морфолинобутил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 2-фтор-N'-(4-морфолинобутил)бензол-1,4-диамин (1,07 г; 4,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (14 мл, 28 ммоль, 2 М в толуоле) при *rt*. Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 ч, затем был
40 добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (1,30 г; 8,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл).

Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в течение суток, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Комбинированные органические фазы были высушены над

45

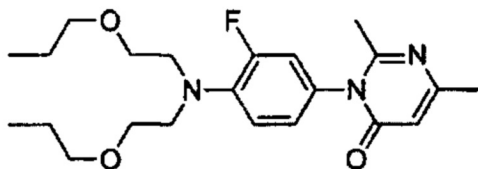
обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтоватого цвета (0,26 г; 17%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол, ион) m/z: 375,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,63-1,74 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,39-2,43 (t, 2H), 2,47 (t, 4H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,73-3,75 (t, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,72-6,76 (t, 1H), 6,81-6,83 (d, 2H).

[00383] Пример 32

3-(4-(бис(2-пропоксиэтил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00384] Шаг 1) трет-бутил бис(2-гидроксиэтил)карбамат

К раствору 2,2'-азанедиилдиэтанола (4,21 г; 40 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) был добавлен раствор ВОС₂О (9,60 г; 44 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) в атмосфере N₂.

Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 3,5 ч, и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (8,20 г; 100%).

[00385] Шаг 2) трет-бутил бис(2-пропоксиэтил)карбамат

К раствору трет-бутил бис(2-гидроксиэтил)карбамата (8,20 г; 40 ммоль) в гексане (30 мл) был добавлен раствор NaOH (8,00 г; 200 ммоль) в воде (30 мл), 1-бромпропан (9,84 г; 80 ммоль) и ТВАВ (1,00 г) в атмосфере N₂. Реакционная смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток, затем охлаждена до rt и влита в СН₂Сl₂ (100 мл). Органическая фаза была промыта водой (100 мл × 3), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (РЕ/ЕtОAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (1,78 г; 15%).

[00386] Шаг 3) бис(2-пропоксиэтил)амин

К раствору HCl в EtOAc (15 мл, 30 ммоль, 2 M) был добавлен трет-бутил бис(2-пропоксиэтил)карбамат (1,78 г; 6,15 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение суток, затем была сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (1,16 г; 100%).

[00387] Шаг 4) 2-фтор-4-нитро-N,N-бис(2-пропоксиэтил)анилин

К раствору 1,2-дифтор-4-нитробензола (2,94 г; 18,45 ммоль) в DMF (30 мл) были при перемешивании добавлены Et₃N (3,11 г; 30,75 ммоль) и бис(2-пропоксиэтил)амин (1,16 г; 6,15 ммоль).

Реакционная смесь нагревалась до 90°C в течение суток, затем охлаждена до rt и была влита в СН₂Сl₂ (100 мл). Органическая фаза была промыта водой (100 мл × 3),

высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (РЕ/ЕtОAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,47 г; 73%).

[00388] Шаг 5) 2-фтор-N',N'-бис(2-пропоксиэтил)бензол-1,4-диамин

К раствору 2-фтор-4-нитро-N,N-бис(2-пропоксиэтил)анилин (1,47 г; 4,48 ммоль) в MeOH (50 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,15 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток, затем была профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством

силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде черноватого масла (0,50 г; 34%).

[00389] Шаг 6) 3-(4-(бис(2-пропоксиэтил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

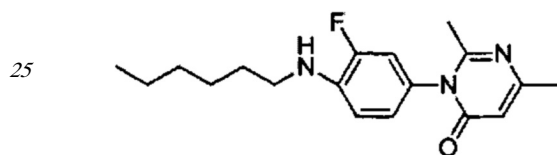
5 К раствору 2-фтор-N',N'-бис(2-пропоксиэтил)бензол-1,4-диамин (0,50 г; 1,68 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (3,4 мл, 6,8 ммоль, 2 М в толуоле). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (0,32 г; 2,02 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционная
10 смесь перемешивалась при rt в течение 72 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 3). Комбинированные органические фазы были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного
15 химического соединения в виде светло-желтого масла (0,53 г; 78%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 406,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,83 (t, 6H, J=7,4 Гц), 1,42-1,51 (m, 4H), 2,38 (t, 3H, J=4,4 Гц), 2,50-2,51 (m, 3H), 3,32 (t, 4H, J=6,5 Гц), 3,50-3,54 (m, 8 H), 6,53 (s, 1H), 7,07-7,09
20 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, J=9,2 Гц), 7,20-7,24 (m, 1H).

[00390] Пример 33

3-(3-фтор-4-(гексиламино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00391] Шаг 1) 2-фор-N-гексил-4-нитроанилин

30 К раствору 3,4-дифторнитробензола (3,18 г; 20 ммоль) в EtOAc (50 мл) были добавлены Et₃N (2,43 г; 24 ммоль) и гексан-1-амин (2,02 г; 20 ммоль). Реакционная смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток, затем охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (4,37 г; 91%).

[00392] Шаг 2) 2-фтор-N'-гексилбензол-1,4-диамин

35 К раствору 2-фтор-N-гексил-4-нитроанилина (4,37 г; 18,2 ммоль) в MeOH (50 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,50 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения
40 в виде черноватого масла (3,36 г; 88%).

[00393] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-(гексиламино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

45 К раствору 2-фтор-N'-гексилбензол-1,4-диамина (3,36 г; 16 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (40 мл, 80 ммоль, 2 М в толуоле). Смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (3,02 г; 19,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 72 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (150 мл ×

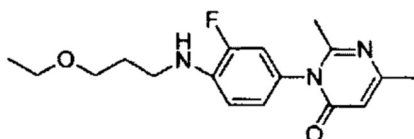
3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (1,57 г; 31%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 318,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD): δ 0,92 (t, 3H, J=7,0 Гц), 1,17 (t, 1H, J=7,1 Гц), 1,35-1,37 (m, 4H), 1,63-1,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,22 (t, 2H, J=7,2 Гц), 3,30-3,31 (m, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,89 (t, 1H, J=8,7 Гц), 7,00-7,07 (m, 2H).

[00394] Пример 34

3-(4-((3-этоксипропил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00395] Шаг 1) N-(3-этоксипропил)-2-фтор-4-нитроанилин

К раствору 3,4-дифторнитробензола (6,36 г; 40 ммоль) в EtOAc (60 мл) были добавлены Et_3N (12,14 г; 120 ммоль) и 3-этоксипропан-1-амин (4,54 г; 44 ммоль).

Реакционная смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток, затем охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (8,68 г; 90%).

[00396] Шаг 2) N'-(3-этоксипропил)-2-фторбензол-1,4-диамин

К раствору N-(3-этоксипропил)-2-фтор-4-нитроанилина (8,68 г; 36 ммоль) в MeOH (50 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,87 г). Реакционная смесь перемешивалась при *rt* в атмосфере H_2 в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде черноватого масла (5,52 г; 72%).

[00397] Шаг 3) 3-(4-((3-этоксипропил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору N'-(3-этоксипропил)-2-фторбензол-1,4-диамина (5,52 г; 26 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (52 мл, 104 ммоль, 2 М в толуоле).

Смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (4,87 г; 31 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционная смесь

перемешивалась при *rt* в течение 72 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (150 мл \times

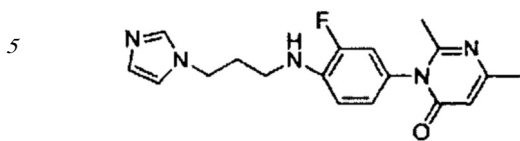
3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (2,22 г; 27%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 320,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,23 (t, 3H, J=7,0 Гц), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 4,74 (brs, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,75 (t, 1H, J=8,5 Гц), 6,82 (d, 2H, J=9,3 Гц).

[00398] Пример 35

3-(4-((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00399] Шаг 1) 1-(3-хлорпропил)-1H-имидазол

10 Обезвоженный THF (25 мл) был охлажден в ледяной ванне. После этого к THF был добавлен одной порцией NaH (1,40 г; 35 ммоль, 60%), смесь перемешивалась при rt в течение 30 мин и была охлаждена в ледяной ванне. Затем по каплям был добавлен раствор 1H-имидазола (2,00 г; 30 ммоль) в обезвоженном THF (6 мл). Реакционная смесь была затем нагрета до rt и перемешивалась при rt в течение 1,5 h. К смеси был добавлен по каплям 1-бromo-3-хлорпропан (4,60 г; 30 ммоль), и перемешивание производилось при rt в течение суток. К полученной смеси был одной порцией добавлен MeOH (5 мл).
 15 Полученная смесь была профильтрована и фильтра был концентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (DCM/MeOH (V/V)=30: 1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (3,10 г; 73%).

[00400] Шаг 2) N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-фтор-4-нитроанилин

20 К раствору 1-(3-хлорпропил)-1H-имидазола (1,90 г; 13,14 ммоль), карбоната цезия (4,28 г; 13,14 ммоль) и катализатора KI в DMF (30 мл), охлажденному в ледяной ванне, был одной порцией добавлен 2-фтор-4-нитроанилин (1,38 г; 8,84 ммоль). По окончании добавления смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником и
 25 дополнительно перемешивалась в течение 36 ч. Реакционная смесь была охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. К остатку была добавлена вода (50 мл) и полученная смесь была экстрагирована посредством DCM (20 мл × 2). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (20 мл × 2) и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной
 30 колоночной хроматографии (DCM/MeOH (V/V)=15:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (2,85 г; 82%).

[00401] Шаг 3) N'-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-фторбензол-1,4-диамин

35 К раствору N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-фтор-4-нитроанилин (1,20 г; 4,54 ммоль) в THF (20 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,30 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,00 г; 94%).

[00402] Шаг 4) 3-(4-((3-(7H-имидазол-1-ил)пропил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(1H)-один

40 К раствору N'-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-фторбензол-1,4-диамина (1,00 г; 4,27 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (16,4 мл, 32,8 ммоль, 2 M в толуоле). Смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (1,00 г; 6,36 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл). Реакционная
 45 смесь перемешивалась при rt в течение 24 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрагирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен

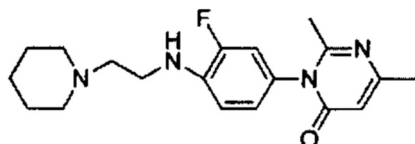
посредством силикагельной колоночной хроматографии (DCM/MeOH (V/V)=20:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (0,22 г; 15%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 342,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,01 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,07 (t, 2H, J=6,6 Гц), 4,07 (t, 2H, J=7,0 Гц), 6,19 (s, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,65 (s, 1H).

[00403] Пример 36

3-(3-фтор-4-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00404] Шаг 1) 2-фтор-4-нитро-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)анилин

К взвеси 2-(пиперидин-1-ил) этанамина (0,90 г; 7,02 ммоль) и K₂CO₃ (0,97 г; 7,02 ммоль) в ацетоне (30 мл) был добавлен одной порцией 1,2-дифтор-4-нитробензол (1,11 г; 6,98 ммоль) в ледяной ванне и смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток, охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован in vacuo для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00405] Шаг 2) 2-фтор-N'-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензол-1,4-диамин

К раствору 2-фтор-4-нитро-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)анилин (1,87 г; 7,00 ммоль) в THF (20 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,50 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (DCM/MeOH (V/V)=15:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,50 г; 90%).

[00406] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 2-фтор-N'-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензол-1,4-диамина (1,00 г; 4,21 ммоль) in CH₂Cl₂ (30 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (6,3 мл, 12,6 ммоль, 2 M в толуоле). Смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетаминокротоната (1,6 г; 10,18 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл). Реакционная смесь перемешивалась при rt в течение 24 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo.

Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (DCM/MeOH (V/V)=20:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,07 г; 5%). Спектроскопические данные химического соединения:

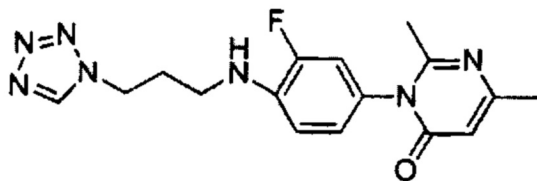
MS (ESI, пол. ион) m/z: 345,3 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 2H), 1,57 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,10-

7,13 (m, 1H).

[00407] Пример 37

3-(4-((3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00408] Шаг 1) 1-(3-хлорпропил)-1H-тетразол

К обезвоженному DMF (25 мл) был добавлен одной порцией NaH (0,70 г; 17,50 ммоль, 60%) в ледяной ванне, и смесь была нагрета до rt и перемешивалась при rt в течение 30 мин. Затем к смеси, охлажденной в ледяной ванне, был по каплям добавлен раствор 1H-тетразола (1,00 г; 14,28 ммоль) в обезвоженном DMF (6 мл). Реакционная смесь была затем нагрета до rt и перемешивалась в течение 1,5 ч, при добавлении к смеси по каплям 1-бromo-3-хлорпропана (2,35 г; 14,93 ммоль). Реакционная смесь дополнительно перемешивалась при rt в течение суток. MeOH (1 мл) был добавлен одной порцией, и смесь была профильтрована. Фильтрат был концентрирован in vacuo для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00409] Шаг 2) N-(3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)-2-фтор-4-нитроанилин

К смеси 1-(3-хлорпропил)-1H-тетразола (2,10 г; 14,33 ммоль), карбоната цезия (4,66 г; 14,33 ммоль) и некоторого количества катализатора KI в DMF (30 мл) в ледяной ванне был одной порцией добавлен 2-фтор-4-нитроанилин (1,50 г; 9,61 ммоль). Затем была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 35 ч, смесь была охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован in vacuo. К остатку была добавлена вода (50 мл) и полученная смесь была экстрагирована посредством DCM (20 мл × 2).

Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (20 мл × 2) и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде масла (0,36 г; 10%).

[00410] Шаг 3) N'-(3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)-2-фторбензол-1,4-диамин

К раствору N-(3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)-2-фтор-4-нитроанилин (0,36 г; 1,35 ммоль) в THF (10 мл) был добавлен катализатор Pd/C (0,12 г). Реакционная смесь перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде красного масла (0,20 г; 63%).

[00411] Шаг 4) 3-(4-((3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

К раствору N'-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-фторбензол-1,4-диамина (0,20 г; 0,85 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (1,3 мл, 2,6 ммоль, 2 M в толуоле). Смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетинокротоната (0,20 г; 1,27 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционная смесь перемешивалась дополнительно при rt в течение 24 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрагирована посредством

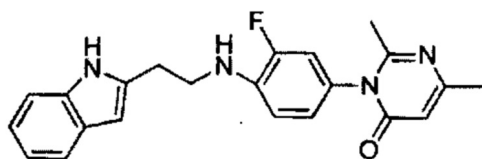
CH₂Cl₂ (20 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (20 мл × 3), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,16 г; 55%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) *m/z*: 344,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,08 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, J=6,60 Гц), 4,83 (t, 2H, J=6,96 Гц), 6,20 (s, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 8,97 (s, 1H).

[00412] Пример 38

3-(4-((2-(1H-индол-2-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00413] Шаг 1) N(2-(1H-индол-2-ил)этил)-2-фтор-4-нитроанилин

К взвеси 1,2-дифтор-4-нитробензола (1,59 г; 10 ммоль) и K₂CO₃ (6,90 г; 50 ммоль) в DCM (40 мл) был добавлен одной порцией 2-(1H-индол-2-ил)этанамин (1,96 г; 10 ммоль) в атмосфере N₂ и смесь перемешивалась при *rt* в течение 24 ч. Смесь была затем профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2,32 г; 78%).

[00414] Шаг 2) N'-(2-(1H-индол-2-ил)этил)-2-фторбензол-1,4-диамин

Смесь N-(2-(1H-индол-2-ил)этил)-2-фтор-4-нитроанилин (2,32 г; 7,75 ммоль) и Pd/C (0,60 г) в перемешанных растворах EtOAc (25 мл) и MeOH (25 мл) перемешивалась при *rt* в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была затем профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00415] Шаг 3) 3-(4-((2-(1H-индол-2-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

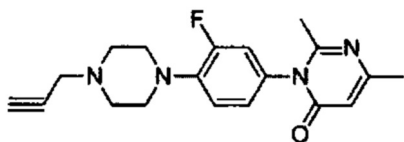
К раствору N'-(2-(1H-индол-2-ил)этил)-2-фторбензол-1,4-диамин (2,09 г; 7,76 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (19,4 мл, 38,8 ммоль, 2 М в толуоле). Смесь перемешивалась при *rt* в течение 1 ч, затем был добавлен раствор метил 3-ацетинокротоната (2,44 г; 15,52 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась дополнительно при *rt* в течение 72 ч, затем была резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (50 мл × 3), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,95 г; 33%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 377,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,18 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,10-3,14 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 4,21-4,22 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,74-6,81 (m, 3H), 7,03-7,04 (d, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,60-7,62 (d, 1H).

[00416] Пример 39

3-(3-фтор-4-(4-(проп-2-ун-1-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



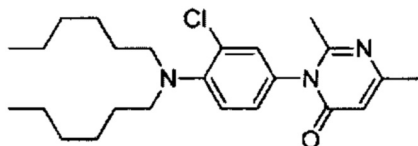
К взвеси 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один (0,30 г; 1,00 ммоль) и K₂CO₃ (0,69 г; 5,00 ммоль) в CH₃CN (15 мл) был добавлен 3-бромпроп-1-ин (0,12 г; 1,01 ммоль) и смесь перемешивалась при rt в течение 36 ч. Смесь была затем профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,15 г; 44%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 341,3 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,18 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,76-2,78 (t, 4H), 3,17-3,38 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 1H).

[00417] Пример 40

3-(3-хлор-4-(дигексиламино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00418] Шаг 1) 2-хлор-N,N-дигексил-4-нитроанилин

К раствору 2-хлор-4-фтор-1-нитробензол (17,55 г; 0,10 моль) в DMF (100 мл) были добавлены K₂CO₃ (27,64 г; 0,20 моль) и дигексиламин (18,54 г; 0,10 моль) и смесь перемешивалась при 90°C в течение 72 ч. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был концентрирован до 50 мл. Полученный раствор был влит в 150 мл DCM и промыт водой (150 мл × 3), насыщенным раствором (150 мл), высушен над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (2364 г; 69%).

[00419] Шаг 2) 2-хлор-N',N'-дигексилбензол-1,4-диамин

Смесь концентрированной соляной кислоты (1,0 мл), воды (50 мл) и порошка железа (5,58 г; 100 ммоль) перемешивалась при 65°C в течение 15 мин. Водосодержащий слой смеси был слит, и раствор 2-хлор-N,N-дигексил-4-нитроанилин (3,41 г; 10 ммоль) в MeOH (100 мл) был добавлен к обработанному ранее порошку железа. Кислотность смеси была доведена до pH 3 соляной кислотой и перемешивание производилось при 65°C в течение 45 мин. Смесь была затем охлаждена до rt, доведена до значения pH 10 посредством Et₃N и профильтрована. Фильтрат был концентрирован *in vacuo* и остаток был разведен в 150 мл DCM. Раствор был промыт водой (100 мл ×

3) и насыщенным раствором (100 мл), высушен над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (3,00 г; 97%).

[00420] Шаг 3) N-(3-хлор-4-(дигексиламино)фенил)-3-оксобутанамид

5 К раствору 2-хлор-N',N'-дигексилбензол-1,4-диамин (3,11 г; 10 ммоль) в толуоле (50 мл) был добавлен ацетил кетен (1,68 г; 20 ммоль) и смесь перемешивалась при 80°C в течение суток. Смесь была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде черноватого масла (3,94 г; 100%).

[00421] Шаг 4) (Z)-3-амино-N-(3-хлор-4-(дигексиламино)фенил)бут-2-энамид

10 Смесь N-(3-хлор-4-(дигексиламино)фенил)-3-оксобутанамид (3,94 г; 10 ммоль), MeOH (50 мл) и аммония (50 мл) перемешивалась при *rt* в течение суток. Смесь была затем сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде черного масла (3,94 г; 100%).

[00422] Шаг 5) 3-(3-хлор-4-(дигексиламино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-
15 один

Смесь (Z)-3-амино-N-(3-хлор-4-(дигексиламино)фенил)бут-2-энамид (3,94 г; 10 ммоль) и триэтил ортоацетата (80 мл) перемешивалась при 150°C в течение суток.

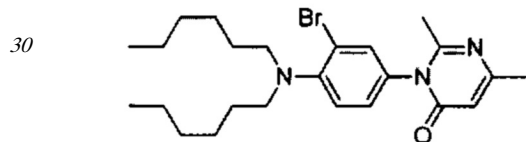
20 Смесь была затем охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (1,36 г; 33%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) *m/z*: 418,3 (M+1);

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ 0,83-0,89 (m, 6H), 1,24-1,31 (m, 12H), 1,46-1,51 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J=2,5 Гц).

[00423] Пример 41

3-(3-бromo-4-(дигексиламино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00424] Шаг 1) 2-бromo-4-фтор-1-нитробензол

35 К смеси 2-фтор-5-нитроанилин (9,45 г; 60,5 ммоль) и CuBR_2 (16,22 г; 72,6 ммоль) в CH_3CN (200 мл) был по каплям добавлен терт-бутил нитрит (10,8 мл, 90,1 ммоль) и смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Смесь была затем охлаждена до *rt* и влита в 200 мл EtOAc. Полученная смесь был промыта разведенной соляной кислотой (150 мл \times 2, 2 M), водой (150 мл) и насыщенным
40 раствором (150 мл \times 2), высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00425] Шаг 2) 2-бromo-N,N-дигексил-4-нитроанилин

45 К раствору 2-бromo-4-фтор-1-нитробензол (13,30 г; 60,5 ммоль) в DMF (100 мл) были добавлены K_2CO_3 (16,78 г; 121 ммоль) и дигексиламин (11,22 г; 60,5 ммоль), и смесь перемешивалась при 90°C в течение 48 ч. Смесь была охлаждена до *rt* и профильтрована, и фильтрат был концентрирован до 30 мл. Полученный раствор был влит в 150 мл DCM и промыт водой (150 мл \times 3), насыщенным раствором (150 мл), высушен над

обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (9,28 г; 40%).

[00426] Шаг 3) 2-бromo-N',N'-дигексилбензол-1,4-диамин

5 Смесь концентрированной соляной кислоты (4,0 мл), воды (100 мл) и порошка железа (13,44 г; 241 ммоль) перемешивалась при 65°C в течение 15 мин. Водосодержащий слой смеси был слит, и раствор 2-бromo-N,N'-дигексил-4-нитроанилина (9,28 г; 24,1 ммоль) в MeOH (150 мл) был добавлен обработанному ранее порошку железа. Кислотность смеси была доведена до pH 3 соляной кислотой с перемешиванием при 65°C в течение
10 30 мин. Смесь была затем охлаждена до *rt*, доведена до pH 10 посредством Et_3N и профильтрована, и фильтрат был концентрирован. Остаток был разведен в 150 мл DCM, и раствор был промыт водой (100 мл \times 3) и насыщенным раствором (100 мл), высушен над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен
15 посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=20:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (4,40 г; 51%).

[00427] Шаг 4) N-(3-бromo-4-(дигексиламино)фенил)-3-оксобутанамид

К раствору 2-бromo-N',N'-дигексилбензол-1,4-диамин (4,40 г; 12,4 ммоль) в EtOAc (120 мл) был добавлен ацетил кетен (1,57 г; 18,7 ммоль), и смесь перемешивалась при
20 80°C в течение суток. Смесь была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (5,10 г; 94%).

[00428] Шаг 5) (Z)-3-амино-N-(3-бromo-4-(дигексиламино)фенил)бут-2-энамид

25 Смесь N-(3-бromo-4-(дигексиламино)фенил)-3-оксобутанамид (5,10 г; 11,6 ммоль), MeOH (60 мл) и аммония (60 мл) перемешивалась при *rt* в течение суток. Смесь была затем сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде черного масла (5,10 г; 100%).

[00429] Шаг 6) 3-(3-бromo-4-(дигексиламино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-
30 один

Смесь (Z)-3-амино-N-(3-бromo-4-(дигексиламино)фенил)бут-2-энамид (5,10 г; 11,6 ммоль) и триэтил ортоацетата (100 мл) перемешивалась при 150°C в течение суток. Смесь была затем охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен
35 посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (1,74 г; 33%).

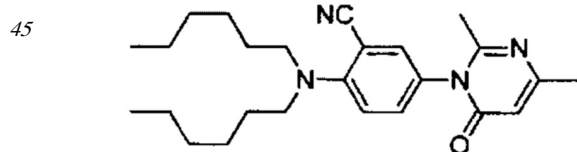
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 464,3 (M+1);

40 $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0,81-0,84 (m, 6H), 1,22-1,25 (m, 12H), 1,40-1,42 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,02-3,07 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, $J=2,32$ Гц).

[00430] Пример 42

2-(дигексиламино)-5-(2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)бензонитрил



[00431] Шаг 1) 2-циано-N,N-дигексил-4-нитроанилин

К раствору 2-фтор-5-нитробензонитрила (1,83 г; 10,0 ммоль) в CH_3CN (20 мл) были добавлены K_2CO_3 (2,76 г; 20,0 ммоль) и дигексиламин (1,85 г; 9,98 ммоль) и смесь перемешивалась при 80°C в течение 40 ч. Смесь была охлаждена до rt, влита в 100 мл DCM и промыта водой (100 мл × 3), насыщенным раствором (100 мл), высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=125: 2) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (2,89 г; 87%).

[00432] Шаг 2) 2-циано-N',N'-дигексилбензол-1,4-диамин

Смесь 2-циано-N,N-дигексил-4-нитроанилин (2,89 г; 8,72 ммоль) и Pd/C (0,30 г) в MeOH (30 мл) в атмосфере H_2 перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=5:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (1,55 г; 59%).

[00433] Шаг 3) N-(3-циано-4-(дигексиламино)фенил)-3-оксобутанамид

К раствору 2-циано-N',N'-дигексилбензол-1,4-диамин (1,55 г; 5,14 ммоль) в EtOAc (30 мл) был при перемешивании добавлен ацетил кетен (0,52 г; 6,19 ммоль) и смесь перемешивалась при 80°C в течение суток. Смесь была затем охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,47 г; 74%).

[00434] Шаг 4) (Z)-3-амино-N-(3-циано-4-(дигексиламино)фенил)бут-2-энамид

Смесь N-(3-циано-4-(дигексиламино)фенил)-3-оксобутанамид (1,47 г; 3,81 ммоль), MeOH (15 мл) и аммония (15 мл) перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде черного масла (1,30 г; 88%).

[00435] Шаг 5) 2-(дигексиламино)-5-(2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)бензонитрил

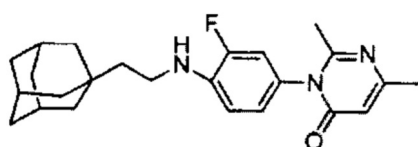
Смесь (Z)-3-амино-N-(3-циано-4-(дигексиламино)фенил)бут-2-энамид (1,30 г; 3,38 ммоль) и триэтил ортоацетата (30 мл) перемешивалась при 150°C в течение суток. Смесь была затем охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=50:1) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (60 мг; 4%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 409,3 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ 0,88-0,91 (m, 6H), 1,26-1,36 (m, 12H), 1,63-1,67 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,43 (t, 4H, $J=7,8$ Гц), 6,28 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, $J=9,16$ Гц), 7,14 (dd, 1H, $J_1=2,68$ Гц, $J_2=9,12$ Гц), 7,29 (d, 1H, $J=2,64$ Гц).

[00436] Пример 43

3-(4-((2-(адамантан-1-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00437] Шаг 1) N-(2-(адамантан-1-ил)этил)-2-фтор-4-нитроанилин

К раствору 2-фтор-4-нитроанилина (2,34 г; 15,0 ммоль) в DMF (30 мл) были добавлены K_2CO_3 (4,2 г; 30,4 ммоль), KI (0,5 г; 3,01 ммоль) и 1-(2-бромэтил) адамантан (3,65 г; 15,0 ммоль) и Смесь перемешивалась при 140°C в течение 12 ч.

5 Смесь была затем охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был разведен 150 мл DCM и промыт водой (50 мл × 3), насыщенным раствором (150 мл), высушен над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=8:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (477 мг; 10%).

10 [00438] Шаг 2) N'-(2-(адамантан-1-ил)этил)-2-фторбензол-1,4-диамин

К смеси воды (50 мл) и порошка железа (0,88 г; 15,8 ммоль) при 65°C была по каплям добавлена концентрированная соляная кислота (1 мл) и смесь перемешивалась в течение 15 мин. Водосодержащий слой смеси был слит, и обработанному ранее порошку железа была добавлена смесь N-(2-(адамантан-1-ил)этил)-2-фтор-4-нитроанилин (0,5 г; 1,57 ммоль) в MeOH (50 мл). Смесь была дополнительно перемешана при 65°C в течение 15 30 мин. Смесь была затем охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был концентрирован и остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (382 мг; 84%).

20 [00439] Шаг 3) N-(4-((2-(адамантан-1-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-3-оксобутанамид

К раствору N'-(2-(адамантан-1-ил)этил)-2-фторбензол-1,4-диамин (0,38 г; 1,32 ммоль) в EtOAc (20 мл) был добавлен ацетил кетен (0,22 г; 2,62 ммоль) и смесь перемешивалась при 90°C в течение суток. Смесь была затем охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (317 мг; 64%).

30 [00440] Шаг 4) (Z)-N-(4-((2-(адамантан-1-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-3-амино бут-2-энамид

Смесь N-(4-((2-(адамантан-1-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-3-оксобутанамида (0,31 г; 0,83 ммоль), MeOH (10 мл) и аммония (10 мл) перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

35 [00441] Шаг 5) 3-(4-((2-(адамантан-1-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

Смесь (Z)-N-(4-((2-(адамантан-1-ил)этил)амино)-3-фторфенил)-3-аминобут-2-энамид (0,31 г; 0,83 ммоль) и триэтил ортоацетат (20 мл) перемешивалась при 150°C в течение 12 ч. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества красно-коричневого цвета (10 мг; 3%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 396,2 (M+1);

45 1H -NMR (400 МГц, DMSO- d_6): δ 1,57 (d, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,98 (m, 6H), 2,22 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,17 (d, 2H), 3,97 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,74-6,83 (m, 3H).

[00442] Пример 44

3-(3-фтор-4-((3-(тетрагидрофуран-2-ил)пропил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде красной жидкости (260 мг; 61%).

[00448] Шаг 6) N-(3-фтор-4-((3-(тетрагидрофуран-2-ил)пропил)амино)фенил)-3-оксобутан-амид

К раствору 2-фтор-N'-(3-(тетрагидрофуран-2-ил)пропил)бензол-1,4-диамин (260 мг; 1,09 ммоль) в EtOAc (10 мл) был добавлен ацетил кетен (110 мг; 1,31 ммоль) и смесь перемешивалась при 80°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде желтой жидкости (83 мг; 24%).

[00449] Шаг 7) 3-(3-фтор-4-((3-(тетрагидрофуран-2-ил)пропил)амино)фенил)-2,6-диметил-пиримидин-4(3H)-один

Смесь N-(3-фтор-4-((3-(тетрагидрофуран-2-ил)пропил)амино)фенил)-3-оксобутанамид (250 мг; 0,78 ммоль), ацетамид (92 мг; 1,56 ммоль), титана тетраизопропанолат (1,9 мл) и ксиле (10 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была затем охлаждена до rt. К полученному раствору было добавлено 60 мл толуола и 60 мл насыщенного водосодержащего раствора NH₄Cl и полученная смесь дополнительно перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем профильтрована и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (15 мл × 3). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (15 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:2) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (80 мг; 29%).

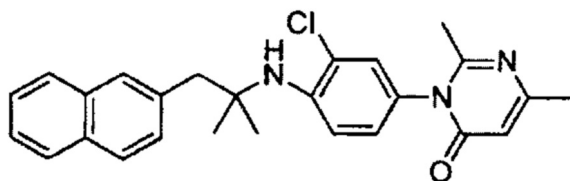
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 346,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,52-1,43 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,23-3,19 (t, 2H, J=6,6 Гц), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 4,29 (brs, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,76-6,72 (t, 1H, J=8,7 Гц), 6,82-6,80 (d, 2H, J=9,1 Гц).

[00450] Пример 45

3-(3-хлор-4-((2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00451] Шаг 1) 2-хлор-N-(2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)-4-нитроанилин

Смесь 2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-амин гидрохлорид (5,9 г; 25,0 ммоль), 3-хлор-4-фтор-1-нитробензол (5,27 г; 30,0 ммоль) и K₂CO₃ (6,9 г; 50,0 ммоль) в DMSO (50 мл) перемешивалась при 140°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и влита в 150 мл воды. Смесь была затем экстрактирована посредством EtOAc (50 мл × 3).

Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/DCM (V/V)=10:1) для получения названного

химического соединения в виде желтой пены (3,78 г; 43%).

[00452] Шаг 2) 2-хлор-N'-(2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)бензол-1,4-диамин

К смеси воды (50 мл) и порошка железа (3,78 г; 67,7 ммоль) при 65°C была по каплям добавлена концентрированная соляная кислота (1,0 мл) и смесь перемешивалась в течение 15 мин. Водосодержащий слой смеси был слит и а раствор 2-хлор-N-(2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)-4-нитроанилин (2,4 г; 6,76 ммоль) в THF (50 мл) был добавлен к ранее обработанному порошку железа. Смесь была перемешана дополнительно при 65°C в течение 30 мин. Смесь была затем охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=8:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,86 г; 84%).

[00453] Шаг 3) N-(3-хлор-4-((2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)амино)фенил)-3-оксобутанамид

К раствору 2-хлор-N'-(2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)бензол-1,4-диамин (2,0 г; 6,16 ммоль) в EtOAc (30 мл) был добавлен ацетил кетен (1,55 г; 1,84 ммоль) и смесь перемешивалась при 90°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,00 г; 79%).

[00454] Шаг 4) (Z)-3-амино-N-(3-хлор-4-((2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)амино)фенил)бут-2-энамид

Смесь N-(3-хлор-4-((2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)амино) фенил)-3-оксобутанамид (2,0 г; 4,89 ммоль), MeOH (15 мл) и аммония (15 мл) перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00455] Шаг 5) 3-(3-хлор-4-((2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

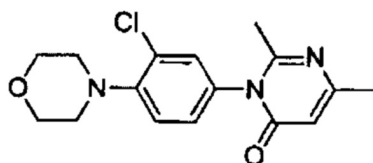
Смесь (Z)-3-амино-N-(3-хлор-4-((2-метил-1-(нафталин-2-ил)пропан-2-ил)амино) фенил)бут-2-энамид (2,0 г; 4,90 ммоль) и триэтил ортоацетат (20 мл) перемешивалась при 150°C в течение 12 ч. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (1,59 г; 76%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 432,3 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,43 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 4,63 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,11-7,83 (m, 10 H).

[00456] Пример 46

3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00457] Шаг 1) 4-(2-хлор-4-нитрофенил)морфолин

К раствору морфолина (1,1 мл, 12,6 ммоль) в DMF (30 мл) при перемешивании были

добавлены 2-хлор-1-фтор-4-нитробензол (1,76 г; 10,0 ммоль) и Et₃N (4,2 мл, 30,1 ммоль) и смесь перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем отфильтрована и органическая фаза была влита в 150 мл DCM, промыта водой (150 мл × 3) и насыщенным раствором (150 мл), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo.

5 Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/DCM (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,53 г; 63%).

[00458] Шаг 2) 3-хлор-4-морфолиноанилин

10 К смеси концентрированной соляной кислоты (1,0 мл) и воды (50 мл) был добавлен одной порцией порошок железа (7,55 г; 135 ммоль) и смесь перемешивалась при 65°C в течение 15 мин. Водосодержащий слой смеси был слит и а раствор 4-(2-хлор-4-нитрофенил) морфолина (3,28 г; 13,5 ммоль) в MeOH (50 мл) был добавлен к обработанному ранее порошку железа. Кислотность смеси была доведена до pH 3 посредством соляной кислоты и производилось дополнительное перемешивание при 15 65°C в течение 45 мин. Смесь была затем охлаждена до rt, доведена до pH 10 посредством Et₃N и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был растворен в DCM (150 мл) и и раствор был промыт водой (100 мл × 3) и насыщенным раствором (100 мл), высушен над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирован in vacuo 20 для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,05 г; 71%).

[00459] Шаг 3) N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид

К раствору 3-хлор-4-морфолиноанилина (2,05 г; 9,64 ммоль) в EtOAc (30 мл) при перемешивании был добавлен ацетил кетен (1,62 г; 19,3 ммоль) и смесь перемешивалась 25 при 80°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (2,59 г; 91%).

[00460] Шаг 4) (Z)-3-амино-N-(3-хлор-4-морфолинофенил)бут-2-энамид

30 Смесь N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамида (2,0 г; 6,74 ммоль), MeOH (15 мл) и аммония (15 мл) перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00461] Шаг 5) 3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

35 Смесь (Z)-3-амино-N-(3-хлор-4-морфолинофенил)бут-2-энамид (2,0 г; 6,76 ммоль) и триэтил ортоацетата (20 мл) перемешивалась при 150°C в течение 12 ч.

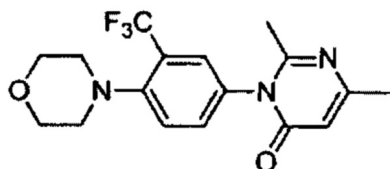
Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно- 40 желтого цвета (1,63 г; 76%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 320,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,19 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 3,88 (t, 4H), 6,28 (s, 1H), 7,07-7,28 (m, 3H).

[00462] Пример 47

45 2,6-диметил-3-(4-морфолино-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-4(3H)-один



5

[00463] Шаг 1) 4-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)морфолин

Смесь 1-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола (4,18 г; 20,0 ммоль), морфолина (2,09 г; 24,0 ммоль), Et₃N (6,07 г; 60,0 ммоль) и EtOAc (30 мл) перемешивалась при rt в течение 5 ч. Смесь была затем сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,0 г; 91%).

10

[00464] Шаг 2) 3-трифторметил-4-морфолиноанилин

Смесь 4-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)морфолин (5,0 г; 18,1 ммоль), MeOH (20 мл) и Pd/C (500 мг; 10%) в атмосфере H₂ перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем профильтрована и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (4,01 г; 90%).

15

20

[00465] Шаг 3) N-(3-трифторметил-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид

Смесь 3-трифторметил-4-морфолиноанилин (4,0 г; 16,2 ммоль), EtOAc (30 мл) и ацетил кетен (2,73 г; 32,5 ммоль) перемешивалась при 90°C в течение суток.

Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,0 г; 75%).

25

[00466] Шаг 4) (Z)-3-амино-N-(3-трифторметил-4-морфолинофенил)бут-2-энамид

Смесь N-трифторметил-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (4,0 г; 12,1 ммоль), MeOH (20 мл) и аммония (20 мл) перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

30

[00467] Шаг 5) 3-(3-трифторметил-4-морфолинофенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один

Смесь (Z)-3-амино-N-(3-трифторметил-4-морфолинофенил)бут-2-энамида (4,0 г; 12,1 ммоль) и триэтил ортоацетата (10 мл) перемешивалась при 150°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (3,00 г; 70%). Спектроскопические данные химического соединения:

35

40

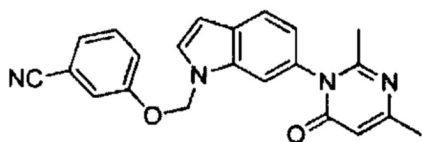
MS (ESI, пол. ион) m/z: 354,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,05 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,92 (t, 4H), 3,72 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 7,66-7,77 (m, 3H).

[00468] Пример 48

3-((6-(2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-1H-индол-1-ил)метокси)бензонитрил

45



5

[00469] Шаг 1) 3-((6-нитро-1H-индол-1-ил)метокси)бензонитрил

К смеси NaH (3,0 г; 75,0 ммоль, 60%) в DMF (20 мл) были добавлены раствор 6-нитро-1H-индол (4,86 г; 30,0 ммоль) в DMF (10 мл) и раствор 3-гидроксibenзонитрила (3,57 г; 30,0 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C и Смесь перемешивалась при rt в течение 2 ч. К
 10 реакционной смеси был медленно, в отсутствие света, добавлен раствор дийодметана (7,5 мл, 90,0 ммоль) в DMF (10 мл) и смесь перемешивалась при rt в течение 20 ч. Смесь была затем резко охлаждена водой и профильтрована. Фильтрат был экстрактирован посредством DCM (30 мл × 6) и комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (50 мл × 3), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и
 15 сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,47 г; 51%).

[00470] Шаг 2) 3-((6-амино-1H-индол-1-ил)метокси)бензонитрил

К смеси 3-((6-нитро-1H-индол-1-ил)метокси)бензонитрил (3,0 г; 10,2 ммоль), THF (80
 20 мл) и воды (40 мл) были добавлены порошок железа (2,86 г; 51,2 ммоль) и NH₄Cl (1,09 г; 20,4 ммоль) и смесь перемешивалась при 64°C в течение суток. Смесь была затем охлаждена до rt и к полученной смеси был добавлен водосодержащий насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь была профильтрована и фильтрат был экстрактирован посредством EtOAc (30 мл × 4). Комбинированные органические слои были промыты
 25 насыщенным раствором (40 мл × 3), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,76 г; 65%).

[00471] Шаг 3) N-(1-((3-цианофенокси)метил)-1H-индол-6-ил)-3-оксобутанамид

К раствору 3-((6-амино-1H-индол-1-ил)метокси)бензонитрил (2,62 г; 9,95 ммоль) в
 30 EtOAc (20 мл) был добавлен ацетил кетен (1,0 г; 11,9 ммоль) и смесь перемешивалась при 80°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого
 35 вещества желтого цвета (2,70 г; 78%).

[00472] Шаг 4) (Z)-3-амино-N-(1-((3-цианофенокси)метил)-1H-индол-6-ил)бут-2-энамид

Смесь N-(1-((3-цианофенокси)метил)-1H-индол-6-ил)-3-оксобутанамид (1,04 г; 2,99
 ммоль), MeOH (20 мл) и аммония (20 мл) перемешивалась при rt в течение суток. Смесь
 40 была сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00473] Шаг 5) 3-((6-(2,4-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-1H-индол-1-ил)метокси)бензонитрил

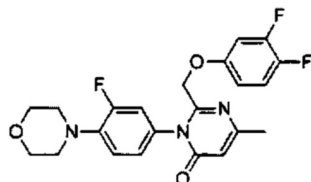
Смесь (Z)-3-амино-N-(1-((3-цианофенокси)метил)-1H-индол-6-ил)бут-2-энамид (1,04
 г; 3,00 ммоль) и триэтил ортоацетата (20 мл) перемешивалась при 130°C в течение суток.
 45 Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (272 мг; 25%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 371,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,05 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,64-6,63 (d, 1H, J=3,2 Гц), 7,01-6,99 (dd, 1H, J=1,4 Гц, J2=8,3 Гц), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H).

[00474] Пример 49

2-((3,4-дифторфенокси)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00475] Шаг 1) (Z)-метил 3-(2-(3,4-дифторфенокси)ацетамидо)бут-2-эноат

К взвеси K₂CO₃ (1,38 г; 10,0 ммоль) в ацетоне (50 мл) были добавлены 3,4-дифторфенол (0,78 г; 6,00 ммоль) и (Z)-метил-3-(2-бromoацетамидо)бут-2-эноат (1,18 г; 5,00 ммоль) и смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован in vacuo. К остатку был добавлен DCM (100 мл)

и смесь была промыта водой (100 мл × 2) и насыщенным раствором (100 мл), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=5:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,85 г; 59%).

[00476] Шаг 2) 2-((3,4-дифторфенокси)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

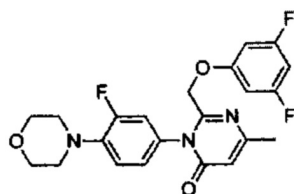
К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (0,39 г; 2,00 ммоль) в DCM (15 мл) был добавлен триметилалюминий (3,5 мл, 7,0 ммоль, 2 M в толуоле) и смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(2-(3,4-дифторфенокси)ацетамидо)бут-2-эноат (0,57 г; 2,00 ммоль) в DCM (5 мл) и полученная смесь перемешивалась при rt в течение 12 ч. Смесь была затем резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,50 г; 58%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 432,1 (M+1);

¹H-NMR(400 МГц, CDCl₃): δ 2,35 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 4H), 3,86 (t, 4H, J=4,7 Гц), 4,65 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 3H), 7,03 (t, 1H, J=9,4 Гц).

[00477] Пример 50

2-((3,5-дифторфенокси)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



5

[00478] Шаг 1) (Z)-метил-3-(2-(3,5-дифторфенокси)ацетамидо)бут-2-эноат

К взвеси K_2CO_3 (1,38 г; 10,0 ммоль) в ацетоне (50 мл) были добавлены 3,5-

дифторфенол (0,78 г; 6,00 ммоль) и (Z)-метил-3-(2-бромацетамидо)бут-2-эноат (1,18

10 г; 5,00 ммоль) и смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение

5 ч. Смесь была охлаждена до *rt* и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован

in vacuo. К остатку был добавлен DCM (100 мл) и смесь была промыта водой (100 мл

× 2) и насыщенным раствором (100 мл), высушена над обезвоженным Na_2SO_4 и

15 сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной

колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=5:1) для получения названного

химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,18 г; 83%).

[00479] Шаг 2) 2-((3,5-дифторфенокси)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-
пиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (0,81 г; 4,13 ммоль) в DCM (15 мл) был

20 добавлен триметилалюминий (6,2 мл, 12,4 ммоль, 2 М в толуоле) и смесь перемешивалась

при *rt* в течение 0,5 ч. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(2-(3,5-

дифторфенокси)ацетамидо)бут-2-эноат (1,18 г; 4,14 ммоль) в DCM (5 мл) и полученная

смесь перемешивалась при *rt* в течение 12 ч. Смесь была резко охлаждена

25 водосодержащим насыщенным раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством

CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным

раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы in vacuo.

Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/

EtOAc (V/V)=1:1) to give the title compound as a pale brown solid (1,08 г; 61%).

30 Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) *m/z*: 432,0 (M+1);

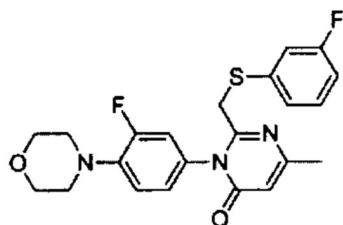
1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3H), 3,05-3,16 (m, 4H), 3,86 (t, 4H, $J=4,6$ Гц), 4,67

(s, 2H), 6,30-6,33 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,39-6,45 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 3H).

35 [00480] Пример 51

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(((3-фторфенил)тио)метил)-6-метилпиримидин-4

(3H)-один



40

[00481] Шаг 1) (Z)-метил 3-(2-(3-фторфенил)тио)ацетамидо)бут-2-эноат

45 К взвеси K_2CO_3 (1,38 г; 10,0 ммоль) в ацетоне (50 мл) были добавлены 3-

фторбензолтиол (0,77 г; 6,01 ммоль) и (Z)-метил-3-(2-бромацетамидо)бут-2-эноат (1,18

г; 5,00 ммоль) и смесь была была подвергнута возгонке с обратным холодильником в

течение 5 ч. Смесь была охлаждена до *rt* и профильтрована, и фильтрат был

сконцентрирован *in vacuo*. К остатку был добавлен DCM (100 мл) и смесь была промыта водой (100 мл × 2) и насыщенным раствором (100 мл), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=5:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,78 г; 55%).

[00482] Шаг 2) 2-(((3-фторфенил)тио)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (0,54 г; 2,75 ммоль) в DCM (15 мл) был добавлен триметилалюминий (4,8 мл, 9,60 ммоль, 2 М в толуоле) и смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 h. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(2-(((3-фторфенил)тио)ацетиламино)бут-2-эноат (0,78 г; 2,75 ммоль) в DCM (5 мл) и полученная смесь перемешивалась при *rt* в течение 12 ч. Смесь была резко охлаждена водосодержащим насыщенным раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 2).

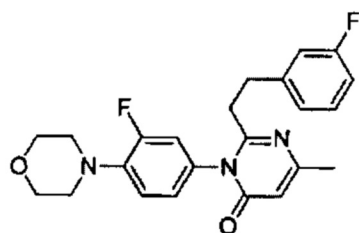
Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,79 г; 67%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) *m/z*: 430,3 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): [d] 2,26 (s, 3H), 3,09-3,21 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,89 (t, 4H, J=4,7 Гц), 6,30 (s, 1H), 6,91-7,03 (m, 4H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H).

[00483] Пример 52

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(3-фторфенэтил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00484] Шаг 1) 3-(3-фторфенил)пропаноил хлорид

Смесь 3-(3-фторфенил)пропановой кислоты (2,50 г; 14,9 ммоль) и дихлорсульфана (10 мл) в атмосфере N₂ была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00485] Шаг 2) (Z)-метил 3-(3-(3-фторфенил)пропанамидо)бут-2-эноат

К раствору (Z)-метил 3-аминобут-2-эноат (1,70 г; 14,8 ммоль) и пиридина (1,30 г; 16,4 ммоль) в DCM (25 мл) по каплям с перемешиванием был добавлен а раствор 3-(3-фторфенил)пропаноил хлорида (2,77 г; 14,8 ммоль) в DCM (5 мл). Под конец добавления смесь была дополнительно перемешана при *rt* в течение 1 ч. Затем она была промыта насыщенным раствором (50 мл × 3), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,00 г; 51%).

[00486] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(3-фторфенэтил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (1,10 г; 5,61 ммоль) в DCM (20 мл) был

добавлен триметилалюминий (5,7 мл, 11,4 ммоль, 2 М в толуоле) и смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(3-(3-фторфенил)пропанамидо)бут-2-эноат (1,00 г; 3,77 ммоль) в DCM (8 мл) и полученная смесь перемешивалась при rt в течение 24 ч. Смесь была затем резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрагирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (1,10 г; 71%).

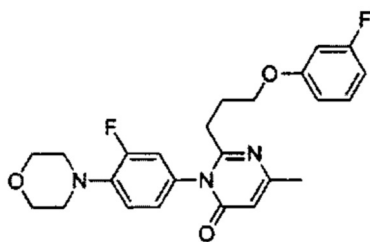
Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 412,3 (M+1);

¹H -NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3H), 2,57 (t, 3H, J=7,5 Гц), 2,91 (t, 3H, J=7,8 Гц), 3,02-3,06 (m, 4H), 3,75 (t, 4H, J=4,6 Гц), 6,26 (s, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H).

[00487] Пример 53

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(3-(3-фторфенокси)пропил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00488] Шаг 1) этил 4-(3-фторфенокси)бутаноат

Смесь 3-фторфенол (6,00 г; 53,5 ммоль), этил 4-бромобутаноат (15,70 г; 80,5 ммоль) и CS₂CO₃ (26,20 г; 80,4 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере N₂ была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток. Смесь была затем охлаждена до rt и было добавлено 150 мл воды. Полученная смесь была экстрагирована посредством DCM (100 мл × 2) и комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (12,0 г; 99%).

[00489] Шаг 2) 4-(3-фторфенокси)бутановая кислота

К раствору КОН (0,24 г; 4,28 ммоль) в смешанных растворах воды (3 мл) и эанола (3 мл) в атмосфере N₂ был добавлен одной порцией этил 4-(3-фторфенокси)бутаноат (0,30 г; 1,33 ммоль) и смесь перемешивалась при 40°C в течение 4 ч. Она была затем охлаждена до rt и было добавлено 20 мл DCM. Органический слой был промыт насыщенным раствором (20 мл × 2), высушен над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0..25 г; 96%).

[00490] Шаг 3) 4-(3-фторфенокси)бутаноил хлорид

Раствор 4-(3-фторфенокси) бутановой кислоты (3,00 г; 15,1 ммоль) в дихлорсульфане (15 мл) в атмосфере N₂ был подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение

3 ч. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00491] Шаг 4) (Z)-метил 3-(4-(3-фторфенокси)бутанамидо)бут-2-эноат

К раствору (Z)-метил-3-аминобут-2-эноат (1,70 г; 14,8 ммоль) и пиридина (1,20 г; 15,2 ммоль) в DCM (25 мл) при помешивании был добавлен раствор 4-(3-фторфенокси)бутапоил хлорида (3,28 г; 15,1 ммоль) в DCM (5 мл) и смесь перемешивалась в течение 1 ч. Затем она была промыта насыщенным раствором (50 мл × 3), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,20 г; 28%).

[00492] Шаг 5) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(3-(3-фторфенокси)пропил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (0,36 г; 1,83 ммоль) в DCM (20 мл) был добавлен триметилалюминий (2,7 мл, 5,40 ммоль, 2 М в толуоле) и смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(4-(3-фторфенокси)бутанамидо)бут-2-эноат (0,80 г; 2,71 ммоль) в DCM (4 мл) и полученная смесь перемешивалась при rt в течение 24 ч. Смесь была резко охлаждена водосодержащим насыщенным раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 2).

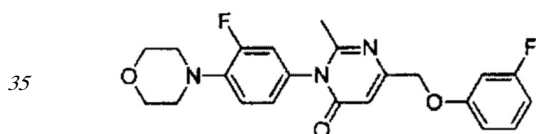
Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,40 г; 49%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 442,3 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,00 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,76 (t, 4H, J=4,6 Гц), 3,95 (t, 2H, J=6,4 Гц), 6,22 (s, 1H), 6,73-6,74 (m, 3H), 7,07-7,08 (m, 2H), 7,12-7,28 (m, 2H).

[00493] Пример 54

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-((3-фторфенокси)метил)-2-метилпиримидин-4(3H)-один



[00494] Шаг 1) 4-бromo-N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид

К раствору N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (11,2 г; 40,0 ммоль) и AcOH (100 мл) в атмосфере N₂ был добавлен BR² (2,4 мл) при rt. Под конец добавления смесь была дополнительно перемешана при rt в течение 24 ч. Смесь была затем сконцентрирована *in vacuo* и было добавлено 40 мл воды. Полученная смесь была экстрактирована посредством EtOAc (30 мл × 4). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (40 мл × 3), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (6,80 г; 47%).

[00495] Шаг 2) N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-4-(3-фторфенокси)-3-оксобутан амид

К раствору 3-фторфенола (2,33 г; 20,8 ммоль) в обезвоженном THF (20 мл) был добавлен NaH (909 мг; 22,7 ммоль, 60%) и смесь перемешивалась при rt в течение 3 ч. Был добавлен раствор

4-бromo-N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (6,8 г; 18,9 ммоль) в THF (40 мл). Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток. Реакционная смесь была затем влита в 100 мл воды и смесь была экстрактирована посредством EtOAc (30 мл × 5). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (50 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V) = 2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,16 г; 2%).

[00496] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-((3-фторфенокси)метил)-2-метилпиримидин-4(3H)-один

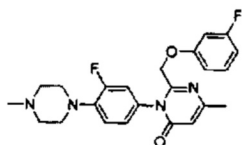
Смесь N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-4-(3-фторфенокси)-3-оксобутанамид (510 мг; 1,31 ммоль), ацетамида (154 мг; 2,61 ммоль) и титана тетраизопропанолата (3,2 мл) в ксилене (10 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и были добавлены 60 мл толуола и 60 мл насыщенного водосодержащего раствора NH₄Cl. Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем профильтрована и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (20 мл × 4). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (30 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,09 г; 17%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 414,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 3,07 (d, 4H, J=5,4 Гц), 3,76 (t, 4H, J=4,5 Гц), 4,97 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H).

[00497] Пример 55

3-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



К раствору 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (0,63 г; 3,01 ммоль) в DCM (15 мл) был добавлен триметилалюминий (5,3 мл, 10,6 ммоль, 2 M в толуоле) и смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(2-(3-фторфенокси)ацетида)бут-2-эноат (0,80 г; 2,99 ммоль) в DCM (5 мл) и полученная смесь перемешивалась при rt в течение 12 ч. Смесь была затем резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl и экстрактирована посредством CH₂Cl₂ (50 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,94 г; 73%). Спектроскопические данные химического

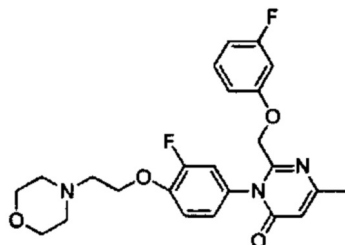
соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 427,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,58 (t, 4H, $J=4,8$ Гц), 3,08-3,16 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 6,38 (d, 1H, $J=0,8$ Гц), 6,49 (tt, 1H, $J=2,4$ Гц, $J_2=10,6$ Гц), 6,54 (dd, 1H, $J_1=2,3$ Гц, $J_2=5,3$ Гц), 6,64-6,60 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 3H), 7,14-7,20 (m, 1H).

[00498] Пример 56

3-(3-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00499] Шаг 1) 2-морфолиноэтанол

Смесь 2-бромэтанол (27,9 г; 223 ммоль), морфолина (40 г; 459 ммоль) и K_2CO_3 (48,4 г; 350 ммоль) в CH_3CN (30 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь была затем охлаждена до rt и профильтрована. Фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (24,40 г; 83%), которое было использовано для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00500] Шаг 2) 4-(2-(2-фтор-4-нитрофенокси)этил)морфолин

Смесь 1,2-дифтор-4-нитробензол (1,0 г; 6,29 ммоль), 2-морфолиноэтанол (1,0 г; 7,62 ммоль) и Cs_2CO_3 в DMF (10 мл) перемешивалась при 75°C в течение 12 ч. Затем было добавлено 30 мл воды и полученная смесь была экстрагирована посредством DCM (30 мл \times 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (30 мл \times 3), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрирована *in vacuo*.

Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,30 г; 76%).

[00501] Шаг 3) 3-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)анилин

Смесь 4-(2-(2-фтор-4-нитрофенокси)этил)морфолин (1,3 г; 4,81 ммоль) и Pd/C (0,4 г; 10%) в THF (12 мл) в атмосфере H_2 перемешивалась при rt в течение суток. Смесь была затем профильтрована, и фильтрат был сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (1,00 г; 86%), необработанный продукт был использован для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00502] Шаг 4) 3-(3-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метил-пиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)анилин (0,33 г; 1,37 ммоль) в DCM (20 мл) был добавлен триметилалюминий (2,7 мл, 5,40 ммоль, 2 М в толуоле) и смесь перемешивалась при rt в течение 0,5 ч. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(2-(3-фторфенокси)ацетида)бут-2-эноат (0,37 г; 1,38 ммоль) в DCM (5 мл) и полученная смесь перемешивалась при rt в течение 24 ч. Смесь была резво охлаждена

водосодержащим насыщенным раствором NH_4Cl и экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*.

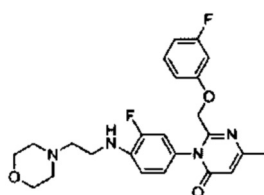
Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=30:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,19 г; 30%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 458,1 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,24 (s, 3H), 2,45 (t, 4H, $J=4,34$ Гц), 2,66 (t, 2H, $J=5,58$ Гц), 3,55 (t, 4H, $J=4,56$ Гц), 4,15 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,63-6,75 (m, 3H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 1H).

[00503] Пример 57

3-(3-фтор-4-((2-морфолиноэтил)амино)фенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



К раствору 2-фтор-N'-(2-морфолиноэтил)бензол-1,4-диамин (0,33 г; 1,38 ммоль) в DCM (20 мл) был медленно добавлен триметилалюминий (2,1 мл, 4,2 ммоль, 2 М в толуоле) и смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 ч. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил-3-(2-(3-фторфенокси)ацетида)бут-2-эноат (0,37 г; 1,38 ммоль) в DCM (5 мл) и полученная смесь перемешивалась при *rt* в течение 24 ч. Затем к смеси было медленно добавлено 50 мл воды и смесь была экстрактирована посредством CH_2Cl_2 (50 мл × 2).

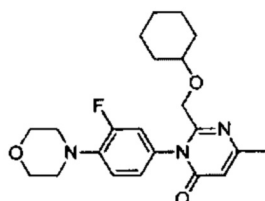
Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл × 3), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,5 г; 79%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 457,2 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 3,19 (t, 2H, $J=3,19$ Гц), 3,76 (t, 4H, $J=2,24$ Гц), 4,70 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,52-6,64 (m, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 6,69-6,81 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H).

[00504] Пример 58

2-((циклогексилокси)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00505] Шаг 1) этил 2-(циклогексилокси)ацетат

К смеси циклогексанола (2,40 г; 24,0 ммоль) и $\text{RNH}_2(\text{OAc})_4$ (50 мг; 0,11 ммоль) в DCM

(50 мл) был добавлен этил 2-диазоацетат (2,73 г; 23,9 ммоль) и смесь перемешивалась при rt в течение 5 мин. Затем она была профильтрована профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=15:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветного масла (3,8 г; 85%).

[00506] Шаг 2) 2-(циклогексилокси) уксусная кислота

К раствору NaOH (4.89 г; 122 ммоль) в смеси воды (20 мл) и MeOH (20 мл) в ледяной ванне был медленно добавлен раствор этил 2-(циклогексилокси)ацетата (3,8 г; 20,4 ммоль) в MeOH (10 мл) и смесь перемешивалась при rt в течение 2 ч. затем ее кислотность была повышена до pH 4 концентрированной соляной кислотой и смесь была экстрагирована посредством DCM (20 мл × 2). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (40 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc) для получения названного химического соединения в виде светло-желтого масла (2,7 г; 84%).

[00507] Шаг 3) 2-(циклогексилокси)ацетил хлорид

Смесь 2-(циклогексилокси) уксусной кислоты (0,90 г; 5,69 ммоль) и дихлорсульфана (10 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета, которое было использовано для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00508] Шаг 4) 2-(циклогексилокси)ацетамид

К 15 мл of NH₄OH (25-28%) был добавлен раствор 2-(циклогексилокси) ацетил хлорида (1,01 г; 5,72 ммоль) в DCM (2 мл) ледяной ванне и смесь перемешивалась при rt в течение 5 мин и экстрагирована посредством DCM (20 мл × 3). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (20 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0.5 г; 56%).

[00509] Шаг 5) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(3-(3-фторфенокси)пропил)-6-метил-пиримидин-4(3H)-один

Смесь 2-(циклогексилокси)ацетамида (0,4 г; 2,54 ммоль), N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамида (0,7 г; 2,50 ммоль) и титана тетраизопропанолат (5,8 г; 20,4 ммоль) в ксилене (16 мл) перемешивалась при 165°C в течение 30 ч. Смесь была затем охлаждена до rt и было добавлено 60 мл EtOAc и 60 мл воды.

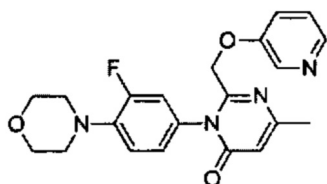
Полученная смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (0,16 г; 16%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 402,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,04 (m, 6H), 1,23 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 3,76 (t, 4H, J=4,60 Гц), 4,07 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H),

[00510] Пример 59

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-2-((пиримидин-3-илокси)метил)пиримидин-4(3H)-один



5

[00511] Шаг 1) 2-(пиридин-3-илокси)ацетонитрил

К смеси пиридин-3-ол (4,0 г; 42,1 ммоль) и K_2CO_3 (6,96 г; 50,4 ммоль) в CH_3CN (6 мл) был добавлен по каплям 2-бromoацетонитрил (2,52 г; 21,0 ммоль) при *rt* и смесь перемешивалась при *rt* в течение 40 ч. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,45 г; 16%).

10

[00512] Шаг 2) 2-(пиридин-3-илокси)ацетамид

К смеси 2-(пиридин-3-илокси)ацетонитрила (100 мг; 0,75 ммоль), K_2CO_3 (103 мг; 0,75 ммоль) и DMSO (0,1 мл) в H_2O (2 мл) был по каплям добавлен H_2SO_2 (0,1 мл, 30%) в ледяной ванне и смесь перемешивалась при *rt* в течение 5 мин. Затем она была сконцентрирована *in vacuo* и остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (62,2 мг; 55%).

15

[00513] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метил-2-((пиридин-3-илокси)метил)пиримидин-4(3H)-один

Смесь 2-(пиридин-3-илокси) ацетамид (120 мг; 0,79 ммоль), N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (221,1 мг; 0,79 ммоль) и титана тетраизопропанолат (1,79 г; 6,30 ммоль) в ксилене (16 мл) перемешивалась при 165°C в течение 50 ч. Смесь была затем охлаждена до *rt* и было добавлено 30 мл EtOAc и 5 мл воды. Полученная смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,90 г; 29%). Спектроскопические данные химического соединения:

20

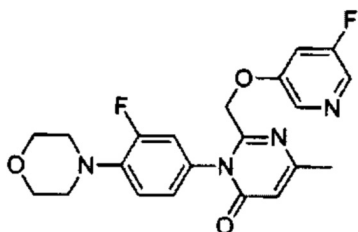
MS (ESI, пол. ион) m/z : 397,2 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,21 (s, 3H), 2,97 (пл, 4H), 3,72 (t, 4H, $J=4,62$ Гц), 4,79 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 8,14-8,15 (m, 2H).

25

[00514] Пример 60

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(((5-фторпиридин-3-ил)окси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



30

35

[00515] Шаг 1) 2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)ацетонитрил

К смеси 5-фторпиридин-3-ол (0,95 г; 8,40 ммоль) и K_2CO_3 (1,16 г; 8,40 ммоль) в CH_3CN (6 мл) был добавлен по каплям 2-бromoацетонитрил (1,01 г; 8,42 ммоль) при *rt* и по

окончанию добавления смесь перемешивалась при *rt* в течение 40 ч. Смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,55 г; 43%).

[00516] Шаг 2) 2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)ацетамид

К смеси 2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)ацетонитрила (0,55 г; 3,62 ммоль), K_2CO_3 (0,60 г; 4,34 ммоль) и DMSO (0,55 мл) в H_2O (8 мл) был по каплям добавлен H_2SO_4 (0,55 мл, 30%) в ледяной ванне и смесь перемешивалась при *rt* в течение 5 мин. Затем она была сконцентрирована *in vacuo* и остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (EtOAc) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,37 г; 60%).

[00517] Шаг 3) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(((5-фторпиридин-3-ил)окси)метил)-6-метил-пиримидин-4(3H)-один

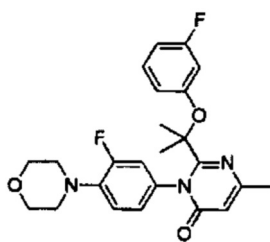
К смеси 2-((5-фторпиридин-3-ил)окси)ацетамида (200 мг; 1,18 ммоль) и N-(3-фтор-морфолинофенил)-3-оксобутанамида (330 мг; 1.18 ммоль) в ксилене (10 мл) был добавлен титана тетраизопропанолат (2,7 мг; 9,5 ммоль) и смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 50 ч. Смесь была охлаждена до *rt* и было добавлено 60 мл EtOAc и 10 мл воды. Полученная смесь была профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (130 мг; 27%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 415,2 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2,21 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,73 (t, 4H, $J=4,62$ Гц), 4,84 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 8,07-8,08 (m, 1H), 8,16 (m, 1H).

[00518] Пример 61

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(2-(3-фторфенокси)пропан-2-ил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00519] Шаг 1) этил 2-(3-фторфенокси)-2-метилпропаноат

Смесь 3-фторфенола (3,36 г; 30,0 ммоль), этил 2-бromo-2-метилпропаноата (8,78 г; 45,0 ммоль) и K_2CO_3 (6,22 г; 45,0 ммоль) в ацетоне (50 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток. Смесь была охлаждена до *rt* и было добавлено 60 мл воды. Полученная смесь была экстрагирована посредством DCM (40 мл \times 2). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (40 мл \times 2), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=4:1) для получения названного химического соединения в виде бесцветной жидкости (3,20 г; 47%).

[00520] Шаг 2) 2-(3-фторфенокси)-2-метилпропановая кислота

К раствору КОН (2,38 г; 42,4 ммоль) в смешанных растворах воды (50 мл) и этанола (70 мл) был добавлен одной порцией этил-2-(3-фторфенокси)-2-метилпропаноат (3,20 г; 14,1 ммоль) и смесь перемешивалась при 40°C в течение 2 ч. Смесь была охлаждена до 0°C, кислотность увеличена до pH 3 концентрированной соляной кислотой и смесь была экстрагирована посредством DCM (20 мл × 2). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (20 мл × 2), высушены над обезвоженным и сконцентрированы *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,70 г; 61%).

[00521] Шаг 3) 2-(3-фторфенокси)-2-метилпропаноил хлорид

К 2-(3-фторфенокси)-2-метилпропановой кислоте (1,70 г; 8,58 ммоль) был по каплям добавлен дихлорсульфан (15 мл) в атмосфере N₂ и смесь была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь была охлаждена до *rt* и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета, которое было использовано для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00522] Шаг 4) (Z)-метил 3-(2-(3-фторфенокси)-2-метилпропанамидо)бут-2-эноат К раствору (Z)-метил-3-аминобут-2-эноат (0,90 г; 7,82 ммоль) и пиридина (0,80 г; 10,1 ммоль) в DCM (20 мл) был добавлен раствор 2-бromo-2-метилпропаноил хлорида (1,86 г; 8,59 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере N₂ и смесь перемешивалась при *rt* в течение суток.

Затем она была промыта насыщенным раствором (20 мл × 3), высушена над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=20:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,13 г; 49%).

[00523] Шаг 5) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-(3-(3-фторфенокси)пропил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

К раствору 3-фтор-4-морфолиноанилина (0,50 г; 2,55 ммоль) в обезвоженном DCM (40 мл) был добавлен триметилалюминий (3,9 мл, 7,8 ммоль, 2 М в толуоле) в атмосфере N₂ и смесь перемешивалась при *rt* в течение 0,5 ч. Медленно по каплям был добавлен раствор (Z)-метил-3-(2-(3-фторфенокси)-2-метилпропанамидо)бут-2-эноат (1,13 г; 3,83 ммоль) в DCM (5 мл) и полученная смесь перемешивалась при *rt* в течение 3 дней. Смесь была затем резко охлаждена насыщенным водосодержащим раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагирована посредством CH₂Cl₂ (30 мл × 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (30 мл × 3), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (0,17 г; 15%). Спектроскопические данные химического соединения:

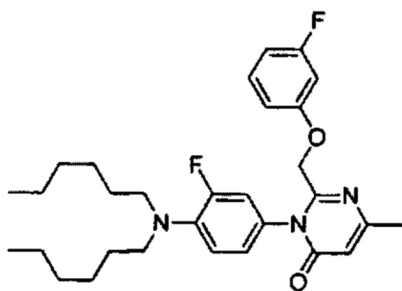
MS (ESI, пол. ион) *m/z*: 442,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1,55 (s, 3H), 1,68-1,65 (d, 3H, J=12,8 Гц), 2,35 (s, 3H), 3,17-3,06 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 4H), 6,24-6,20 (dt, 1H, J₁=10,8 Гц, J₂=2,4 Гц), 6,31-6,28 (dd, 1H, J₁=8,2 Гц, J₂=2,2 Гц), 6,35 (s, 1H), 6,60-6,56 (dd, 1H, J₁=12,9 Гц, J₂=2,4 Гц), 6,71-6,65 (m, 2H), 6,85-6,80 (t, 1H, J=8,8 Гц), 7,17-7,11 (m, 1H).

[00524] Пример 62

3-(4-(дигексиламино)-3-фторфенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4

(3H)-один



[00525] Шаг 1) N-(4-(дигексиламино)-3-фторфенил)-3-оксобутанамид

К раствору 2-фтор-N',N'-дигексилбензол-1,4-диамина (2,94 г; 10,0 ммоль) в толуоле (50 мл) был добавлен ацетил кетен (0,84 г; 10,0 ммоль) и смесь перемешивалась при 80°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V) =1:4) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (2,67 г; 70%).

[00526] Шаг 2) 2-(3-фторфенокси)ацетамид

Смесь 3-фторфенола (11,2 г; 100 ммоль), 2-бromoацетамида (13,8 г; 100 ммоль), K₂CO₃ (13,82 г; 100 ммоль) и Cs₂CO₃ (32,58 г; 100 ммоль) в ацетоне (150 мл) была подвергнута возгонке с обратным холодильником в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (5,06 г; 30%).

[00527] Шаг 3) 3-(4-(дигексиламино)-3-фторфенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

К смеси N-(4-(дигексиламино)-3-фторфенил)-3-оксобутанамида (2,67 г; 7,05 ммоль), и 2-(3-фторфенокси)ацетамида (2,37 г; 14,0 ммоль) в ксилене (20 мл) был добавлен титана тетраизопропанолат (5,97 г; 21,0 ммоль) и смесь перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 120 мл толуола и 150 мл водосодержащего насыщенного раствора NH₄Cl. Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрагирован посредством DCM (150 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,95 г; 26%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 512,3(M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,88 (t, 6 H, J=7,2 Гц), 1,25-1,30 (m, 16 H), 2,42 (s, 3 H), 3,62 (t, 4 H, J=7,8 Гц), 4,84 (s, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,58-6,60 (m, 1 H), 6,64-6,66 (m, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J=8,6 Гц), 7,74-7,77 (m, 1 H), 7,96 (t, 1 H, J=8,3 Гц).

[00528] Пример 63

3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-он.

Смесь N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамида (0,89 г; 3,00 ммоль), 2-(3-фторфенокси) ацетамида (1,01 г; 5,97 ммоль) и титана тетраизопропанолата (7,2 мл) в

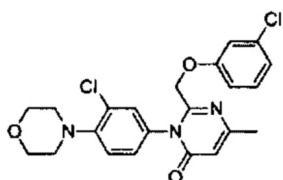
ксилене (20 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 45 мл толуола и 60 мл водосодержащего насыщенного раствора NH₄Cl. Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрагирован посредством DCM (60 мл x 3). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором, высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,29 г; 23%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 430,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,35 (s, 3 H), 3,00-3,06 (m, 4 H), 3,85-3,87 (m, 4 H), 4,68 (d, 2 H, J=5,12 Гц), 6,39 (s, 1 H), 6,45-6,49 (m, 1 H), 6,54 (dd, 1 H, J₁=2,32 Гц, J₂=8,34 Гц), 6,64-6,68 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,11-7,19 (m, 2 H), 7,29 (d, 1 H, J=2,4 Гц).

[00529] Пример 64

3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-((3-хлорфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00530] Шаг 1) 2-(3-хлорфенокси)ацетамид

Смесь 3-хлорфенола (2,57 г; 20,0 ммоль), 2-бromoацетамида (2,76 г; 20,0 ммоль) и K₂CO₃ (5,53 г; 40,0 ммоль) в ацетоне (40 мл) перемешивалась при 70°C в течение суток. Смесь была затем охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (3,22 г; 87%).

[00531] Шаг 2) 3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-((3-хлорфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

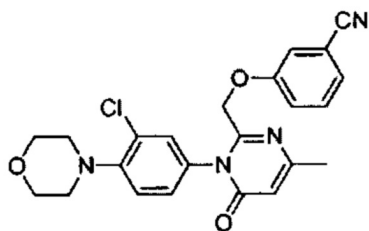
Смесь N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (0,48 г; 1,62 ммоль), 2-(3-хлорфенокси) ацетамид (0,60 г; 3,24 ммоль) и титана тетраизопропанолата (2,4 мл) в ксилене (10 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 60 мл толуола и 60 мл водосодержащего насыщенного раствора NH₄Cl. Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрагирован посредством DCM (20 мл x 4). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (30 мл x 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,46 г; 64%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 446,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,35 (s, 3H), 3,08-2,99 (m, 4H), 3,87-3,85 (t, 4H, J=4,6 Гц), 4,69-4,68 (d, 2H, J=6,2 Гц), 6,39 (s, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,75-6,74 (t, 1H, J=2,2 Гц), 6,95-6,92 (m, 1H), 7,07-7,05 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,29 (s, 1H).

[00532] Пример 65

3-((1-(3-хлор-4-морфолинофенил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метокси)бензонитрил



[00533] Шаг 1) 2-(3-цианофенокси)ацетамид

Смесь 3-гидроксибензонитрила (2,38 г; 20,0 ммоль), 2-бromoацетамида (3,04 г; 22,0 ммоль) и K_2CO_3 (5,53 г; 40,0 ммоль) в ацетоне (20 мл) перемешивалась при 70°C в течение 17,5 ч. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,70 г; 77%).

[00534] Шаг 2) 3-((1-(3-хлор-4-морфолинофенил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метокси)бензонитрил

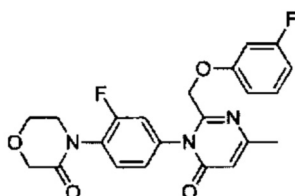
Смесь N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамида (0,59 г; 2,00 ммоль), 2-(3-цианофенокси) ацетамида (0,71 г; 4,03 ммоль) и титана тетраизопропанолат (4,8 мл) в ксилене (20 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 30 мл толуола и 40 мл водосодержащего насыщенного раствора NH_4Cl . Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (50 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,51 г; 59%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 437,1 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3H), 2,98-3,11 (m, 4H), 3,85-3,87 (m, 4H), 4,68-4,76 (m, 2H), 6,39 (d, 1H, J=0,84 Гц), 7,02-7,05 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H, J1=2,36 Гц, J2=8,52 Гц), 7,25-7,34 (m, 3H).

[00535] Пример 66

4-(2-фтор-4-(2-((3-фторфенокси)метил)-4-метил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)фенил)морфолин-3-один



[00536] Шаг 1) 2-(3-фторфенокси)ацетамид

Смесь 3-фторфенола (5,61 г; 50,0 ммоль), 2-бromoацетамида (7,59 г; 55,0 ммоль) и K_2CO_3 (13,82 г; 100 ммоль) в ацетоне (80 мл) перемешивалась при 70°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in*

vasuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета. (7,89 г; 93%)

[00537] Шаг 2) 4-(2-фтор-4-нитрофенил)морфолин-3-один

5 Смесь 1,2-дифтор-4-нитробензола (7,95 г; 50,0 ммоль), морфолин-3-один (5,06 г; 50,0 ммоль) и K_2CO_3 (13,82 г; 100 ммоль) в DMF (80 мл) перемешивалась при 140°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=3:1) для получения названного химического соединения в виде твердого
10 вещества желтого цвета (5,00 г; 42%).

[00538] Шаг 3) 4-(4-амино-2-фторфенил)морфолин-3-один

Смесь порошка железа (8,8 г; 158 ммоль), воды (60 мл) и соляной кислоты (2 мл) перемешивалась при 65°C в течение 20 мин. Затем она была охлаждена до rt и водосодержащий слой был слит. Был добавлен раствор 4-(2-фтор-4-нитрофенил)
15 морфолин-3-один (3,8 г; 15,8 ммоль) в MeOH (100 мл) и и кислотность полученной смеси была увеличена до pH 2 соляной кислотой, перемешивание производилось при 65°C в течение 4 ч. Смесь была охлаждена до rt, доведена до pH 8 насыщенным водосодержащим раствором $NaHCO_3$ и профильтрована. MeOH был удален in vacuo и смесь была экстрактирована посредством EtOAc (20 мл × 3). Комбинированные
20 органические слои были промыты насыщенным раствором (20 мл × 4), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы in vacuo.

Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:2) для получения названного химического соединения в виде твердого
25 вещества белого цвета (1,89 г; 57%).

[00539] Шаг 4) N-(3-фтор-4-(3-оксоморфолино)фенил)-3-оксобутанамид

Смесь 4-(4-амино-2-фторфенил)морфолин-3-один (2,51 г; 11,9 ммоль) и ацетил кетен (2,51 г; 29,9 ммоль) в EtOAc (40 мл) перемешивалась при 80°C в течение 24 ч. Смесь
30 была охлаждена до rt и сконцентрирована in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:4) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2,15 г; 61%).

[00540] Шаг 5)

4-(2-фтор-4-(2-((3-фторфеноксид)метил)-4-метил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)фенил)морфолин-3-один

35 Смесь N-(3-фтор-4-(3-оксоморфолино)фенил)-3-оксобутанамид (0,59 г; 2,00 ммоль), 2-(3-фторфеноксид)ацетамид (0,94 г; 5,56 ммоль) и титана тетраизопропанолата (4,8 мл) в ксилене (10 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 60 мл толуола и 60 мл водосодержащего насыщенного раствора NH_4Cl . Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована,
40 и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (20 мл × 4). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (30 мл × 2), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:2) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,06 г; 7%). Спектроскопические данные химического соединения:

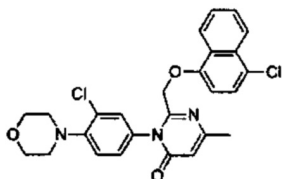
MS (ESI, пол. ион) m/z: 428,1 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,36 (s, 3H), 3,70 (d, 2H, J=3,12 Гц), 4,03 (t, 2H, J=4,6 Гц),

4,35 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,55-6,53 (m, 2H), 6,67 (t, 1H, J=7,3 Гц), 7,21-7,11 (m, 3H), 7,44 (t, 1H, J=8,2 Гц),

[00541] Пример 67

3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-(((4-хлорнафталин-1-ил)окси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00542] Шаг 1) 2-((4-хлорнафталин-1-ил)окси)ацетамид

Смесь 4-хлорнафталин-1-ол (3,57 г; 20,0 ммоль), 2-бromoацетамида (2,76 г; 20,0 ммоль) и K_2CO_3 (5,53 г; 40,0 ммоль) в ацетоне (40 мл) перемешивалась при 70°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,32 г; 49%).

[00543] Шаг 2) 3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-(((4-хлорнафталин-1-ил)окси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

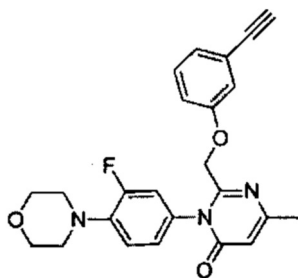
Смесь N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (0,59 г; 2,0 ммоль), 2-((4-хлорнафталин-1-ил)окси)ацетамид (0,94 г; 4,0 ммоль) и титана тетраизопропанолата (4,8 мл) в ксилене (10 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 60 мл толуола и 60 мл водосодержащего насыщенного раствора NH_4Cl . Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (20 мл x 4). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (30 мл x 2), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,56 г; 56%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 496,1 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,37 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 4H), 3,83-3,80 (t, 4H, J=4,6 Гц), 4,93-4,92 (d, 2H, J=4,9 Гц), 6,41 (s, 1H), 6,62-6,60 (d, 1H, J=8,3 Гц), 6,89-6,87 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,09-7,07 (dd, 1H, J1=2,5 Гц, J2=8,5 Гц), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 8,04-8,02 (d, 1H, J=8,3 Гц), 8,18-8,16 (d, 1H, J=8,2 Гц).

[00544] Пример 68

3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-((3-этинилфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00545] Шаг 1) 2-(3-этинилфенокси)ацетамид

Смесь 3-этинилфенола (3,31 г; 28,0 ммоль), 2-бromoацетамида (2,36 г; 17,1 ммоль) и K_2CO_3 (5,53 г; 40,0 ммоль) в ацетоне (50 мл) перемешивалась при 70°C в течение 7 ч. Смесь была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,70 г; 90%).

[00546] Шаг 2) 3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-2-((3-этинилфенокси)метил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

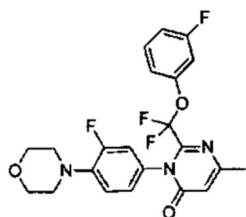
Смесь N-(3-хлор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (0,80 г; 2,85 ммоль), 2-(3-этинилфенокси)ацетамида (1,0 г; 5,71 ммоль) и титана тетраизопропанолата (6,76 мл) в ксилене (20 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 50 мл толуола и 60 мл водосодержащего насыщенного раствора NH_4Cl . Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрагирован посредством DCM (150 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,60 г; 50%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 420,1 (M+1);

1H -NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,34 (s, 3H), 3,03-3,11 (m, 5H), 3,83 (t, 4H), 4,68 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,76-7,19 (m, 7H).

[00547] Пример 69

2-(дифтор(3-фторфенокси)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один



[00548] Шаг 1) этил 2,2-дифтор-2-(3-фторфенокси)ацетат

Смесь 3-фторфенол (2,24 г; 20,0 ммоль), этил 2-бromo-2,2-дифторацетат (8,12 г; 40,0 ммоль) и K_2CO_3 (6,91 г; 50,0 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивалась при 70°C в течение суток. Затем она была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00549] Шаг 2) 2,2-дифтор-2-(3-фторфенокси)ацетамид

Смесь этил 2,2-дифтор-2-(3-фторфенокси)ацетата (3,5 г; 14,9 ммоль), MeOH (10 мл) и аммония (5,09 г) в 20 мл герметичной пробирке перемешивалась при 100°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo* для получения названного химического соединения для следующего шага без дальнейшей очистки.

[00550] Шаг 3) 2-(дифтор(3-фторфенокси)метил)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-6-метилпиримидин-4(3H)-один

Смесь N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (0,60 г; 2,14 ммоль), 2,2-дифтор-2-(3-фторфенокси)ацетамида (0,88 г; 4,29 ммоль) и титана тетраизопропанолата

(4,87 г; 17,1 ммоль) в ксилене (20 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 60 мл толуола и 80 мл водосодержащего насыщенного раствора NH₄Cl.

Полученная смесь перемешивалась при rt в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (150 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,38 г; 40%). Спектроскопические данные химического

соединения:

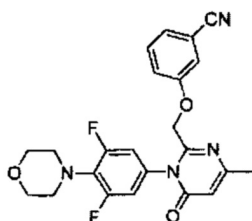
MS (ESI, пол. ион) m/z: 450,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,43 (s, 3H), 3,15 (t, 4H), 3,85 (m, 4H), 6,36-7,27 (m, 8H).

[00551] Пример 70

3-((1-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метокси)бензонитрил

20



[00552] Шаг 1) 4-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)морфолин

Смесь 1,2,3-трифтор-5-нитробензола (3,54 г; 20,0 ммоль), морфолина (2,0 мл, 23,0 ммоль) и Et₃N (8,5 мл, 61,0 ммоль) в EtOAc (30 мл) перемешивалась при rt в течение 5 ч. Смесь была сконцентрирована *in vacuo*, и остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=8:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,76 г; 98%).

30

[00553] Шаг 2) 3,5-дифтор-4-морфолиноанилин

Смесь 4-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)морфолина (4,71 г; 19,3 ммоль), THF (30 мл), этанола (30 мл) и Pd/C (2,0 г; 10%) перемешивалась при rt в атмосфере H₂ в течение суток. Смесь была профильтрована и сконцентрирована *in vacuo* и остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=8:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (3,62 г; 88%).

35

[00554] Шаг 3) N-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид

Смесь 3,5-дифтор-4-морфолиноанилин (3,42 г; 16,0 ммоль) и ацетил кетен (1,61 г; 19,2 ммоль) в EtOAc (20 мл) перемешивалась при 83°C в течение суток. Смесь была охлаждена до rt и сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (3,10 г; 65%).

45

[00555] Шаг 4) 2-(3-цианофенокси)ацетамид

Смесь 3-гидроксибензонитрил (2,38 г; 20,0 ммоль), 2-бromoацетамид (3,04 г; 22,0 ммоль) и K₂CO₃ (5,53 г; 40,0 ммоль) в ацетоне (30 мл) перемешивалась при 75°C в течение суток. Затем она была охлаждена до rt и профильтрована, и фильтрат был

сконцентрирована *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,00 г; 28%).

[00556] Шаг 5) 3-((1-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-
5 пириимидин-2-ил)метокси)бензонитрил

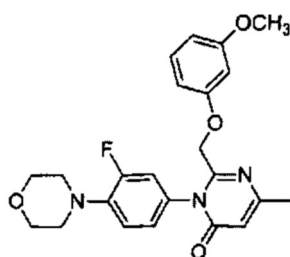
Смесь N-(3,5-дифтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (0,79 г; 2,65 ммоль), 2-(3-цианофенокси)ацетамид (0,93 г; 5,28 ммоль) и титана тетраизопропанолата (6,3 мл) в ксилене (25 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была охлаждена до *rt* и было добавлено 60 мл толуола и 60 мл водосодержащего насыщенного раствора NH_4Cl .
10 Полученная смесь перемешивалась при *rt* в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (20 мл \times 4). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (30 мл \times 2), высушены над обезвоженным Na_2SO_4 и сконцентрированы *in vacuo*. Остаток был очищен посредством
15 силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:2) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,29 г; 25%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z : 439,1 (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 3,20 (s, 4H), 3,80-3,77 (t, 4H, $J=4,4$ Гц), 4,77
20 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,83-6,81 (d, 2H, $J=8,9$ Гц), 7,08-7,06 (dd, 2H, $J_1=7,5$ Гц, $J_2=1,0$ Гц), 7,29-7,27 (d, 1H, $J=6,4$ Гц), 7,39-7,35 (m, 1H).

[00557] Пример 71

3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-((3-метоксифенокси)метил)-6-метилпириимидин-4
25 (3H)-один



[00558] Шаг 1) 2-(3-метоксифенокси)ацетамид

Смесь 3-метоксифенол (2,48 г; 20,0 ммоль), 2-бromoацетамид (3,31 г; 24,0 ммоль) и K_2CO_3 (5,53 г; 40,0 ммоль) в ацетоне (30 мл) перемешивалась при 70°C в течение 9 ч.

Смесь была охлаждена до *rt* и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого
35 вещества белого цвета (3,0 г; 83%).

[00559] Шаг 2) 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-2-((3-метоксифенокси)метил)-6-метил-
40 пириимидин-4(3H)-один

Смесь N-(3-фтор-4-морфолинофенил)-3-оксобутанамид (1,0 г; 3,57 ммоль), 2-(3-метоксифенокси) ацетамид (1,29 г; 7,12 ммоль) и титана тетраизопропанолата (8,11 г; 28,5 ммоль) в ксилене (30 мл) перемешивалась при 165°C в течение 24 ч. Смесь была
45 охлаждена до *rt* и было добавлено 80 мл толуола и 100 мл водосодержащего насыщенного раствора NH_4Cl . Полученная смесь перемешивалась при *rt* в течение суток и была профильтрована, и фильтрат был экстрактирован посредством DCM (150 мл \times 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным

Na₂SO₄ и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=1:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,61 г; 40%).

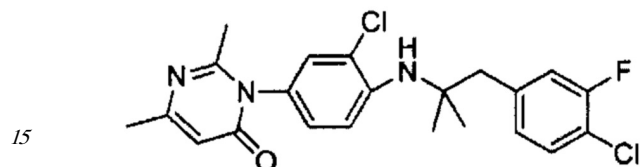
Спектроскопические данные химического соединения:

5 MS (ESI, пол. ион) m/z: 426,1 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3H), 2,97 (t, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 6,33-7,31 (m, 8H).

[00560] Пример 72

10 3-(3-хлор-4-((1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-один



[00561] Шаг 1) 1-(4-хлор-3-фторфенил)пропан-2-один

К смеси 4-бromo-1-хлор-2-фторбензол (20,90 г; 100,0 ммоль) и ацетилацетона (30 мл, 300,0 ммоль) в DMSO (100 мл) были добавлены трифосфат калия (63,70 г; 300,0 ммоль) и CuI (3,00 г; 15,80 ммоль) в атмосфере N₂ и смесь перемешивалась при 110°C в течение 23 ч. Смесь была охлаждена до rt и была добавлена соляная кислота (300 мл, 2 М).

Полученная смесь была экстрагирована посредством EtOAc (100 мл × 3) и комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ (50 г), и профильтрованы. Фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=10:1) для получения названного химического соединения в виде желтой жидкости (9,02 г; 48,2%).

[00562] Шаг 2) 1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол

К раствору метилмагниевого бромида (100 мл, 100,0 ммоль, 1.0 М в THF) был по каплям добавлен раствор 1-(4-хлор-3-фторфенил)пропан-2-один (9,00 г; 48,20 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂ и реакционная смесь нагревалась до 76°C в течение 12 ч. Затем она была охлаждена до rt и резко охлаждена водосодержащим насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл) и смесь была влита в воду (200 мл). Полученная смесь была экстрагирована посредством EtOAc (100 мл × 4) и комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ (50 г) и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=8:1) для получения названного химического соединения в виде желтой жидкости (8,61 г; 88,2%).

[00563] Шаг 3) N-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил)ацетамид

К смеси 1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол (8,61 г; 42,50 ммоль), ацетонитрила (13 мл, 255,0 ммоль) и уксусной кислоты (80 мл) была по каплям добавлена серная кислота (13 мл) и смесь поддерживалась нагретой до 65°C в течение 5 ч. Смесь была охлаждена до rt и влита в ледяную ванну (400 мл) и полученная смесь была доведена до pH > 11 посредством NaOH, и экстрагирована посредством EtOAc (150 мл × 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (150 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ (40 г) и профильтрованы. Фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной

колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:1) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (4,38 г; 42,1%).

Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 244,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (dd, 1H, J₁=10,7 Гц, J₂=5,2 Гц), 6,94 (dd, 1H, J₁=10,2 Гц, J₂=1,9 Гц), 6,87 (dd, 1H, J₁=8,1 Гц, J₂=1,5 Гц), 5,21 (s, 1H), 3,08 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,32 (s, 6H),

[00564] Шаг 4) 1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-амин

Смесь N-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил) ацетамид (3,36 г; 13,80 ммоль) и концентрированная соляная кислота (60 мл) нагревалась до 120°C в течение 16,5 ч. Смесь была охлаждена до rt и влита в ледяную ванну, и полученная смесь была доведена до pH>12 посредством NaOH и экстрактирована посредством EtOAc (80 мл × 5). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (100 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ и провильтрованы. Фильтрат был сконцентрирован in vacuo. Остаток был разведен в концентрированной соляной кислоте (60 мл) и смесь перемешивалась при 120°C в течение 20 ч. Реакционная смесь была охлаждена до rt и было добавлено 100 мл воды. Полученная смесь была промыта EtOAc (50 мл × 3). Водосодержащая фаза была доведена до pH>11 посредством NaOH и экстрактирована посредством EtOAc (50 мл × 3). Комбинированные органические фазы были промыты насыщенным раствором (80 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ (20 г) и сконцентрирована in vacuo для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,484 г; 17,4%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 202,1 (M+1);

[00565] Шаг 5) 2-хлор-N-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил)-4-нитроанилин

Смесь 3-хлор-4-фтор-1-нитробензол (421 мг; 2,40 ммоль) и 1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-амин (484 мг; 2,40 ммоль) в DMSO (10 мл) нагревалась до 90°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь была охлаждена до rt и перемешивалась при rt в течение 38,5 ч. Затем она была нагрета и перемешивалась дополнительно до 90°C в течение 81,5 ч. Смесь была охлаждена до rt и было добавлено 80 мл воды. Полученная смесь была экстрактирована посредством EtOAc (30 мл × 3). Комбинированные органические слои были высушены над обезвоженным Na₂SO₄ (10 г) и сконцентрированы in vacuo. Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/DCM (V/V)=20:1) для получения названного химического соединения в виде масла желтого цвета (490 мг; 57,2%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 357,2 (M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H, J=2,6 Гц), 8,10 (dd, 1H, J₁=9,2 Гц, J₂=2,6 Гц), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H, J₁=9,9 Гц, J₂=2,0 Гц), 6,77 (dd, 1H, J₁=8,2 Гц, J₂=1,5 Гц), 5,00 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 1,48 (s, 6H),

[00566] Шаг 6) 2-хлор-N'-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил)бензол-1,4-диамин

К смеси воды (20 мл) и порошка железа (697 мг; 12,50 ммоль) при 65°C была по каплям добавлена концентрированная соляная кислота (0,2 мл) и смесь перемешивалась в течение 15 мин. Водосодержащий слой смеси был слит и к обработанному ранее порошку железа был добавлен раствор 2-хлор-N-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-

метилпропан-2-ил)-4-нитроанилин (446 мг; 1,25 ммоль) в MeOH (20 мл). Смесь была доведена до pH 2-3 и перемешивалась при 65°C в течение 20 мин. Смесь была затем охлаждена до rt, доведена до pH 11 посредством Et₃N, и профильтрована, и фильтрат был сконцентрирован *in vacuo*. Остаток был разведен в EtOAc (100 мл) и раствор был промыт водой (30 мл × 3) и насыщенным раствором (30 мл × 2), высушен над обезвоженным Na₂SO₄ (10 г) и сконцентрирован *in vacuo* для получения необработанного продукта для следующего шага без дальнейшей очистки. Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 327,1 (M+1);

[00567] Шаг 7) 3-(3-хлор-4-((1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил)амино)фенил)-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-дин

К раствору 2-хлор-N'-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ил) бензол-1,4-диамин (408 мг; 1,25 ммоль) в толуоле (15 мл) был добавлен по каплям триметилалюминий (2,5 мл, 5,00 ммоль, 2.0 M в толуоле) в атмосфере N₂ и смесь

перемешивалась при rt в течение 30 мин после добавления. Был медленно добавлен раствор (Z)-метил 3-(2-(3-фторфенокси)ацетамидо)бут-2-эноат (295 мг; 1,88 ммоль) в толуоле (5 мл) и полученная смесь перемешивалась при rt в течение 22 ч. Затем был добавлен по каплям триметилалюминий (2,0 мл, 4,00 ммоль, 2 M в толуоле) и смесь

перемешивалась при rt в течение 30 мин. Был добавлен раствор (Z)-метил 3-(2-(3-фторфенокси)ацетамидо)бут-2-эноат (295 мг; 1,88 ммоль) в толуоле (3 мл) и смесь перемешивалась еще 18 ч. Смесь была резко охлаждена водосодержащим насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл) и профильтрована, и органическая фаза была отделена от фильтрата. Водосодержащая фаза была экстрагирована посредством EtOAc (30 мл × 3). Комбинированные органические слои были промыты насыщенным раствором (30 мл × 2), высушены над обезвоженным Na₂SO₄ (15 г) и сконцентрированы *in vacuo*.

Остаток был очищен посредством силикагельной колоночной хроматографии (PE/EtOAc (V/V)=2:3) для получения названного химического соединения в виде твердого вещества желтого цвета (183 мг; 33,7%). Спектроскопические данные химического соединения:

MS (ESI, пол. ион) m/z: 434,2(M+1);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (t, 1H, J=8,0 Гц), 7,16 (d, 1H, J=2,5 Гц), 7,11 (d, 1H, J=8,7 Гц), 6,98 (dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,5 Гц), 6,90 (dd, 1H, J₁=10,1 Гц, J₂=1,9 Гц), 6,83 (dd, 1H, J₁=8,2 Гц, J₂=1,5 Гц), 6,30 (d, 1H, J=9,9 Гц), 4,48 (s, 1H), 3,01 (dd, 2H, J₁=32,3 Гц, J₂=13,6 Гц), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H),

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ СПОСОБ НА КЛЕТКАХ

[00568] 1. Посев клеток

Взяв клетки ВНК-21 в фазе экспоненциального роста, собирая и подсчитывая клетки с дигестивной переходной культурой после прироста сплавления 85-95%, регулирую плотность клеток в пределах 2×10⁴ клеток на миллиметр, производя посев клеток на 96-канальные пластины, 100 мкл/канал, клетки были помещены в инкубатор 5% CSO₂ при 37°C.

[00569] 2. Дозы для клеток

Верхняя прозрачная жидкость была удалена с 96-канальных пластин после приклеивания клеток на стенку 24 часа. Упомянутые выше химические соединения были законсервированы в растворах различных концентраций, и растворы были введены в каналы, 100 мкл/канал. Каждый концентрированный раствор в 3 пробах, клетки были

субкультурированы 48 спустя после применения дозы.

[00570] 3. Тестирование оптической плотности

10 мкл раствора ССК-8 было введено в каждый канал спустя 48 часов после введения дозы; и инкубировано на 2 часа. Оптическая плотность (A) каждого канала определялась микропластиночным считывателем на длине волны 450 нм. Вычисление степени подавления разрастания клетки каждым химическим соединением было основано на величине A, пропорция подавления разрастания клетки (пропорция подавления, IR) = (1 значение экспериментальной группы (A1)/значение контрольной группы (AO))×100% и IC50 каждого химического соединения при 48 часах было вычислено программой

10 обработки данных.

[00571]

Таблица 2 Данные активности

Пример	IC50(мМ)	Пропорция с PFD (умножить)	Пример	IC50(мМ)	Пропорция с PFD (умножить)
1	0,4	16,6	40	0,06	127,50
7	0,74	1,35	41	0,06	32,65
8	1,66	2,31	42	0,07	27,39
10	5,55	0,72	45	0,07	42,60
11	1,32	2,91	46	1,07	2,80
12	1,40	2,74	47	0,93	3,92
13	1,98	2,01	48	0,35	10,60
15	0,97	3,97	49	0,07	35,52
18	0,56	8,10	50	0,06	42,93
19	1,19	3,21	51	0,10	25,14
20	0,04	95,70	52	0,18	14,15
21	1,30	5,57	53	0,50	15,49
22	0,19	39,47	55	0,05	46,92
23	0,11	30,31	56	0,10	54,14
24	0,04	60,63	57	0,10	84,22
27	НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ	НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ	58	0,29	26,37
28	4,99	1,60	59	0,30	25,50
29	1,05	6,82	60	0,54	13,72
30	0,54	13,18	62	0,31	24,68
Пример	IC50(мМ)	Отношение к PFD (множитель)	Пример	IC50(мМ)	Отношение к PFD (множитель)
31	2,22	3,50	63	0,04	47,43
32	0,81	9,60	64	0,19	10,69
33	0,30	25,70	65	0,02	119,61
34	2,49	3,10	66	0,23	14,95
35	3,01	2,60	67	0,14	25,09
36	2,70	2,90	68	0,11	26,80
37	4,31	1,80	69	0,09	42,03
38	0,49	15,80	70	НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ	НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ
39	НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ	НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ	71	0,08	48,76

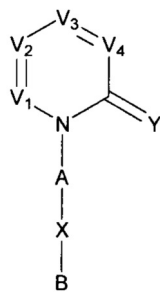
[00572] НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ: Отсутствует активность подавления в диапазоне тестируемой концентрации химического соединения, при этом активность подавления не увеличивается с повышением тестируемой концентрации.

[00573] Отношение к PFD (множитель): Представляет собой отношение к пирфенидону IC50 химического соединения IC50; чем больше множитель, тем лучше *in vitro* активность подавления химического соединения.

[00574] Общие характеристики органического фиброза расширяют внеклеточную матрицу (EC₁₋₄) и структурное ремоделирование органов и тканей, где многие цитокины (СК) участвуют в процессе. Показано, что в экспериментальном посеве *in vitro*, заявляемые химические соединения гораздо активнее пирфенидона, и часть химических соединений более чем в 20 раз активнее пирфенидона. Заявляемые химические соединения могут избежать фототоксической реакции, вызываемой пирфенидоном, они эффективны как антифиброзное средство.

(57) Формула изобретения

1. Соединение по формуле (I):



(I),

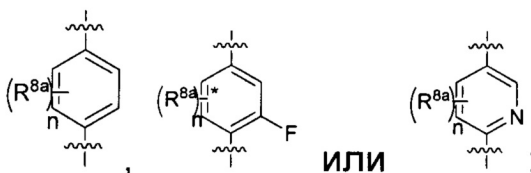
где:

V₁ представляет собой CR¹, V₂ представляет собой N, V₃ представляет собой CR³, и V₄ представляет собой CR⁴;

X представляет собой связь или C₁ алкилен;

Y представляет собой O;

A представляет собой



где каждый n независимо

принимает значения 0, 1 или 2; и

каждый R^{8a} представляет собой независимо H, F, Cl, Br, циано или C₁₋₄ галоалкил;

B представляет собой -NR⁷R^{7a};

R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃-алкил, C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-

-, пиридил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- или C₆ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, где каждый G является O или S, где каждый p равен 0, и m принимает значения 1, 2 или 3; или где каждый из C₆₋₁₀ арил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, пиридил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- и C₆ циклоалкил-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- представляет собой факультативно замещенные одним или двумя F, Cl, Br, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси или циано; где C₆₋₁₀ арил-C₁₋₃-алкил является незамещенным или замещенным F, Cl, Br;

R³ представляет собой C₁₋₃ алкил;

R⁴ представляет собой H;

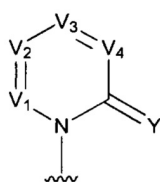
каждый R^7 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-4} -алкил;

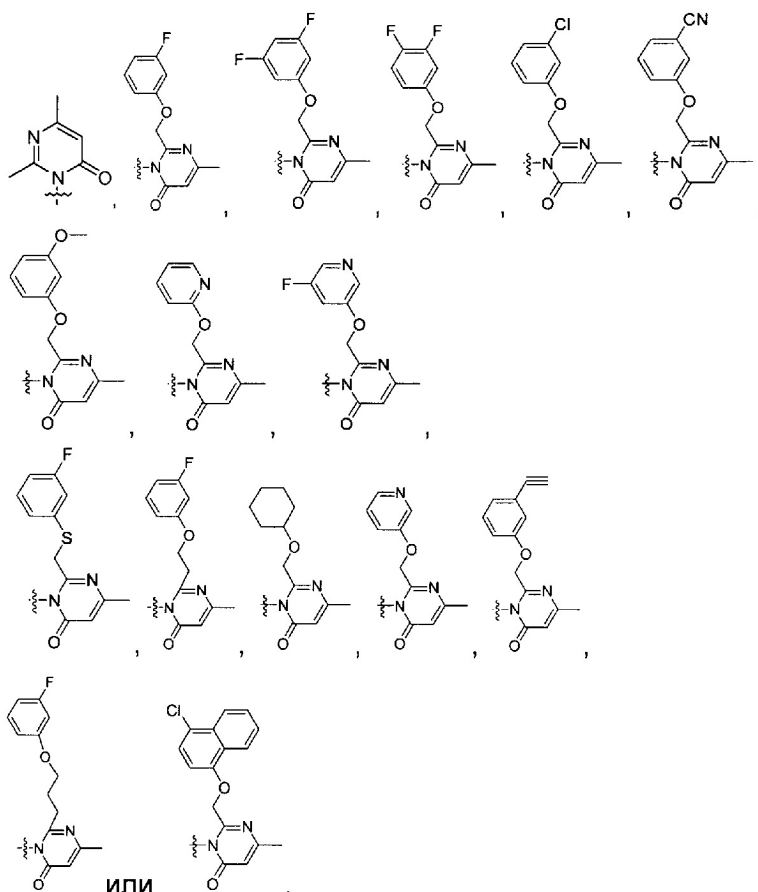
и

каждый R^{7a} представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-4} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил, C_{1-9} гетероарил- C_{1-4} -алкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-4} -алкил или C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} -алкил; где C_{1-9} гетероарил выбирается из имидазола, тетразола и индола; и C_{2-10} гетероциклил выбирается из морфолина, пиперидина и тетрагидрофурана;

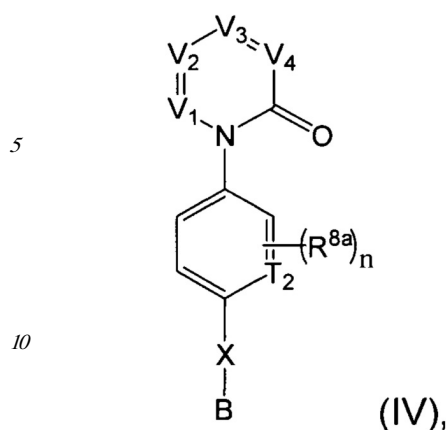
или

R^7 и R^{7a} , вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, факультативно создают замещенное или незамещенное 3-8-членное кольцо, которое выбрано из морфолина, тиоморфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидинила, пиррола и пиразола; где замещенное 3-8-членное кольцо замещено 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, C_{1-3} алкила, гидроксила и C_{2-3} алкинила.

2. Соединение по п. 1, где  представляет собой



3. Соединение по п. 1 с формулой (IV):



15 где V_1 представляет собой CR^1 , V_2 представляет собой N, V_3 представляет собой CR^3 , и V_4 представляет собой CR^4 ,

T_2 представляет собой N или CR^{10} ;

20 X представляет собой связь или $-(CH_2)_m-$, где каждый m независимо принимает значения 0 или 1;

В представляет собой $-NR^7R^{7a}$;

25 R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, пиридил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ или C_6 циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет собой O или S; каждый p равен 0, и m принимает значения 1, 2 или 3; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, пиридил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ и C_6 циклоалкил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ факультативно замещен одним или двумя F, Cl, Br, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси или циано;

30 R^3 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой H;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} -алкил;

каждый R^{7a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-4} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил, C_{1-9} гетероарил- C_{1-4} -алкил, C_{2-10} гетероциклил- C_{1-4} -алкил или C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} -алкил; где C_{1-9} гетероарил выбирается из имидазола, тетразола и индола; и C_{2-10} гетероциклил выбирается из морфолина, пиперидина и тетрагидрофурана; или

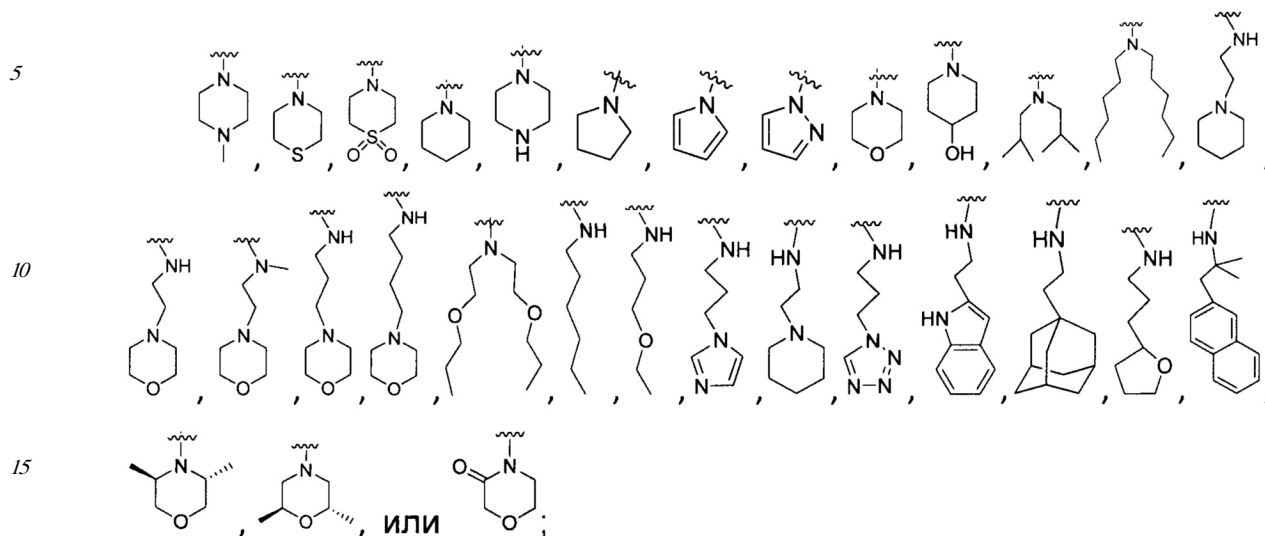
40 R^7 и R^{7a} , вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, факультативно создают замещенное или незамещенное 3-8-членное кольцо, которое выбрано из морфолина, тиоморфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидинила, пиррола и пиразола; где замещенное 3-8-членное кольцо замещено 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, C_{1-3} алкила, гидроксила и C_{2-3} алкинила;

каждый R^{8a} независимо представляет собой H, F, Cl, Br, циано или трифторметил; n принимает значения 0, 1 или 2; и

каждый R^{10} независимо представляет собой H.

4. Соединение по п. 3, где:

В представляет собой $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$,



R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, фенил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$,
 (фтор-замещенный фенил)- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, пиридил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, фенилэтил,
 циклогексил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ или нафтил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, где каждый G представляет
 собой O или S; каждый p равен 0, и m принимает значения 1, 2 или 3; или где каждый
 из фенил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, пиридил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$, фенилэтил, циклогексил- $(CH_2)_p-$
 $-G-(CH_2)_m-$ и нафтил- $(CH_2)_p-G-(CH_2)_m-$ представляет собой факультативно замещенный
 одним или двумя F, Cl, Br, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси или циано;

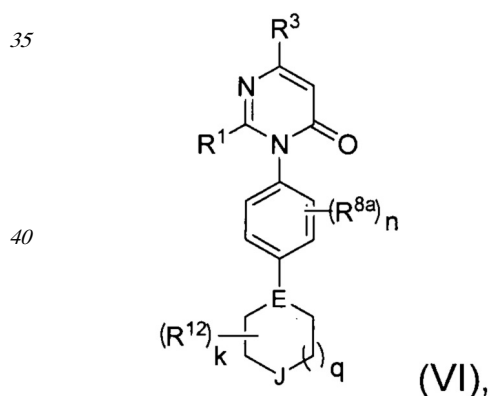
R^3 представляет собой метил, этил, пропил или изопропил;

R^4 представляет собой H;

каждый R^{8a} независимо представляет собой H, F, Cl, Br, циано или трифторметил;
 n принимает значения 0, 1 или 2; и

каждый R^{10} независимо представляет собой H.

5. Соединение по п. 1 с формулой (VI):



где E представляет собой N;

J представляет собой O, S, S(=O), S(=O)₂, NR¹³ или CR¹⁴R^{14a};

k принимает значения 0, 1 или 2;

q равен 1;

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} -алкил, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, пиридил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - или C_6 циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O или S; каждый p равен 0, и m принимает значения 1, 2 или 3; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, пиридил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - и C_6 циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - факультативно замещен одним или двумя F, Cl, Br, этинил, пропинил, бутинил, метокси, этокси или циано;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил;

каждый R^{8a} независимо представляет собой H, F, Cl, Br, циано или трифторметил; n принимает значения 0, 1 или 2;

R^{12} представляет собой оксо (=O), гидрокси, C_{1-3} алкил или C_{2-3} алкинил;

R^{13} представляет собой H; и

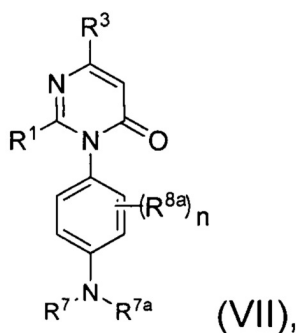
каждый R^{14} и R^{14a} независимо представляет собой H.

6. Соединение по п. 5, где:

R^1 независимо представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, C_{6-8} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - или пиридил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O или S, каждый p равен 0, и m принимает значения 1, 2 или 3; или где каждый из C_{6-8} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - и пиридил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - факультативно замещен одним или двумя F, Cl, Br, этинил, пропинил, бутинил, метокси или циано; и

R^3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

7. Соединение по п. 1 с формулой (VII):



где R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, пиридил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - или C_6 циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, где каждый G представляет собой O или S; каждый p равен 0, и m принимает значения 1, 2 или 3; или где каждый из C_{6-10} арил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ -, пиридил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - и C_6 циклоалкил- $(CH_2)_p$ -G- $(CH_2)_m$ - факультативно замещен одним или двумя F, Cl, Br, циано, этинил, метокси, этокси, или пропинил;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-4} -алкил;

каждый R^{7a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-4} -алкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил, C_{1-9} гетероарил- C_{1-4} -алкил, C_{2-10} гетероцикл- C_{1-4} -алкил или C_3 -

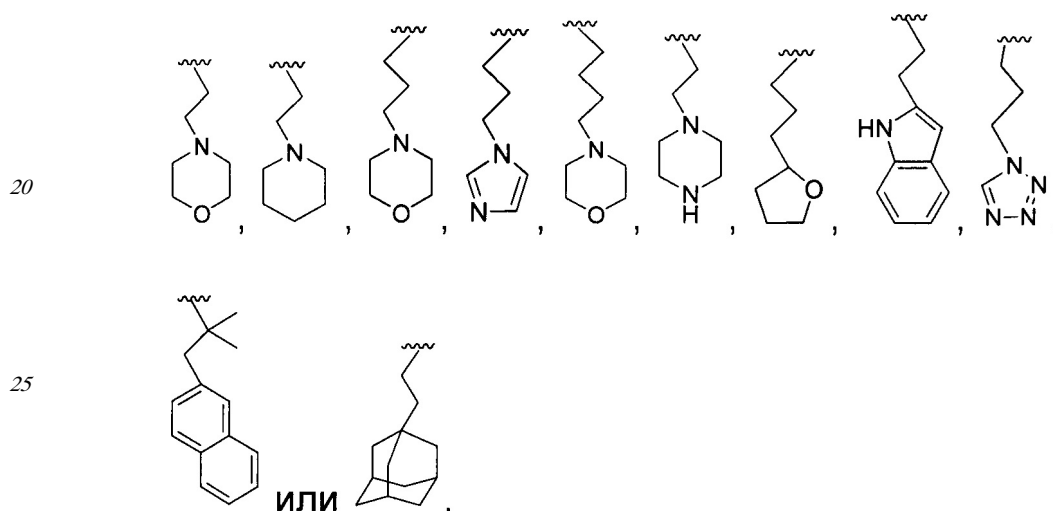
10 циклоалкил- C_{1-4} -алкил; где C_{1-9} гетероарил выбирается из имидазола, тетразола и индола; и C_{2-10} гетероциклил выбирается из морфолина, пиперидина и тетрагидрофурана;

при этом R^7 и R^{7a} , вместе с атомом азота, к которому они прикреплены,
 5 факультативно создают замещенное или незамещенное 3-8-членное кольцо, которое
 выбрано из морфолина, тиоморфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидинила,
 пиррола и пиразола; где замещенное 3-8-членное кольцо замещено 1 или 2
 заместителями, выбранными из оксо, C_{1-3} алкила, гидроксила и C_{2-3} алкинила;

каждый R^{8a} независимо представляет собой H, F, Cl, Br, циано или трифторметил; и
 10 n принимает значения 0, 1 или 2.

8. Соединение по п. 7, где каждый R^7 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил,
 C_{1-4} алкокси- C_{1-4} -алкил; и

каждый R^{7a} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-3} -алкил,
 15

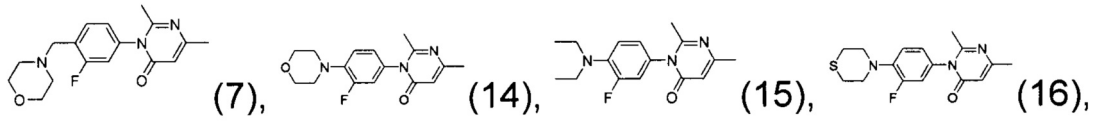


30 9. Соединение по п. 1, имеющее одну из следующих структурных формул:

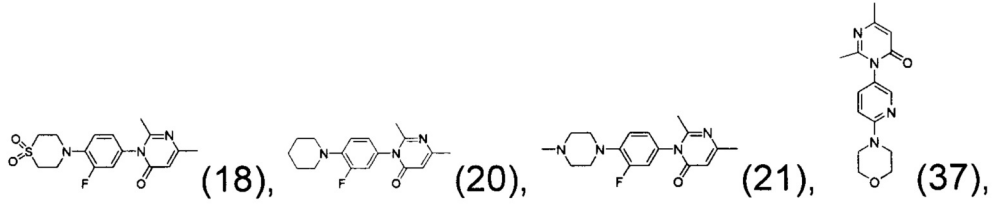
35

40

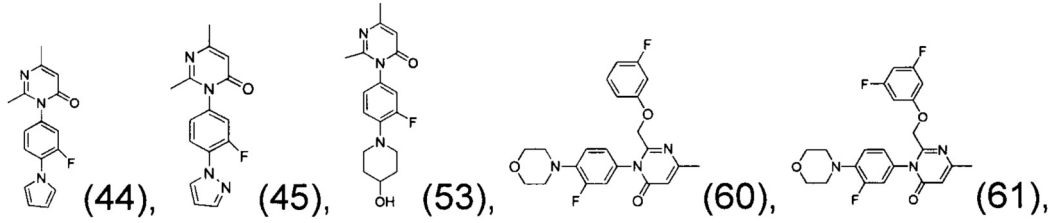
45



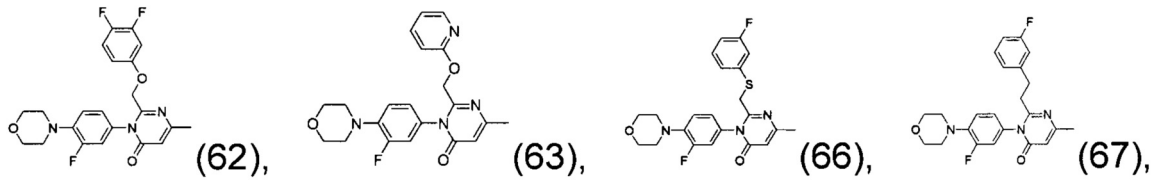
5



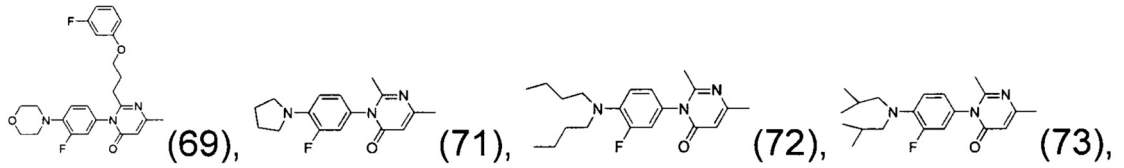
10



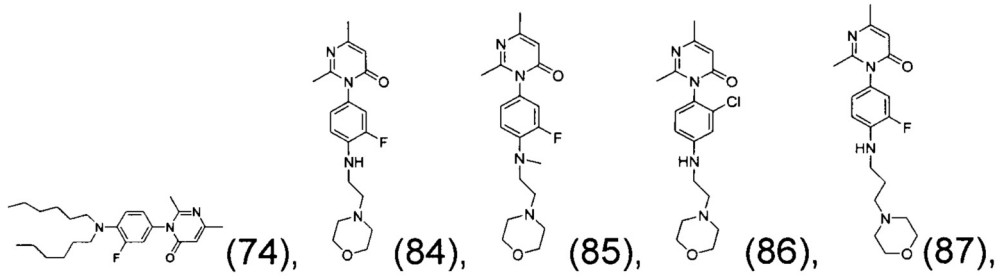
15



20



25



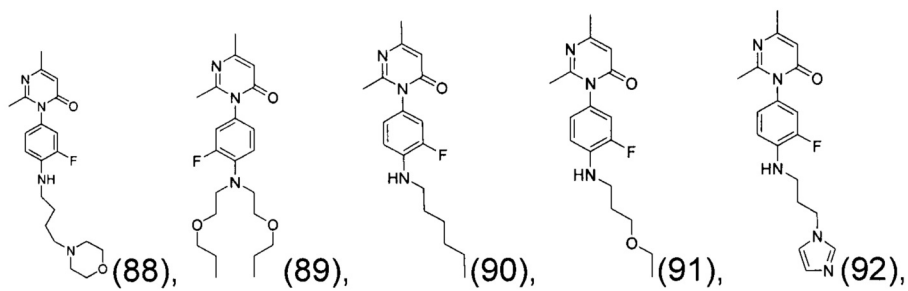
30

35

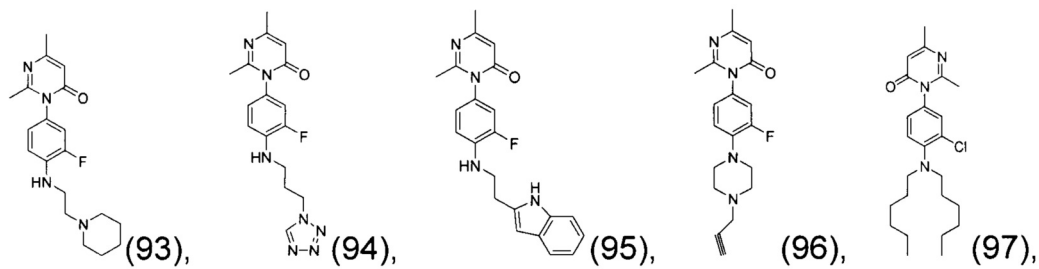
40

45

5

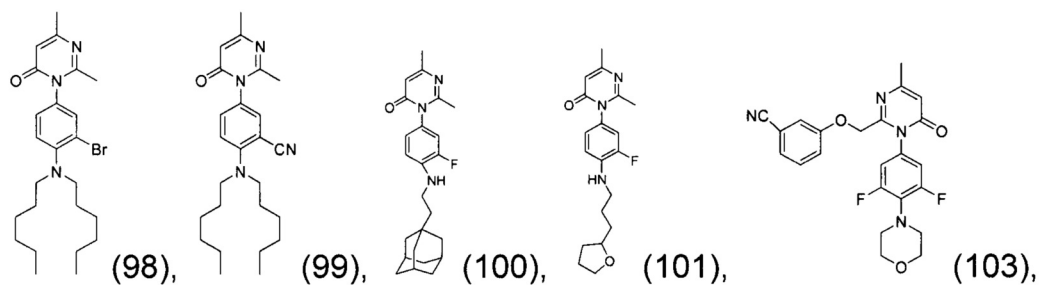


10

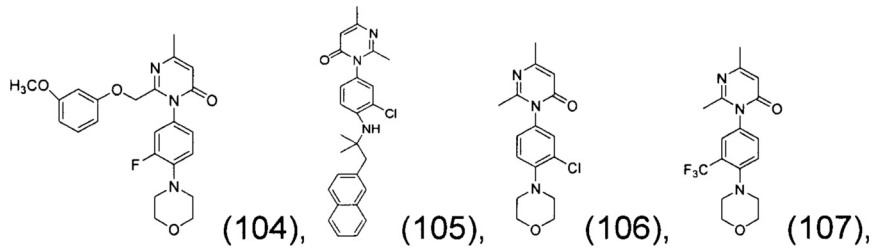


15

20

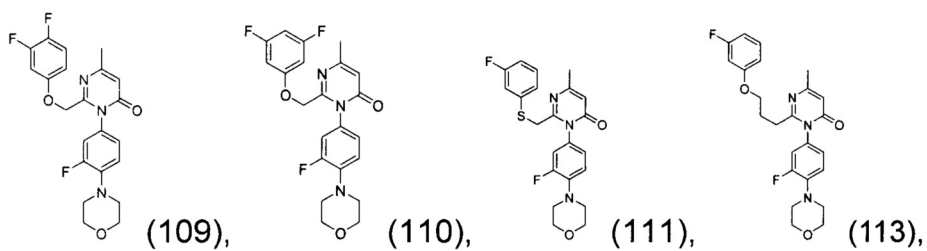


25



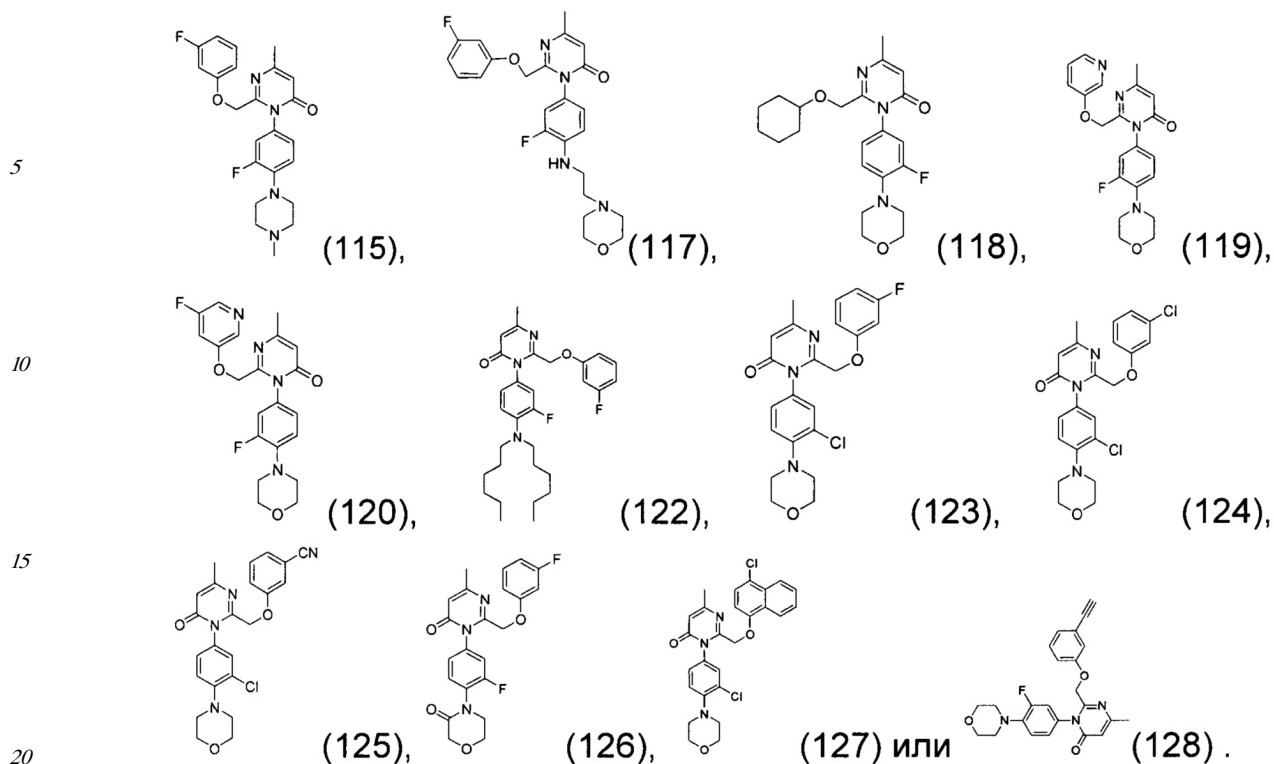
30

35



40

45



10. Соединение по любому из пп. с 1 по 9, используемое для профилактики, регулирования или лечения фиброза ткани или органа или для облечения степени тяжести фиброза ткани или органа в организме пациента;

25 где фиброз ткани или органа представляет собой почечный интерстициальный фиброз, гломерулосклероз, фиброз печени, пневмосклероз, перитониальный фиброз, миокардиальный фиброз, дерматофиброз, послеоперационные спайки, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, фиброз скелетных мышц, фиброз поджелудочной железы, цирроз печени, миосаркому, нейрофибром, легочный

30 интерстициальный фиброз или васкулярный фиброз; и где послеоперационные спайки представляют собой заживление рубцов или шрамов.

35

40

45