

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030604**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.08.31

(21) Номер заявки
201692405

(22) Дата подачи заявки
2015.05.22

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ S100

(31) **14169757.3**

(32) **2014.05.23**

(33) **EP**

(43) **2017.06.30**

(86) **PCT/EP2015/061468**

(87) **WO 2015/177367 2015.11.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКТИВ БАЙОТЕК АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Веллмар Ульф, Либерг Давид, Экблад Мария (SE), Бейнбридж Мэри, Ист Стивен, Харгрейв Джонатан (GB), Превост Наташа (FR)

(74) Представитель:
Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)

(56) **WO-A1-02069965**

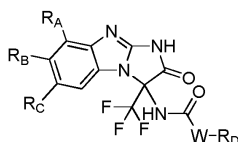
F. TROXLER ET AL.: "Synthese von Pyrimido[1,2-a]benzimidazolen durch Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester und ihre Überführung in Imidazol[1,2-a]benzimidazole.", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 57, no. 8, 1 August 1974 (1974-08-01), pages 2356-2364, XP002727410, page 2360, compound 20

D. DESCOURS ET AL.: "Reactions of N-(omega-chloroalkynoyl)carbonimidic Dichlorides. A New Synthesis of 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazoles, 2-Oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]benzimidazoles and 2-Oxo-2,3,5,10-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-b][2,4]benzodiazepines.", SYNTHESIS, no. 12, 1 December 1983 (1983-12-01), pages 1033-1036, XP002727411, page 1034, compound 16

I. MESSINA ET AL.: "Solid-Phase Synthesis of 5-Noranagleride Derivatives.", ACS COMBINATORIAL SCIENCE, vol. 16, 4 December 2013 (2013-12-04), pages 33-38, XP002727412, page 36; table 1

US-A1-2009186879

(57) Соединения формулы (I) либо их фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтические композиции, содержащие эти соединения. Соединения являются ингибиторами взаимодействий между S100A9 и такими партнерами по взаимодействию, как RAGE, TLR4 и EMMPRIN и в этом качестве применимы при лечении таких заболеваний, как рак, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и нейродегенеративные заболевания.



(I)

B1**030604****030604****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение имеет отношение к новым производным N-(2-оксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазо[1,2-a]имидазол-3-ил)амида, фармацевтическим композициям из этих производных и их применению в качестве лекарственных средств. В частности, изобретение касается таких производных для применения при лечении рака, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и нейродегенеративных заболеваний.

Предшествующий уровень техники

S100A9 принадлежит к семейству кальций-связывающих белков S100 и признан в качестве новой привлекательной терапевтической мишени для лечения, например, аутоиммунных, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и рака. Другие белки S100 играют различные роли во многих различных биологических процессах и связаны с целым рядом заболеваний, включая рак, кардиомиопатию, атеросклероз, болезнь Альцгеймера и воспалительные заболевания. Двадцать один из генов человека, включая S100A9, локализуется в хромосомном участке 1q21, который часто изменяется при опухолях (Marenholz et al., 2004). Интересно, что хотя первичная последовательность расходуется между членами семейства, но 3D-структуры различных белков очень похожи.

S100A9 зачастую экспрессируется вместе с S100A8, еще одним представителем семейства белков S100, причем они экспрессируются на высоком уровне в миелоидных клетках, как-то нейтрофилах и моноцитах, но также могут индуцироваться и в других клетках или тканях (Srikrishna, 2012). Они образуют нековалентные гомо- и гетерокомплексы, которые могут специфически высвобождаться в ответ на клеточную активацию (Foell et al., 2007; Ryckman et al., 2003). S100A9 может быть функционально описан как молекула связанного с повреждением молекулярного паттерна (DAMP), которая высвобождается в тканях и индуцирует сигнализацию путем взаимодействия с такими рецепторами, как RAGE и TLR4 (Foell et al., 2007, см. ниже). Как и многие другие молекулы DAMP, S100A9 также играет и внутриклеточные роли наряду со своими внеклеточными функциями, например, при связывании с цитоскелетом он влияет на перестройки цитоскелета и тем самым на миграцию клеток (Srikrishna, 2012).

Провоспалительная роль S100A9 подтверждается повышением уровня S100A9 в сыворотке при воспалительных заболеваниях и высокой концентрацией S100A9 в локальных участках воспаления, к примеру, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом (Foell et al., 2004). Высокие уровни S100A9 также были обнаружены при некоторых формах рака и было показано, что высокий уровень экспрессии коррелирует с плохой дифференцировкой опухолей при некоторых из этих форм рака (Arai et al., 2008). Повышение уровня S100A9 при патологических состояниях хронического воспаления, а также при раке свидетельствуют о возможной роли в связанном с воспалением канцерогенезе.

О роли S100A9 во взаимосвязи между иммунной системой и раком также свидетельствуют исследования, показывающие, что S100A8 и S100A9 сильно экспрессируются и важны для функционирования супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSCs) (Cheng et al., 2008; Sinha et al., 2008; Wang et al., 2013) - смеси незрелых миелоидных клеток, подавляющих активацию T- и NK-клеток и способствующих ангиогенезу и росту опухолей. Путем вмешательства в регулируемое S100A9 накопление инфилтрирующих опухолей MDSCs можно изменить баланс между этими процессами в пользу ангиогенного и менее иммуносупрессивного окружения с ингибированием прогрессирования опухоли. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о роли S100A9 в рекрутинге как воспалительных клеток, так и опухолевых клеток в участки метастазирования (Hiratsuka et al., 2006; Acharyya et al., 2012; Hibino et al., 2013). Таким образом, блокирование функции S100A9 может обеспечить новый подход к предотвращению метастазов.

Хотя и было предложено несколько возможных биологических функций для S100A9, однако точная роль S100A9 в воспалении, при раке и при других заболеваниях все еще неизвестна. Представители семейства белков S100, как сообщалось, взаимодействуют с провоспалительной молекулой RAGE, а исследования показали, что в семействе белков S100 именно S100A9 сильнее всех связывается с RAGE при физиологических уровнях Ca^{2+} и Zn^{2+} (Björk et al., 2009). Эти исследования также показали, что S100A9 взаимодействует с toll-подобным рецептором 4 (TLR4). Как и взаимодействие S100A9-RAGE, взаимодействие S100A9-TLR4 весьма строго зависит от наличия физиологических уровней и Ca^{2+} , и Zn^{2+} . Другим рецептором S100A9, который может иметь значение при раке, является белок EMMPRIN (CD147), который экспрессируется в различных типах клеток, причем было показано, что взаимодействие S100A9-EMMPRIN участвует в метастазировании меланомы (Hibino et al., 2013).

Белки S100A8 и S100A9 были описаны преимущественно как цитоплазматические белки, которые секретируются из миелоидных клеток при активации. Обычно считается, что основные биологические функции, имеющие отношение к воспалению, требуют высвобождения белков S100 во внеклеточное пространство. В этой модели внеклеточный S100A9 будет связываться, например, с провоспалительными рецепторами RAGE и TLR4 и вызывать воспалительные реакции. Это подтверждается исследованиями, показывающими, что S100A8/A9 индуцирует выработку TNF α в моноцитах периферической крови человека через TLR4 (Vogl et al., 2007). Кроме того, S100A9 в комплексе с S100A8 проявляет способствующую росту активность непосредственно на опухолевых клетках через сигнализацию RAGE (Ghavami et al., 2008). S100A9 также существует в мембрано-связанной форме на моноцитах (Bhardwaj et al., 1992).

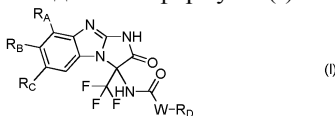
Связанный с мембраной S100A9 открывает возможность для межклеточной сигнализации или клетка-ECM с участием S100A9.

Собранные данные свидетельствуют, что S100A9 играет важную роль в воспалении, раковом росте, раковых метастазах и в их взаимосвязях. Новые соединения, ингибирующие активность S100A9 в этих процессах и тем самым нарушающие микроокружение опухолей, должны быть привлекательными для лечения различных типов рака.

Помимо рака, воспаления и аутоиммунитета, S100A9 имеет тесные связи с нейродегенеративными заболеваниями. S100A9 подвергается повышающей регуляции в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера (AD) и на моделях болезни у мышей (Shepherd et al., 2006; Ha et al., 2010). Кроме того, нокаут или делеция S100A9 на моделях AD у мышей подавляет снижение когнитивной способности и количество бляшек в мозге (Ha et al., 2010; Chang et al., 2012). Также очевидна роль для RAGE при AD, так как ингибирование RAGE ослабляет заболевание на модели AD у мышей (Deane et al., 2013). Ингибирование S100A9 и его взаимодействий представляет собой новый перспективный подход для терапевтического вмешательства при AD и других нейродегенеративных заболеваниях.

Сущность изобретения

В первом аспекте предусмотрены соединения формулы (I)



либо их фармацевтически приемлемые соли, где:

R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена, циано, R_1O , C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , $R_2C(O)$, R_3S , $R_4S(O)_2$, $R_5OC(O)$, $(R_6ON)C(R_7)$, $R_8R_9NC(O)$, $R_{10}R_{11}N$, $R_{12}S(O)_2NR_{13}$, $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} , и 5- или 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} , или же

один из R_A и R_C вместе с R_B образует бирадикал $-(CH_2)_m-$, где m - целое число от 3 до 5, а другой из R_A и R_C выбран из H, галогена, циано, R_1O , C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , $R_2C(O)$, R_3S , $R_4S(O)_2$, $R_5OC(O)$, $(R_6ON)C(R_7)$, $R_8R_9NC(O)$, $R_{10}R_{11}N$, $R_{12}S(O)_2NR_{13}$, $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} , и 5- или 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} ;

каждый R_{16} выбран независимо из галогена, циано, нитро, $R_{17}O$, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, $R_{18}C(O)$, $R_{19}S$, $R_{20}S(O)_2$, $R_{21}OC(O)$, $(R_{22}ON)C(R_{23})$, $R_{24}R_{25}NC(O)$, $R_{26}R_{27}N$, $R_{28}S(O)_2NR_{29}$ и $R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$;

каждый из R_1 - R_{31} выбран независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

W означает прямую связь либо X_1 - X_2 - X_3 ;

X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$;

X_2 означает O или отсутствует;

X_3 означает прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$;

R_{32} выбран из H и C_1 - C_4 -алкила;

R_D означает C_1 - C_6 -алкил или циклическую группировку, выбранную из фенила, 4-6-членного гетероцикла и C_4 - C_6 -циклоалкила, причем данная циклическая группировка необязательно замещена одним или несколькими R_{33} ;

каждый R_{33} выбран независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероцикла, $R_{34}O$, $R_{35}OC(O)$, $R_{36}S(O)_2$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$, $R_{40}R_{41}N(CO)$; или же

два R_{33} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут образовывать 4-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в кольце;

R_{34} выбран независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{42}O$;

каждый из R_{35} - R_{36} выбран независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R_{37} выбран независимо из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{43}O$;

R_{38} и R_{39} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$, или же

R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом;

R_{40} и R_{41} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$, или же

R₄₀ и R₄₁ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C₁-C₆-алкилом;

R₄₄ и R₄₅ выбраны независимо из H, C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила или же R₄₄ и R₄₅ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C₁-C₆-алкилом;

R₄₇ и R₄₈ выбраны независимо из H, C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила или же R₄₇ и R₄₈ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C₁-C₆-алкилом;

R₄₂, R₄₃, R₄₆ и R₄₉ выбраны независимо из H, C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила;
а любой алкил необязательно замещен одним или несколькими F.

Соединения формулы (I), как определено выше, применимы в качестве ингибиторов взаимодействия между S100A9 и такими партнерами по взаимодействию, как RAGE, TLR4 и EMMPRIN. Так, в соответствии с другим аспектом, соединения формулы (I), как определено выше, предназначаются для применения в качестве ингибиторов взаимодействия S100A9 и его партнеров по взаимодействию и для применения при лечении заболеваний, связанных с функциями S100A9, например, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и рака.

В соответствии с одним аспектом, соединения формулы (I) предназначаются для применения в терапии, например, для лечения воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и рака.

В соответствии с другим аспектом предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. Фармацевтические композиции по изобретению применимы для лечения заболеваний из числа воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и рака.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 схематически представлен анализ ингибирования взаимодействия между биотинилированным S100A9 человека и RAGE-Fc человека с помощью связывающейся с S100A9 небольшой молекулы.

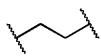
На фиг. 2 представлен график, показывающий конкурентное связывание соединения из примера 13 (ABR 238219) с S100A9 в присутствии (A) RAGE и (B) TLR4. При анализе вводили S100A9 (2 мин, 30 мкл/мин) при ~1,3 мкг/мл через связанный по аминокгруппе RAGE/Fc (плотность ~4200 резонансных единиц) или TLR4 (плотность ~2900 резонансных единиц) человека ±0,391-200 мкМ ABR-238219. Ответ (ось Y), выраженный в % S100A9, связавшегося с (A) RAGE или (B) TLR4, наносили на график зависимости от концентрации конкурента и выполняли аппроксимацию по сигмоидальной модели доза-ответ. Буфер для анализа - 10 мМ HEPES, 0,15 М NaCl, pH 7,4 (буфер HBS), содержащий 0,005% об. детергента P20, 1 мМ Ca²⁺ и 20 мкМ Zn²⁺. После каждого цикла проводили регенерацию промывкой 30 мкл 3 мМ EDTA в буфере HBS.

На фиг. 3 представлен график, показывающий рост опухолей по данным серийных измерений штангенциркулем. Мышам инокулировали опухолевые клетки подкожно и на следующий день начинали обработку соединением из примера 118(a) (ABR 239071). Препарат (30 мг/кг) вводили перорально каждый день. (A) Рост опухолей измеряли по серийным измерениям штангенциркулем; и (B) гистограмма, показывающая вес опухолей в конечной точке (день 16). Отличия в росте и весе опухолей между опытными группами оценивали статистически по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни, *p<0,05. Планки погрешностей означают SEM.

Осуществление изобретения

Ниже представлены определения некоторых из используемых здесь терминов. Их перечень не является всеобъемлющим и следует отметить, что любые из используемых здесь терминов и выражений должны иметь свое обычное значение, если не указано иначе или не следует четко из контекста. Так, например, термин алкил, сам по себе или в составе радикала, означает прямой или разветвленный алкил общей формулы C_nH_{2n+1}.

Термин алкенил относится к бирадикалам формулы -(C_nH_{2n})-. Например, C₂-алкенил представляет собой радикал формулы -CH₂CH₂-, то есть



Термин C₁-C₆-алкил включает любые алкильные группы, содержащие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.


Термин C₁-C₄-алкил включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил-и трет-бутил.

Термин C₁-C₃-алкил включает метил, этил, н-пропил и изопропил.

Термин циклоалкил относится к циклическим алкильным радикалам общей формулы C_nH_{2n-1}.


Термин циклоалкенил относится к циклическим алкенильным радикалам общей формулы C_nH_{2n-3} .


Термин C_3 - C_6 -циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Термин фенил относится к радикалу C_6H_5 формулы .


Термин гетероцикл относится к насыщенным или ненасыщенным и ароматическим или неароматическим циклическим группировкам, содержащим по меньшей мере один гетероатом в кольце.


Термин гетероарил относится к ароматическим гетероциклам, например, пиридилу (также именуется как пиридинил), тетразолилу, фурилу или пиримидинилу.

Термин пиридил относится к радикалу C_5NH_5 формулы , включая 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил.

Термин пиримидинил относится к радикалу $C_4N_2H_4$ формулы , включая 2-пиримидинил, 4-пиримидинил и 5-пиримидинил.

Термин тиазолил относится к 1,2-тиазолилу и 1,3-тиазолилу.


Термин 1,2-тиазолил относится к радикалу формулы , включая 1,2-тиазол-3-ил, 1,2-тиазол-4-ил и 1,2-тиазол-5-ил.


Термин 1,3-тиазолил относится к радикалу формулы , включая 1,3-тиазол-2-ил, 1,3-тиазол-4-ил и 1,3-тиазол-5-ил.


Термин галоген относится к F, Cl, Br и I, предпочтительно F, Cl и Br.


Термин гидроксид относится к радикалу формулы -OH.

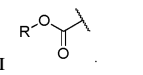
Термин алкокси относится к радикалу формулы RO, где R означает алкил.


Термин RO относится к радикалу формулы .


Термин циано относится к радикалу формулы C=N (то есть -CN). Термин RC(O) относится к группировке формулы .

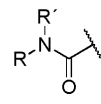
Радикал RS означает радикал формулы .


Термин $RS(O)_2$ относится к радикалу формулы .

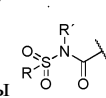
Термин ROC(O) относится к радикалу формулы .

Термин (RON)C(R') относится к радикалу формулы .

Термин $RR'N$ относится к радикалу формулы .

Термин $RR'NC(O)$ относится к радикалу формулы .

Термин $RS(O)_2NR'$ относится к радикалу формулы .

Термин $RS(O)_2NR'C(O)$ относится к радикалу формулы .

"Необязательный" или "необязательно" означает то, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может, но необязательно будет иметь место, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место и случаи, когда оно не имеет места.

"Фармацевтически приемлемые" означает такие, что применимы при получении фармацевтической композиции, то есть в общем безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни в биологическом, ни в ином смысле, и включают такие, что приемлемы как для ветеринарного, так и для фармацевтического применения на людях. Термин фармацевтически приемлемая соль соединения относится к солям, которые фармацевтически приемлемы, как определено здесь, и обладают требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Фармацевтически приемлемые соли включают соли с кислотами, образованные с неорганическими кислотами, например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой; или образованные с органиче-

скими кислотами, например, уксусной кислотой, бензолсульфоновой кислотой, бензойной кислотой, камфорсульфоновой кислотой, лимонной кислотой, этансульфоновой кислотой, фумаровой кислотой, глюкогопеновой кислотой, глюконовой кислотой, глутаминовой кислотой, гликолевой кислотой, гидроксинафтовой кислотой, 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой, молочной кислотой, малеиновой кислотой, яблочной кислотой, малоновой кислотой, миндальной кислотой, метансульфоновой кислотой, муконовой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, пропионовой кислотой, салициловой кислотой, янтарной кислотой, винной кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, триметилуксусной кислотой; или же соли, образованные при замене протона кислоты в исходном соединении либо ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; либо координационной связью с органическим или неорганическим основанием. Приемлемые органические основания включают, например, диэтаноламин, этаноламин, N-метилглюкамин, триэтаноламин и трометамин. Приемлемые неорганические основания включают, например, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия.

Всякий раз, когда в химической структуре присутствует хиральный атом углерода, предполагается, что эта структура охватывает все стереоизомеры, связанные с данным хиральным атомом углерода, если не указано иначе. По системе обозначений Cahn-Ingold-Prelog RS, любой асимметрический атом углерода может находиться в (R)- или (S)-конфигурации, а соединение может присутствовать в виде смеси своих стереоизомеров, например, рацемической смеси, или же в виде лишь одного стереоизомера.

Некоторые из соединений по изобретению могут существовать в таутомерных формах. Предполагается, что любые такие таутомеры входят в рамки изобретения.

Кроме того, у соединений формулы (I), как определено здесь, любой атом водорода может быть заменен дейтерием (^2H), причем любые такие дейтерированные соединения формулы (I), содержащие один или несколько атомов дейтерия вместо соответствующего числа атомов водорода, считаются входящими в рамки изобретения.

"Терапевтически эффективное количество" означает такое количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" колеблется в зависимости от соединения, подлежащего лечению заболевания, тяжести заболевания, возраста и состояния здоровья субъекта, способа и формы введения, мнения лечащего врача или ветеринара и т.д.

В настоящем изобретении термины "лечение" или "лечить" обозначают способ получения положительных или желательных результатов, в том числе клинических результатов. Положительные или желательные клинические результаты могут включать в себя, без ограничения, смягчение или облегчение одного или нескольких симптомов или условий, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (то есть отсутствие ухудшения) заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение заболевания и ремиссию (частичную либо полную), которая выявляется или не выявляется. Термин также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью без лечения.

Термин вскармливающие относится к людям или любым другим животным-млекопитающим, например, приматам. Примерами таких животных являются обезьяны, коровы, овцы, лошади, свиньи, собаки, кошки, кролики, мыши, крысы и т.д. Предпочтительно, млекопитающим является человек.

Термин рак относится к любому злокачественному росту или любым опухолям, вызванным аномальным и неконтролируемым делением клеток; он может распространяться в другие части организма через лимфатическую систему или кровоток и включает как твердые опухоли, так и кровеносные опухоли. Типичными раковыми заболеваниями являются аденокарцинома, связанные со СПИДом раковые заболевания, связанная со СПИДом лимфома, анальный рак, аноректальный рак, рак аппендикса, детская мозжечковая астроцитома, детская церебральная астроцитома, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак внепеченочных желчных протоков, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей и суставов, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, опухоли головного мозга, глиома ствола мозга, мозжечковая астроцитома, церебральная астроцитома/злокачественная глиома, эпендимомы, медуллобластома, глиома зрительных путей и гипоталамуса, рак молочной железы, бронхиальная аденома/карциноиды, рак нервной системы, лимфома нервной системы, рак центральной нервной системы, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хроническая лимфоцитарная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия, хронические миелолифферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, кожная Т-клеточная лимфома, лимфоидные неоплазмы, грибовидный микоз, синдром Сезари, рак эндометрия, рак пищевода, опухоли внечерепных зародышевых клеток, опухоли внегонадных зародышевых клеток, рак глаз, ретинобластома, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечные карциноидные опухоли, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), опухоли зародышевых клеток, опухоли зародышевых клеток яичников, гестационная трофобластическая глиома, рак головы и шеи, печеночно-клеточный рак, лимфома Ходжкина, подглоточный рак, глазной рак, саркома Капоши, рак почек, рак гортани, острая лимфобластная лейкемия, острая миелогенная лейкемия, волосково-клеточная лейкемия, рак губ и ротовой полости, рак легких, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, неходжкинская

лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы, макроглобулинемия Вальденстрёма, внутриглазная меланома, карцинома клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак языка, синдром множественной эндокринной неоплазии, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолипролиферативные заболевания, рак носоглотки, нейробластома, ротовой рак, рак ротовой полости, рак ротоглотки, рак яичников, эпителиальный рак яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности, рак поджелудочной железы, рак островковых клеток поджелудочной железы, рак придаточных пазух носа и носовой полости, паратиреоидный рак, рак полового члена, феохромоцитомы, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли гипофиза, плазмацитома/множественная миелома, плеврорегочная бластома, рак простаты, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, семейство опухолей типа саркомы Юинга, саркома мягких тканей, рак матки, саркома матки, рак кожи (не меланома), рак кожи (меланома), рак тонкой кишки, плоскоклеточная карцинома, рак яичек, рак горла, тимомы и карциномы тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточников и других мочеполовых органов, гестационные трофобластические опухоли, рак мочеиспускательного канала, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

Термин аутоиммунное заболевание (или аутоиммунная болезнь) относится к таким нарушениям, которые возникают при неуместной иммунной реакции организма на вещества и ткани, обычно присутствующие в организме (аутоиммунитет). Такие реакции могут ограничиваться определенными органами или затрагивать определенную ткань в разных местах. Типичными аутоиммунными заболеваниями являются острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), болезнь Аддисона, агаммаглобулинемия, очаговая алопеция, амиотрофический боковой склероз, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, антисинтеазный синдром, атопическая аллергия, атопический дерматит, аутоиммунная апластическая анемия, аутоиммунная кардиомиопатия, аутоиммунная энтеропатия, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунная болезнь внутреннего уха, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунная периферическая невропатия, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный полиэндокринный синдром, аутоиммунный прогестероновый дерматит, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная крапивница, аутоиммунный увеит, болезнь Бало/концентрический склероз Бало, болезнь Бехчета, болезнь Бергера, энцефалит Bickerstaff, синдром Блау, буллезный пемфигоид, болезнь Каслмана, целиакия, болезнь Чагаса, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром Хурга-Штрауса, рубцовый пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодовых агглютининов, недостаточность компонента 2 комплемента, контактный дерматит, краниальный артериит, синдром CREST, болезнь Крона (один из двух типов идиопатической воспалительной болезни кишечника "IBD"), синдром Кушинга, кожный лейкоцитокластический васкулит, болезнь Дего, болезнь Деркума, герпетический дерматит, дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, диффузный кожный системный склероз, синдром Дресслера, медикаментозная волчанка, дискоидная красная волчанка, экзема, эндометриоз, связанный с энтезитом артрит, эозинофильный фасцит, эозинофильный гастроэнтерит, приобретенный буллезный эпидермолиз, узловатая эритема, неонатальный эритроblastоз, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, синдром Эванса, прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, фиброзирующий альвеолит (или идиопатический фиброз легких), гастрит, желудочно-кишечный пемфигоид, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), энцефалопатия Хашимото, тиреоидит Хашимото, пурпура Шёнлейна-Геноха, герпес беременных (иначе гестационная пузырчатка), гнойный гидраденит, синдром Хьюза-Стовина, гипогаммаглобулинемия, идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, идиопатический фиброз легких, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, IgA-нефропатия, миозит с тельцами включений, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, интерстициальный цистит, ювенильный идиопатический артрит (иначе ювенильный ревматоидный артрит), болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, лишай склероатрофический, линейная IgA-болезнь (LAD), волчаночный гепатит (иначе аутоиммунный гепатит), красная волчанка, синдром Маджид, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани, локализованная склеродермия, болезнь Муха-Хаберманн (иначе острый лихеноидный и вариолиформный питириаз), рассеянный склероз, миастения gravis, миозит, нарколепсия, оптиконевромиелит (иначе болезнь Девика), нейромитотония, глазной рубцовый пемфигоид, синдром опсоклонии и миоклонии, тиреоидит Орда, палиндромный ревматизм, PANDAS (педиатрические аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококком), паранеопластическая дегенерация мозжечка, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), синдром Парри-Ромберга, синдром Персейджа-Тернера, промежуточный увеит, пузырчатка обыкновенная, пернициозная анемия, перивенозный энцефаломиелит, синдром POEMS, узелковый полиартериит, ревматическая полимиалгия, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, прогрессирующая воспалительная невропатия, псориаз, псориаформный артрит, гангренозная пиодермия, истинная эритроцитарная аплазия, энцефалит Расмуссена, болезнь Рейно, рецидивирующий полихондрит, синдром Рейтера, синдром беспокойных ног, ретроперитонеальный фиброз, ревматоидный артрит, ревматизм,

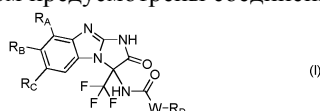
саркоидоз, шизофрения, синдром Шмидта - другая форма APS, синдром Шницлера, склерит, склеродермия, сывороточная болезнь, синдром Шёгрена, спондилоартропатия, синдром мышечной скованности, подострый бактериальный эндокардит (SBE), синдром Сусака, синдром Свита, симпатическая офтальмия, системная красная волчанка, артериит Такаясу, височный артериит (иначе гигантоклеточный артериит), тромбоцитопения, синдром Tolosa-Hunt, поперечный миелит, язвенный колит (один из двух типов идиопатической воспалительной болезни кишечника "IBD"), недифференцированное заболевание соединительной ткани, отличающееся от смешанного заболевания соединительной ткани, недифференцированная спондилоартропатия, крапивный васкулит, васкулит, витилиго и гранулематоз Вегенера.

Термин воспалительное заболевание (или воспалительная болезнь) относится к патологическим состояниям, связанным с воспалением, как правило, вызванным инфильтрацией лейкоцитов. Воспалительное заболевание может быть острым или хроническим. Типичными воспалительными заболеваниями являются воспалительные заболевания кожи, в том числе, без ограничения, псориаз и атопический дерматит, системная склеродермия и склероз, реакции, связанные с воспалительной болезнью кишечника (IBD) (как-то болезнь Крона и язвенный колит), нарушения при ишемии-реперфузии, в том числе повреждение тканей при хирургической реперфузии, ишемические болезни сердца, такие как инфаркт миокарда, остановка сердца, реперфузия после операции на сердце и сужение после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, инсульт и аневризмы брюшной аорты, отек головного мозга вследствие инсульта, черепно-мозговые травмы, гиповолемический шок, асфиксия, респираторный дистресс-синдром у взрослых, острая легочная травма, болезнь Бехчета, дерматомиозит; полимиозит; рассеянный склероз (MS); дерматит; менингит; энцефалит; увеит, остеоартрит, волчаночный нефрит, такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит (RA), синдром Шёгрена, васкулит, заболевания с диапедозом лейкоцитов, воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), синдром полиорганной недостаточности вследствие септицемии или травмы, алкогольный гепатит, бактериальная пневмония, обусловленные комплексом антиген-антитело заболевания, в том числе гломерулонефрит, сепсис, саркоидоз, иммунопатологические реакции на трансплантацию тканей или органов, воспаление легких, в том числе плеврит, альвеолит, васкулит, пневмония, хронический бронхит, бронхоэктаз, диффузный панбронхолит, аллергический пневмонит, идиопатический фиброз легких (IPF) и кистозный фиброз и др.

Термин нейродегенеративные заболевания (или нейродегенеративные болезни) относится к заболеваниям, связанным с прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов, затрагивающей структуру или функцию головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы. Типичными нейродегенеративными заболеваниями являются митохондриальные энцефаломиопатии и синдромы нарушения кишечной моторики, синдромы атаксии, в том числе атаксия Фридрейха и спинномозжечковая атаксия (SCA), травмы спинного мозга, семейный и спорадический боковой амиотрофический склероз (FALS и ALS, соответственно), семейная и спорадическая болезнь Паркинсона, семейная и спорадическая болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, оливопонтocerebellарная атрофия, мульти-системная атрофия, прогрессирующий супрануклеарный парез, деменция с тельцами Леви и синуклеинопатии, синдром Дауна, кортикодентатонигральная дегенерация, прогрессирующая семейная миоклоническая эпилепсия, стриатонигральная дегенерация, торсионная дистония, наследственный тремор, синдром Жилля де ла Туретта и болезнь Галлервордена-Шпатца.

Термин наполнитель относится к фармацевтически приемлемым химическим веществам, которые известны рядовым специалистам в области фармации и способствуют введению лекарственных средств. Это соединения, которые применимы при получении фармацевтических композиций, как правило, безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни в биологическом, ни в ином смысле, и включают наполнители, которые приемлемы для ветеринарного применения, равно как для фармацевтического применения на людях. Типичными наполнителями являются связующие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, разрыхлители, антиадгезивные и смазывающие вещества.

В соответствии с первым аспектом предусмотрены соединения формулы (I)



как определено выше, либо их фармацевтически приемлемые соли.

У соединений формулы (I) группировки R_A , R_B и R_C выбраны независимо друг от друга из H, галогена, циано, R_1O , C_1-C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , C_3-C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , $R_2C(O)$, R_3S , $R_4S(O)_2$, $R_5OC(O)$, $(R_6ON)C(R_7)$, $R_8R_9NC(O)$, $R_{10}R_{11}N$, $R_{12}S(O)_2NR_{13}$, $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} , и 5- или 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} ; или же один из R_A и R_C вместе с R_B образует бирадикал $-(CH_2)_m-$, где m - целое число от 3 до 5, а другой из R_A и R_C выбран из H, галогена, циано, R_1O , C_1-C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , C_3-C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , $R_2C(O)$, R_3S , $R_4S(O)_2$, $R_5OC(O)$, $(R_6ON)C(R_7)$, $R_8R_9NC(O)$, $R_{10}R_{11}N$, $R_{12}S(O)_2NR_{13}$, $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, фенила, необязательно замещенного одной или несколькими

одной или несколькими группировками R_{16} .

В некоторых воплощениях, если один из R_A , R_B и R_C означает фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то другие два из R_A , R_B и R_C будут, как определено выше, но не будут означать фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} .

Например, в некоторых воплощениях, если один из R_A , R_B и R_C означает фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то другие два из R_A , R_B и R_C выбраны из H, галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и $R_2C(O)$ или же из H, галогена, C_1 - C_6 -алкила и $R_2C(O)$, например, из H, F, Cl и C_1 - C_3 -алкила; либо из H, F и метила; например, оба означают H или F либо оба означают H.

В некоторых воплощениях R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, R_1O , $R_2C(O)$, R_3S и $R_4S(O)_2$; или же один из R_A и R_C вместе с R_B образует бирадикал $-(CH_2)_m-$, где m - целое число от 3 до 5, а другой из R_A и R_C выбран из H, галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, R_1O , $R_2C(O)$, R_3S и $R_4S(O)_2$.

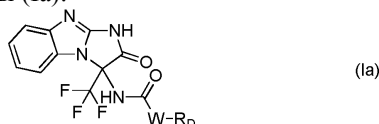
Когда какой-нибудь из R_A , R_B и R_C выбран из галогена, то более предпочтительно он может быть выбран из F, Cl или Br либо из F и Cl, в частности Cl.

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C выбран из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , и C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , то более предпочтительно он может быть выбран из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , например, из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного R_1O , или C_1 - C_3 -алкила, необязательно замещенного R_1O , в частности это метил, необязательно замещенный R_1O .

В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C выбран из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , и C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , то более предпочтительно он выбран из C_1 - C_6 -алкила либо из C_1 - C_4 -алкила или C_1 - C_3 -алкила, в частности это метил.

В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , то более предпочтительно он выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила либо из C_3 - C_5 -циклоалкила или из C_3 - C_4 -циклоалкила, например это циклопропил.

В некоторых воплощениях R_A , R_B и R_C все представлены H, то есть соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



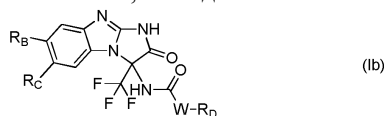
где W и R_D такие, как определено выше.

В некоторых других воплощениях по меньшей мере один из R_A , R_B и R_C отличается от H.

В некоторых воплощениях R_A такой, как определено выше, но отличается от H; или же R_B такой, как определено выше, но отличается от H.

В некоторых воплощениях два из R_A , R_B и R_C отличаются от H, то есть R_A и R_B отличаются от H, либо R_A и R_C отличаются от H, либо R_B и R_C отличаются от H.

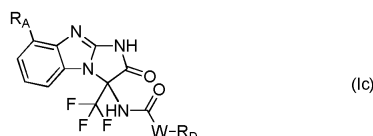
В некоторых воплощениях R_A означает H, и соединение может быть представлено формулой (Ib)



где R_B , R_C , W и R_D такие, как определено выше, например R_B и R_C такие, как определено выше, но ни R_B , ни R_C не означает H.

В некоторых других воплощениях R_A отличается от H. В некоторых воплощениях R_A и R_B отличаются от H, а R_C означает H. В некоторых других воплощениях R_A и R_C отличаются от H, а R_B означает H.

В некоторых воплощениях R_A отличается от H, а R_B и R_C оба означают H, то есть соединение может быть представлено формулой (Ic)



где R_A , W и R_D такие, как определено выше.

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает R_1O , C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный R_1O , или C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный R_1O , то группировка R_1 выбрана из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, например, из H, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H, C_1 - C_3 -алкила и цикло-

пропила. В некоторых воплощениях группировка R_1 выбрана из Н и C_1 - C_6 -алкила, например, из Н и C_1 - C_4 -алкила либо из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 , в частности, это Н.

В некоторых воплощениях группировка R_1 такая, как определено выше, но не Н; например, R_1 означает CH_3 .

В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C выбран из R_1O , C_1 - C_6 -алкила, обязательно замещенного R_1O , и C_3 - C_6 -циклоалкила, обязательно замещенного R_1O , то более предпочтительно он может быть выбран из R_1O и C_1 - C_6 -алкила, обязательно замещенного R_1O , например, из R_1O и C_1 - C_3 -алкила, обязательно замещенного R_1O , или из R_1O и C_1 - C_2 -алкила, обязательно замещенного R_1O , например, он может быть выбран из R_1O , R_1OCH_2 и $R_1OCH(CH_3)$, в частности R_1O .

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает $R_2C(O)$, то R_2 означает Н, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_2 выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_2 выбран из Н и C_1 - C_6 -алкила, например, из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н, CH_3 и $(CH_3)_2CH$, в частности CH_3 . В некоторых воплощениях группировка R_2 такая, как определено выше, но не Н.

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает R_3S , то R_3 означает Н, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_3 выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_3 выбран из Н и C_1 - C_6 -алкила, например, из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 , в частности CH_3 . В некоторых воплощениях группировка R_3 такая, как определено выше, но не Н.

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает R_4SO_2 , то R_4 означает Н, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_4 выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_4 выбран из Н и C_1 - C_6 -алкила, например, из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 , в частности CH_3 . В некоторых воплощениях группировка R_4 такая, как определено выше, но не Н.

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает $R_5OC(O)$, то R_5 означает Н, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_5 выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_5 выбран из Н и C_1 - C_6 -алкила, например из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 , в частности CH_3 .

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает $(R_6ON)C(R_7)$, то R_6 означает Н, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_6 выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_6 выбран из Н и C_1 - C_6 -алкила, например из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 , в частности Н. R_7 означает Н, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_7 выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_7 выбран из Н и C_1 - C_6 -алкила, например из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 , в частности CH_3 . В некоторых воплощениях группировка R_7 такая, как определено выше, но не Н. В некоторых воплощениях R_6 означает Н, а R_7 такой, как определено выше, но отличается от Н, например, R_7 означает CH_3 .

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает $R_8R_9NC(O)$ или $R_{10}R_{11}N$, то каждый из R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} выбран независимо из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, например, из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает $R_8R_9NC(O)$ или $R_{10}R_{11}N$, то каждый из R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} выбран независимо из Н и C_1 - C_6 -алкила, например, из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 .

Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает $R_{12}S(O)_2NR_{13}$ или $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, то каждый из R_{12} , R_{13} , R_{14} и R_{15} выбран независимо из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, например, из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из Н, C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает $R_{12}S(O)_2NR_{13}$ или $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, то каждый из R_{12} , R_{13} , R_{14} и R_{15} выбран независимо из Н и C_1 - C_6 -алкила, например, из Н и C_1 - C_4 -алкила или же из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то из Н и CH_3 . В некоторых воплощениях R_{12} такой, как определено выше, но не Н, а R_{13} означает Н. В некоторых воплощениях R_{14} такой, как определено выше, но не Н, а R_{15} означает Н. В некоторых воплощениях R_{12} и R_{14} такие, как определено выше, но не Н, а R_{13} и R_{15} оба означают Н.

В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает фенил, обязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, обязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то данный фенил или гетероцикл замещен 0, 1, 2 или 3 группировками R_{16} , например, 0, 1 или 2 группировками R_{16} либо 0 или 1 группировкой R_{16} , например, 1 группировкой R_{16} .

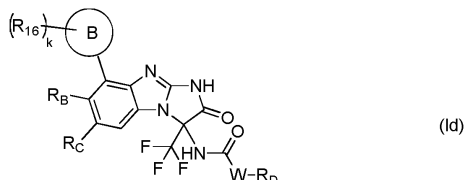
В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает фенил, обязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, обязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то более предпочтительно это фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группировками R_{16} либо 0, 1 или 2 группировками R_{16} .

В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает фенил, обязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, обязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то более предпочтительно это 5- или 6-членный

гетероцикл, замещенный 0, 1, 2 или 3 группировками R_{16} или же 0, 1 или 2 группировками R_{16} .

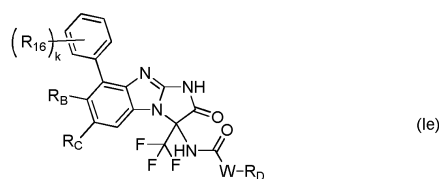
В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает фенил, замещенный одной группировкой R_{16} , то данная группировка у данного фенильного кольца находится в пара-положении.

В некоторых воплощениях R_A означает фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} . В некоторых из этих воплощений соединения формулы (I) могут быть представлены формулой (Id)



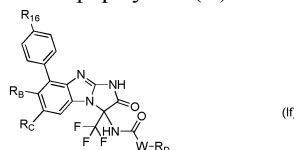
где кольцо B означает фенил либо 5- или 6-членный гетероцикл, k - целое число от 0 до 3, а R_{16} , R_B , R_C , W и R_D такие, как определено выше.

В некоторых воплощениях кольцо B означает фенил, а соединения формулы (Ic) могут быть представлены формулой (Ie)



где k, R_{16} , R_B , R_C , W и R_D такие, как определено выше.

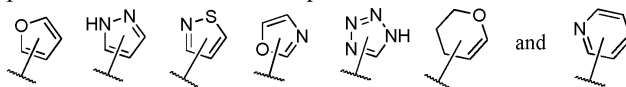
В некоторых воплощениях соединений формулы (Ie) k равно 1, а R_{16} находится в пара-положении, то есть соединения могут быть представлены формулой (If)



где R_{16} , R_B , R_C , W и R_D такие, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ic), (Id), (Ie) и (If), R_B и R_C оба означают H.

В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то данный гетероцикл является 5-членным. В некоторых воплощениях, когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то данный гетероцикл является 6-членным. Любой 5- или 6-членный гетероцикл содержит 1 или несколько гетероатомов в кольце, например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома. В некоторых воплощениях гетероцикл является ароматическим. В некоторых других воплощениях гетероцикл является неароматическим и насыщенным или ненасыщенным, например, гетероцикл является неароматическим и мононенасыщенным. Например, гетероцикл может быть выбран из



Когда какой-либо из R_A , R_B и R_C означает фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , то каждая группировка R_{16} выбрана независимо из галогена, циано, нитро, $R_{17}O$, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, $R_{18}C(O)$, $R_{19}S$, $R_{20}S(O)_2$, $R_{21}OC(O)$, $(R_{22}ON)C(R_{23})$, $R_{24}R_{25}NC(O)$, $R_{26}R_{27}N$, $R_{28}S(O)_2NR_{29}$ и $R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$.

В некоторых воплощениях каждый R_{16} выбран независимо из галогена, циано, нитро, $R_{17}O$, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, $R_{19}S$, $R_{20}S(O)_2$, $R_{21}OC(O)$ и $R_{26}R_{27}N$.

В некоторых воплощениях каждый R_{16} выбран независимо из $R_{17}O$, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, и C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, в частности из $R_{17}O$.

Когда R_{16} означает C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{17}O$, то он, например, может означать C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{17}O$, например, C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный $R_{17}O$.

В некоторых воплощениях каждый R_{16} выбран независимо из F, Cl, циано, нитро, CH_3 , CF_3 , $(CH_3)_3C$, CH_3O , CH_3S , $CH_3S(O)_2$, $COOH$, NH_2 и $(CH_3)_2N$.

Когда какой-либо R_{16} означает $R_{17}O$, C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{17}O$, или C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный $R_{17}O$, то группировка R_{17} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{17} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{17} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например, из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности, это H .

В некоторых других воплощениях группировка R_{17} такая, как определено выше, но не H ; например R_{17} означает CH_3 .

Когда какой-либо R_{16} означает $R_{18}C(O)$, то группировка R_{18} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{18} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{18} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности это H . В некоторых других воплощениях группировка R_{18} такая, как определено выше, но не H ; например R_{18} означает CH_3 .

Когда какой-либо R_{16} означает $R_{19}S$, то группировка R_{19} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{19} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{19} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности, это H . В некоторых других воплощениях группировка R_{19} такая, как определено выше, но не H ; например, R_{19} означает CH_3 .

Когда какой-либо R_{16} означает $R_{20}S(O)_2$, то группировка R_{20} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{20} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{20} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например, из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности, это H . В некоторых других воплощениях группировка R_{20} такая, как определено выше, но не H ; например, R_{20} означает CH_3 .

Когда какой-либо R_{16} означает $R_{21}OC(O)$, то группировка R_{21} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{21} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{21} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например, из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности это H . В некоторых других воплощениях группировка R_{21} такая, как определено выше, но не H ; например R_{21} означает CH_3 .

Когда какой-либо R_{16} означает $(R_{22}ON)C(R_{23})$, то R_{22} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{22} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{22} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности это H . R_{23} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{23} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{23} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности это CH_3 . В некоторых воплощениях группировка R_{23} такая, как определено выше, но отличается от H ; например, R_{23} означает CH_3 .

Когда какой-либо R_{16} означает $R_{24}R_{25}NC(O)$ или $R_{26}R_{27}N$, то каждый из R_{24} , R_{25} , R_{26} и R_{27} выбран независимо из H , C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, например, из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях, когда какой-либо R_{16} означает $R_{24}R_{25}NC(O)$ или $R_{26}R_{27}N$, то каждый из R_{24} , R_{25} , R_{26} и R_{27} выбран независимо из H и C_1 - C_6 -алкила, например, из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 .

Когда какой-либо R_{16} означает $R_{28}S(O)_2NR_{29}$ или $R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$, то каждый из R_{28} , R_{29} , R_{30} и R_{31} выбран независимо из H , C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, например, из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях, когда какой-либо R_{16} означает $R_{28}S(O)_2NR_{29}$ или $R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$, то каждый из R_{28} , R_{29} , R_{30} и R_{31} выбран независимо из H и C_1 - C_6 -алкила, например, из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 . В некоторых воплощениях R_{28} и R_{30} такие, как определено выше, но не H , а R_{29} и R_{31} , оба, означают H .

Когда один из R_A и R_C вместе с R_B образует бирадикал $-(CH_2)_m-$, где m - целое число от 3 до 5, то, например, m равно 3 или 4, в частности 3, например, R_B и R_C вместе образуют бирадикал $-(CH_2)_3-$.

Например, в некоторых воплощениях соединений формулы (I) один из R_A , R_B и R_C означает H , а другие два выбраны независимо из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, R_1O , $R_2C(O)$, R_3S и $R_4S(O)_2$; или же, если они смежные, то в некоторых воплощениях другие два образуют бирадикал $-(CH_2)_m-$, где m - целое число от 3 до 5.

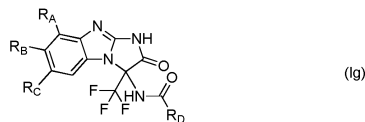
В некоторых воплощениях один из R_A , R_B и R_C означает H , а другие два выбраны из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и R_1O , например из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси, например из F , Cl , метила и метокси; или же из галогена и C_1 - C_3 -алкила, как-то F , Cl и метила.

В некоторых воплощениях один из R_A , R_B и R_C означает H , а другие два оба выбраны из галогена, например оба означают F или Cl или же оба означают Cl .

В других воплощениях те два из R_A , R_B и R_C , которые отличаются от H , оба выбраны из C_1 - C_3 -алкила и R_1O , например, оба выбраны из метила и метокси. В некоторых воплощениях те два из R_A , R_B и R_C , которые отличаются от H , идентичны друг другу, например, оба означают Cl или оба означают метил, или же оба означают R_1O , например, метокси.

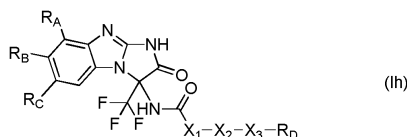
Например, в некоторых воплощениях соединений формулы (I), например, соединений формулы (Ib), R_B и R_C оба выбраны из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и R_1O . Например, R_B и R_C могут оба быть выбраны из галогена, например, R_B и R_C оба означают F или Cl либо R_B и R_C оба означают Cl. В других воплощениях R_B и R_C оба выбраны из C_1 - C_4 -алкила и R_1O , например, R_B и R_C оба выбраны из метила и метокси, например, оба означают метил. У соединений формулы (I), например формулы (Ib), R_B и R_C могут отличаться друг от друга или же могут быть идентичными.

У соединений формулы (I) соединительная группировка W представляет собой прямую связь или X_1 - X_2 - X_3 . В некоторых воплощениях W означает прямую связь, то есть соединение может быть представлено формулой (Ig)



где R_A , R_B , R_C и R_D такие, как определено выше.

В некоторых других воплощениях W означает X_1 - X_2 - X_3 , а соединение может быть представлено формулой (Ih)



где R_A , R_B , R_C , R_D , X_1 , X_2 и X_3 такие, как определено выше.

У соединений формулы (Ih)

X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$;

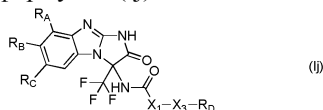
X_2 означает O или отсутствует и

X_3 означает прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$.

В некоторых воплощениях X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом, например X_1 означает C_1 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом.

В некоторых воплощениях X_1 означает C_1 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$. В некоторых воплощениях X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, например X_1 означает C_1 -алкилен (то есть CH_2).

Группировка X_2 означает O или отсутствует O. В некоторых воплощениях X_2 отсутствует, то есть соединения могут быть представлены формулой (Ij)



где R_A , R_B , R_C , R_D , X_1 и X_3 такие, как определено выше.

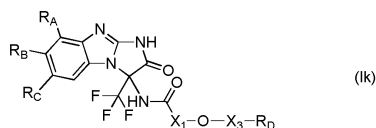
У соединений формулы (Ij) X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$, а X_3 означает прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$; например, X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$, а X_3 означает прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен, например, X_3 означает C_1 - C_2 -алкилен или же X_3 означает C_1 -алкилен.

В некоторых других воплощениях соединений формулы (Ij) X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$, а X_3 означает прямую связь или C_1 -алкилен.

В некоторых других воплощениях соединений формулы (Ij) X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$, а X_3 означает прямую связь.

В некоторых других воплощениях соединений формулы (Ij) X_1 означает C_1 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$, а X_3 означает прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$; например, X_1 означает C_1 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$, а X_3 означает прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен.

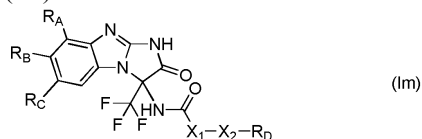
В некоторых других воплощениях X_2 означает O, то есть соединения могут быть представлены формулой (Ik)



где R_A , R_B , R_C , R_D , X_1 и X_3 такие, как определено выше.

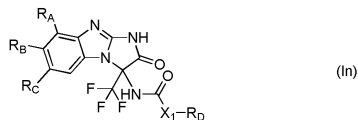
Группировка X_3 представляет собой прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$. В некоторых воплощениях X_3 означает прямую связь или C_1 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$. В некоторых воплощениях X_3 означает прямую связь или C_1 -алкилен. В некоторых воплощениях X_3 означает прямую связь, то есть соединения формулы (Ih) мо-

гут быть представлены формулой (Im)



где R_A , R_B , R_C , R_D , X_1 и X_2 такие, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Im) X_2 означает O. В некоторых других воплощениях соединений формулы (Im) X_2 отсутствует и тогда соединения могут быть представлены формулой (In)



где R_A , R_B , R_C , R_D и X_1 такие, как определено выше.

Когда X_1 или X_3 либо оба X_1 и X_3 замещены группировкой, выбранной из C_1 - C_4 -алкила или $R_{32}O$, то данная группировка более предпочтительно может быть выбрана из C_1 - C_3 -алкила и $R_{32}O$ или же из C_1 - C_2 -алкила и $R_{32}O$, в частности, из CH_3 и $R_{32}O$. В некоторых воплощениях данная группировка выбрана из C_1 - C_4 -алкила или C_1 - C_3 -алкила либо из C_1 - C_2 -алкила или CH_3 . В некоторых воплощениях ни X_1 , ни X_3 не являются замещенными. В некоторых воплощениях данная группировка представлена $R_{32}O$.

Группировка R_{32} выбрана из H и C_1 - C_4 -алкила. В некоторых воплощениях R_{32} выбран из H и C_1 - C_3 -алкила или же из H и C_1 - C_2 -алкила, в частности, из H и CH_3 , например, H. В некоторых других воплощениях R_{32} выбран из C_1 - C_4 -алкила, например C_1 - C_3 -алкила или C_1 - C_2 -алкила, в частности CH_3 .

В некоторых воплощениях W означает прямую связь, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, $CH(CH_3)$, $CH(CH_3)CH_2$, $CH(OH)$, $CH(OCH_3)$, $CH(CH_3)O$ или $CH(CH_3)OCH_2$; например, W означает прямую связь, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, $CH(CH_3)$, $CH(CH_3)CH_2$, $CH(OH)$ или $CH(OCH_3)$.

В некоторых воплощениях W означает прямую связь, CH_2 , CH_2CH_2 или $CH_2CH_2CH_2$, например, W означает CH_2CH_2 или $CH_2CH_2CH_2$, например, W означает CH_2CH_2 .

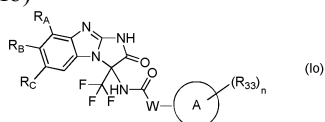
В некоторых воплощениях W означает прямую связь, CH_2 или CH_2CH_2 , например, W означает прямую связь или CH_2 , например, W означает CH_2 .

В некоторых других воплощениях W означает CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, $CH(CH_3)$, $CH(CH_3)CH_2$, $CH(OH)$, $CH(OCH_3)$, $CH(CH_3)O$ или $CH(CH_3)OCH_2$.

У соединений формулы (I) группировка R_D представляет собой C_1 - C_6 -алкил или циклическую группировку, выбранную из фенила, 4-6-членного гетероцикла, C_4 - C_6 -циклоалкила и C_5 - C_6 -циклоалкенила, причем данная циклическая группировка необязательно замещена одним или несколькими R_{33} ; например, группировка R_D представляет собой C_1 - C_6 -алкил или циклическую группировку, выбранную из фенила, 4-6-членного гетероцикла и C_4 - C_6 -циклоалкила, причем данная циклическая группировка необязательно замещена одним или несколькими R_{33} .

Когда R_D означает C_1 - C_6 -алкил, то, например, он может быть выбран из C_3 - C_6 -алкила или из C_3 - C_5 -алкила. В некоторых воплощениях, когда R_D означает C_1 - C_6 -алкил, то W означает прямую связь.

В некоторых воплощениях группировка R_D представляет собой циклическую группировку, выбранную из фенила, 4-6-членного гетероцикла, C_4 - C_6 -циклоалкила и C_5 - C_6 -циклоалкенила, например, из фенила, 4-6-членного гетероцикла и C_4 - C_6 -циклоалкила, причем данная циклическая группировка необязательно замещена одним или несколькими R_{33} . В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (Io)



где R_A , R_B , R_C , W и R_{33} такие, как определено выше, кольцо A означает фенил, 4-6-членный гетероцикл, C_4 - C_6 -циклоалкил или C_5 - C_6 -циклоалкенил, а n - целое число от 0 до 3.

У соединений формулы (Io) кольцо A замещено n группировками R_{33} , при этом n - целое число от 0 до 3. В некоторых воплощениях n - целое число от 0 до 2, например n равно 0, 1 или 2 либо n равно 1 или 2. В некоторых воплощениях n равно 0. А в других воплощениях n равно 1. В других воплощениях n равно 2 или 3, например, n равно 2.

У соединений формулы (Io) каждая группировка R_{33} выбрана независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероцикла, $R_{34}O$, $R_{35}OC(O)$, $R_{36}S(O)_2$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$, $R_{40}R_{41}N(CO)$; а когда n означает по меньшей мере 2, то два R_{33} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут образовывать 4-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в кольце, например, два R_{33} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, образуют бирадикал $-CH_2-L-CH_2-$, где L означает CH_2 , NH или O, например L означает NH.

В некоторых воплощениях каждая группировка R_{33} выбрана независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероцикла, $R_{34}O$, $R_{35}OC(O)$, $R_{36}S(O)_2$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$, $R_{40}R_{41}N(CO)$; например, каждая группировка R_{33} выбрана независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероцикла, $R_{34}O$, $R_{36}S(O)_2$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$ и $R_{40}R_{41}N(CO)$;

В некоторых других воплощениях, когда n равно 2 или 3, например, если n равно 2, то два R_{33} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут образовывать 4-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в кольце, например, два R_{33} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, образуют бирадикал $-CH_2-L-CH_2-$, где L означает CH_2 , NH или O , например, L означает NH .

Когда группировка R_{33} представлена галогеном, то данным галогеном может быть F , Cl или Br , в частности F или Cl .

Когда группировка R_{33} представлена C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенным $R_{34}O$, то данным C_1 - C_6 -алкилом предпочтительно может быть C_1 - C_4 -алкил, более предпочтительно C_1 - C_3 -алкил, например метил или этил.

В некоторых воплощениях, когда группировка R_{33} представлена C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенным $R_{34}O$, то она предпочтительно вообще не замещена $R_{34}O$, то есть данный R_{33} означает C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_3 -алкил, например метил или этил.

В некоторых воплощениях соединения формулы (Ia), когда группировка R_{33} представлена C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенным $R_{34}O$, то, например, это может быть группировка формулы $R_{34}O(CH_2)_p$, где p - целое число от 1 до 3, например p равно 1 или 2 или же p равно 1.

В группировке $R_{34}O$ - R_{34} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил; причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{42}O$. В некоторых воплощениях R_{34} означает H , C_1 - C_3 -алкил или C_3 - C_4 -циклоалкил, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{42}O$. В некоторых воплощениях R_{34} означает H или C_1 - C_6 -алкил, причем данный алкил необязательно замещен $R_{42}O$, например R_{34} означает H или C_1 - C_3 -алкил, причем данный алкил необязательно замещен $R_{42}O$. В некоторых воплощениях R_{34} означает H , CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3CH_2 или $CH_3OCH_2CH_2$.

В группировке $R_{35}OC(O)$ - R_{35} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{35} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и циклопропила. В некоторых воплощениях R_{35} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H и CH_3 , в частности CH_3 . В некоторых воплощениях группировка R_{35} такая, как определено выше, но не H .

В группировке $R_{36}S(O)_2$ - R_{36} означает H , C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{36} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_4 - C_6 -циклоалкила или же из H , C_1 - C_3 -алкила и цикlopентила. В некоторых воплощениях R_{36} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например, из H и C_1 - C_4 -алкила или же из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то из H , CH_3 и CH_3CH_2 . В некоторых воплощениях группировка R_{36} такая, как определено выше, но не H , например R_{36} означает метил, этил или цикlopентил.

В группировке $R_{37}C(O)$ - R_{37} выбран из C_1 - C_6 -алкила или C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{43}O$. В некоторых воплощениях R_{37} выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_4 - C_6 -циклоалкила или же из C_1 - C_4 -алкила и C_4 - C_5 -циклоалкила, например, из CH_3 , CF_3CH_2 , $(CH_3)_2CHCH_3$ или цикlopентила. В некоторых воплощениях R_{37} выбран из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{43}O$, и C_3 - C_6 -циклоалкила. Когда C_1 - C_6 -алкил замещен $R_{43}O$, то данным алкилом, например, может быть C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_3 -алкил, как-то метил.

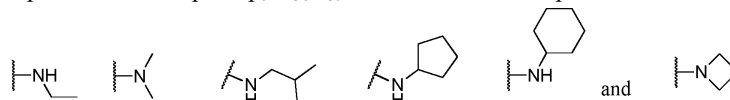
В группировке $R_{38}R_{39}N$ - R_{38} и R_{39} выбраны независимо из H , C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$, или же R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом, например, C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_2 -алкилом, например, CH_3 .

В некоторых воплощениях R_{38} и R_{39} выбраны независимо из H , C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$; например, R_{38} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; например, из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то H и CH_3 , а R_{39} выбран из H , C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$.

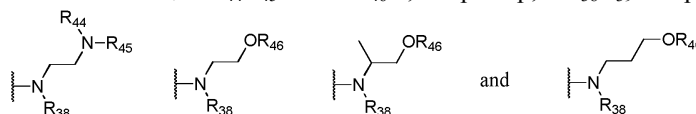
В некоторых воплощениях R_{38} выбран из H , C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; например, из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то H и CH_3 , например, H ; а R_{39} выбран из H , C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$; или же R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом, например, C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_2 -алкилом, например, метилом; например, R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов, или же R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, не содержащее

каких-либо других гетероатомов, как-то азетидинил.

В некоторых воплощениях R_{38} выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; например из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то Н и CH_3 , например Н; а R_{39} выбран из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, или же R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом, например C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_2 -алкилом или CH_3 ; например, R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов, или же R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, не содержащее каких-либо других гетероатомов. Например, $R_{38}R_{39}N$ может быть выбран из



В некоторых воплощениях R_{38} выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; например из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то Н и CH_3 , например Н; а R_{39} выбран из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил замещен $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$; например, $NR_{38}R_{39}$ выбран из:



где R_{38} такой, как определено выше, например R_{38} означает Н или C_1 - C_3 -алкил, в частности R_{38} означает Н или CH_3 .

В некоторых воплощениях, когда R_{39} означает C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$, то R_{39} более предпочтительно означает C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$, например, C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{44}R_{45}N$, например, C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{44}R_{45}N$, или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный $R_{44}R_{45}N$.

В некоторых других воплощениях, когда R_{39} означает C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$, то R_{39} более предпочтительно означает C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{46}O$, например, C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{46}O$, или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный $R_{46}O$.

В некоторых воплощениях R_{38} выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила или C_3 - C_6 -циклоалкила; например, из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то Н и CH_3 , например, Н; а R_{39} выбран из Н, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, например из Н и C_1 - C_6 -алкила, причем данный алкил или циклоалкил замещен $R_{44}R_{45}N$.

В некоторых воплощениях R_{38} выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила или C_3 - C_6 -циклоалкила; например из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то Н и CH_3 , например Н; а R_{39} выбран из Н, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, например из Н и C_1 - C_6 -алкила, причем данный алкил или циклоалкил замещен $R_{46}O$.

В группировке $R_{40}R_{41}NC(O)$ - R_{40} и R_{41} выбраны независимо из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$, или же R_{40} и R_{41} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом.

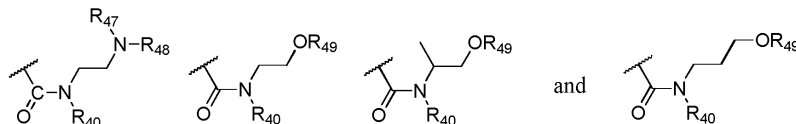
В некоторых воплощениях R_{40} и R_{41} выбраны независимо из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$; например, R_{40} выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила, например, из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то Н и CH_3 , и R_{41} выбран из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$.

В некоторых воплощениях R_{40} выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила, например, из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то Н и CH_3 , например, Н; а R_{41} выбран из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$; или же R_{40} и R_{41} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом, например, C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_2 -алкилом или CH_3 ; например, R_{40} и R_{41} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов, или же R_{40} и R_{41} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, не содержащее каких-либо других гетероатомов, как-то азетидинил.

В некоторых воплощениях R_{40} выбран из Н, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила, например из Н и C_1 - C_3 -алкила, как-то Н и CH_3 , например Н; а R_{41} выбран из Н, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила; или же R_{40} и R_{41} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом, например C_1 - C_3 -алкилом или C_1 - C_2 -алкилом или CH_3 ; например R_{40} и R_{41} вме-

сте с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько других гетероатомов, или же R_{40} и R_{41} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, не содержащее каких-либо других гетероатомов.

В некоторых воплощениях R_{40} выбран из H, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила, например из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то H и CH_3 , например H; а R_{41} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил замещен $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$; например $R_{40}R_{41}NC(O)$ выбран из



где R_{40} такой, как определено выше, например R_{40} означает H или C_1 - C_3 -алкил, в частности R_{40} означает H или CH_3 .

В некоторых воплощениях, когда R_{41} означает C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$, то R_{41} более предпочтительно означает C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$, например, C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{47}R_{48}N$, например, C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{47}R_{48}N$, или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный $R_{47}R_{48}N$.

В некоторых других воплощениях, когда R_{41} означает C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$, то R_{41} более предпочтительно означает C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный $R_{49}O$, например C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{49}O$, или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный $R_{49}O$.

В некоторых воплощениях R_{40} выбран из H, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила, например из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то H и CH_3 , например H; а R_{41} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, например из H и C_1 - C_6 -алкила, причем данный алкил или циклоалкил замещен $R_{47}R_{48}N$.

В некоторых воплощениях R_{40} выбран из H, C_1 - C_4 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила, например, из H и C_1 - C_3 -алкила, как-то H и CH_3 , например, H; а R_{41} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, например из H и C_1 - C_6 -алкила, причем данный алкил или циклоалкил замещен $R_{49}O$.

В группировках $R_{42}O$, $R_{43}O$, $R_{46}O$ и $R_{49}O$ - R_{42} , R_{43} , R_{46} и R_{49} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила. В некоторых воплощениях каждый из R_{42} , R_{43} , R_{46} и R_{49} выбран из H и C_1 - C_6 -алкила, например из H и C_1 - C_3 -алкила или же из H и C_1 - C_2 -алкила, как-то из H и CH_3 .

В группировке $R_{42}O$ - R_{42} означает H, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{42} означает H, C_1 - C_3 -алкил или C_3 - C_4 -циклоалкил, например, H, C_1 - C_3 -алкил или циклопропил. В некоторых воплощениях R_{42} означает H или C_1 - C_6 -алкил, например, R_{42} означает H или C_1 - C_3 -алкил. В некоторых воплощениях R_{42} означает H или CH_3 .

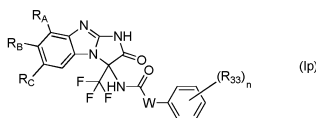
В группировке $R_{43}O$ - R_{43} означает H, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{43} означает H, C_1 - C_3 -алкил или C_3 - C_4 -циклоалкил, например, H, C_1 - C_3 -алкил или циклопропил. В некоторых воплощениях R_{43} означает H или C_1 - C_6 -алкил, например, R_{43} означает H или C_1 - C_3 -алкил. В некоторых воплощениях R_{43} означает H или CH_3 .

В группировке $R_{46}O$ - R_{46} означает H, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{46} означает H, C_1 - C_3 -алкил или C_3 - C_4 -циклоалкил, например H, C_1 - C_3 -алкил или циклопропил. В некоторых воплощениях R_{46} означает H или C_1 - C_6 -алкил, например R_{46} означает H или C_1 - C_3 -алкил. В некоторых воплощениях R_{46} означает H или CH_3 .

В группировке $R_{49}O$ - R_{49} означает H, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях R_{49} означает H, C_1 - C_3 -алкил или C_3 - C_4 -циклоалкил, например H, C_1 - C_3 -алкил или циклопропил. В некоторых воплощениях R_{49} означает H или C_1 - C_6 -алкил, например, R_{49} означает H или C_1 - C_3 -алкил. В некоторых воплощениях R_{49} означает H или CH_3 .

У соединений формулы (Io) кольцо A означает C_4 - C_6 -циклоалкил, C_5 - C_6 -циклоалкенил, фенил или 4-6-членный гетероцикл. В некоторых воплощениях кольцо A означает C_4 - C_6 -циклоалкил, например, кольцо A означает C_5 - C_6 -циклоалкил.

В тех воплощениях, где кольцо A означает фенил, соединение формулы (Io) может быть представлено формулой (Ip)



где R_A , R_B , R_C , R_{33} , n и W такие, как определено выше.

У соединений формулы (Ip) n - целое число от 0 до 3. В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip) n - целое число от 0 до 2, например, n равно 0, 1 или 2.

У соединений формулы (Ip) каждый R_{33} выбран независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероцикла, $R_{34}O$, $R_{35}OC(O)$, $R_{36}S(O)_2$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$ и $R_{40}R_{41}N(CO)$.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip) каждый R_{33} выбран независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, фенила, 5-или 6-членного гетероциклила, $R_{34}O$, $R_{35}OC(O)$, $R_{36}S(O)_2$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$ и $R_{40}R_{41}N(CO)$.

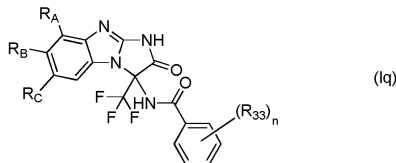
В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip) каждый R_{33} выбран независимо из галогена, циано, фенила, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, $R_{36}S(O)_2$ и $R_{38}R_{39}N$. В некоторых воплощениях каждый R_{33} выбран независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, $R_{34}O$, $R_{36}S(O)_2$ и $R_{38}R_{39}N$. В некоторых воплощениях каждый R_{33} выбран независимо из галогена, циано и C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$. В некоторых воплощениях каждый R_{33} означает галоген, например, R_{33} выбран независимо из F, Cl и Br, в частности F и Cl.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip), когда R_{33} означает C_1 - C_6 -алкил, замещенный $R_{34}O$, или $R_{34}O$, то R_{33} может быть представлен как $R_{34}O(CH_2)_p$, где p - целое число от 0 до 3, а R_{34} означает H или C_1 - C_4 -алкил, более предпочтительно C_1 - C_3 -алкил, в частности метил. В таких воплощениях целое число p более предпочтительно может быть выбрано от 0 до 2, например p равно 0. В некоторых предпочтительных воплощениях соединений формулы (Ip) любой $R_{34}O(CH_2)_p$ означает C_1 - C_4 -алкокси, например C_1 - C_3 -алкокси, в частности метокси.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip), когда R_{33} означает $R_{36}S(O)_2$, то R_{36} означает H или C_1 - C_4 -алкил, а более предпочтительно может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, например R_{36} означает C_1 - C_3 -алкил, в частности R_{36} означает метил. Так, в некоторых предпочтительных воплощениях соединений формулы (Ip) любой $R_{36}S(O)_2$ представляет собой $CH_3(SO)_2$.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip) по меньшей мере один R_{33} означает $R_{38}R_{39}N$, где R_{38} и R_{39} такие, как определено выше. В некоторых из этих воплощений R_{38} означает H или C_1 - C_4 -алкил; а R_{39} означает H, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный группировкой, выбранной из $R_{46}O$ и $R_{44}R_{45}N$; причем R_{44} , R_{45} и R_{46} выбраны независимо из H и C_1 - C_4 -алкила; или же R_{38} и R_{39} вместе образуют бирадикал $-(CH_2)_s-$, где s - целое число от 3 до 5. В некоторых из этих воплощений R_{38} означает H, а R_{39} означает C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный группировкой, выбранной из $R_{44}R_{45}N$ и $R_{46}O$; в частности, R_{38} означает H, а R_{39} означает C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{46}O$. В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip) любой $R_{38}R_{39}N$ выбран из NHR_{39} , где R_{39} такой, как определено выше, в частности, это C_1 - C_4 -алкил, замещенный $R_{46}O$, например, $R_{38}R_{39}N$ представляет собой $NH(CH_2CH_2OCH_3)$.

У соединений формулы (Ip) W такой, как определено выше. В некоторых воплощениях W означает прямую связь, а соединение формулы (Ip) может быть представлено формулой (Iq)



где R_A , R_B , R_C , n и R_{33} такие, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip) W означает C_1 - C_3 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом, например, C_1 - C_3 -алкилом, в частности метилом, либо $R_{32}O$, где R_{32} означает H или C_1 - C_4 -алкил, H или C_1 - C_3 -алкил, в частности H или метил.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip) W означает прямую связь, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(OH)$ или $CH(OCH_3)$.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ip):

R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена, C_1 - C_4 -алкила и R_1O ;

R_1 означает C_1 - C_4 -алкил;

W означает прямую связь или C_1 - C_3 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом, или $R_{32}O$;

R_{32} означает H или C_1 - C_4 -алкил;

n - целое число от 0 до 3;

каждый R_{33} независимо выбран из галогена, циано, фенила, $R_{34}O(CH_2)_p$, $R_{36}S(O)_2$ и $R_{38}R_{39}N$;

R_{34} означает C_1 - C_4 -алкил;

p равно 0;

R_{36} означает C_1 - C_4 -алкил;

R_{38} означает H;

R_{39} означает C_1 - C_4 -алкил, замещенный $R_{46}O$; и

R_{46} означает C_1 - C_4 -алкил.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Io) кольцо A означает 5- или 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил может быть насыщенным или ненасыщенным и ароматическим или неароматическим. В некоторых воплощениях кольцо A означает 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых из этих воплощений n - число группировок R_{33} в кольце A составляет от 0 до 2, в частности 0 или 1, более предпочтительно n равно 1.

В некоторых воплощениях, когда кольцо A означает 5-6-членный гетероарил, то любой R_{33} выбран

независимо из галогена, C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного R₃₄O, C₃-C₆-циклоалкила, R₃₇C(O), R₃₈R₃₉N и R₄₀R₄₁N(CO).

А в других воплощениях, когда кольцо А означает 5-6-членный гетероарил, то любой R₃₃ выбран независимо из галогена, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного R₃₄O, R₃₇C(O), R₃₈R₃₉N и R₄₀R₄₁N(CO).

В некоторых воплощениях, когда кольцо А означает 5-6-членный гетероарил, то любой R₃₃ выбран независимо из галогена, C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного R₃₄O, и R₃₈R₃₉N.

В некоторых предпочтительных воплощениях, когда кольцо А означает 5-6-членный гетероарил, то любой R₃₃ означает R₃₈R₃₉N.

Например, в некоторых воплощениях кольцо А означает 5-6-членный гетероарил, n равно 1, а R₃₃ означает галоген, C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный R₃₄O, или R₃₈R₃₉N; в частности, R₃₈R₃₉N.

В некоторых воплощениях кольцо А означает 5-6-членный гетероарил, n равно 1, R₃₃ означает R₃₈R₃₉N, R₃₈ означает Н, R₃₉ означает C₁-C₄-алкил, замещенный R₄₆O; а R₄₆ означает C₁-C₄-алкил.

В некоторых воплощениях, когда кольцо А означает 5-6-членный гетероарил:

R_A, R_B и R_C выбраны независимо из Н, галогена, циано, C₁-C₄-алкила и R₂C(O);

например, из Н, галогена, C₁-C₄-алкила и R₂C(O);

W означает прямую связь или C₁-C₃-алкилен;

n равно 0 или 1;

каждый R₃₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного R₃₄O, R₃₇C(O), R₃₈R₃₉N и R₄₀R₄₁N(CO);

R₃₄ означает Н или C₁-C₄-алкил;

R₃₈ означает Н или C₁-C₄-алкил; а R₃₉ означает C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный группировкой, выбранной из R₄₄R₄₅N и R₄₆O; или же R₃₈ и R₃₉ вместе образуют бирадикал -(CH₂)_s-, где s - целое число от 3 до 5;

R₄₀ означает Н или C₁-C₄-алкил;

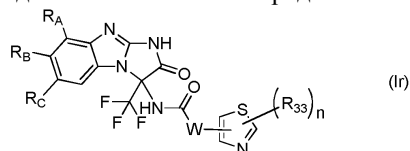
R₄₁ означает C₁-C₄-алкил, замещенный R₄₉O;

R₄₄, R₄₅ и R₄₆ выбраны независимо из Н и C₁-C₄-алкила и

R₄₉ означает C₁-C₄-алкил.

В некоторых предпочтительных воплощениях, когда кольцо А означает 5-6-членный гетероарил, то более предпочтительно это 5-членный гетероарил. В некоторых воплощениях, когда кольцо А означает 5-членный гетероарил, то более предпочтительно это тиазолил, в частности 1,3-тиазолил.

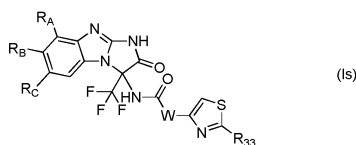
В некоторых воплощениях соединения может быть представлено формулой (Ia)



где R_A, R_B, R_C, R₃₃, W и n такие, как определено выше.

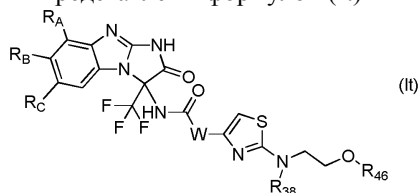
В некоторых воплощениях соединений формулы (Ia) W означает прямую связь. В некоторых воплощениях соединений формулы (Ia) n равно 1. В некоторых воплощениях соединений формулы (Ia) кольцо А означает 1,3-тиазол-4-ил.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ia) кольцо А означает 1,3-тиазол-4-ил, а n равно 1. В некоторых воплощениях, когда кольцо А означает 1,3-тиазол-4-ил и n равно 1, то R₃₃ находится в положении 2, то есть соединение формулы (Ia) может быть представлено формулой (Id-1)



где R_A, R_B, R_C, R₃₃ и W такие, как определено выше.

В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы (Id-1) R₃₃ выбран из галогена, как-то Br, R₃₄O и R₃₈R₃₉N, например, из галогена и R₃₈R₃₉N, в частности R₃₈R₃₉N. Более предпочтительно R₃₃ означает R₃₈R₃₉N, где R₃₈ означает Н или C₁-C₃-алкил, например, Н или метил, в частности Н, R₃₉ означает C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный R₄₆O, а R₄₆ означает C₁-C₄-алкил. В некоторых воплощениях соединения представлены формулой (It)



где R_A , R_B , R_C , W , R_{38} и R_{46} такие, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Ia), когда кольцо А означает 5-членный гетероарил, например тиазолил,

R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, $R_2C(O)$ или фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} ; например, из H, галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила и $R_2C(O)$; или из H, галогена, C_1 - C_4 -алкила и $R_2C(O)$;

W означает прямую связь;

n равно 1;

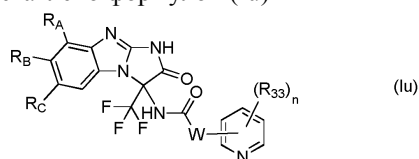
R_{33} означает галоген, $R_{34}O$ или $R_{38}R_{39}N$, например, галоген или $R_{38}R_{39}N$;

R_{38} означает H;

R_{39} означает C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{46}O$, или C_3 - C_6 -циклоалкил, например C_1 - C_4 -алкил, замещенный $R_{46}O$; и

R_{46} означает C_1 - C_4 -алкил.

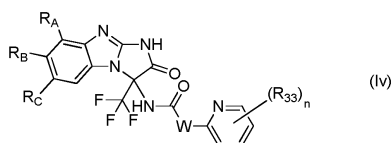
В некоторых других предпочтительных воплощениях, когда кольцо А означает 5-или 6-членный гетероарил, то более предпочтительно это 6-членный гетероарил, например 6-членный гетероарил, содержащий один или 2 гетероатома в кольце, например 1 или 2 N, например кольцо А означает пиримидинил или пиридинил, в частности пиридинил. В тех воплощениях, где кольцо А означает пиридинил, соединение формулы (I) может быть представлено формулой (Iu)



где R_A , R_B , R_C , W , n и R_{33} такие, как определено выше.

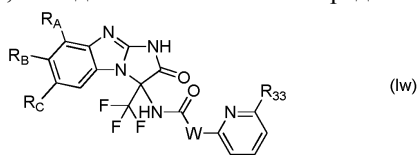
В некоторых из этих воплощений W означает прямую связь или C_1 - C_3 -алкилен, например W означает $-CH_2CH_2-$, в частности W означает прямую связь.

Когда кольцо А означает пиридинил, то, например, это может быть 2-пиридинил или 3-пиридинил. В некоторых воплощениях кольцо А означает 2-пиридинил, то есть соединение формулы (Iu) может быть представлено формулой (Iv)



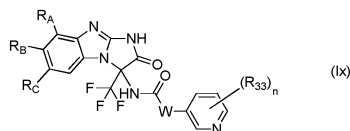
где R_A , R_B , R_C , W , n и R_{33} такие, как определено выше.

В некоторых из этих воплощений 2-пиридинил замещен только одной группировкой R_{33} . Например, в некоторых воплощениях 2-пиридинил замещен только одной группировкой R_{33} , присоединенной к кольцу пиридинила в положении 6, а соединение может быть представлено формулой (Iw)



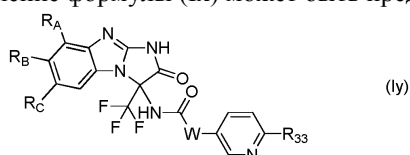
где R_A , R_B , R_C , W и R_{33} такие, как определено выше.

В тех воплощениях, где кольцо А означает 3-пиридинил, соединение формулы (Iu) может быть представлено формулой (Ix)



где R_A , R_B , R_C , W , n и R_{33} такие, как определено выше.

В некоторых из этих воплощений, где кольцо А означает 3-пиридинил, этот 3-пиридинил замещен только одной группировкой R_{33} . Например, в некоторых воплощениях, когда 3-пиридинил замещен только одной группировкой R_{33} , соединение формулы (Ix) может быть представлено формулой (Iy)



где R_A , R_B , R_C , W и R_{33} такие, как определено выше.

У соединений формулы (Iu), (Iv), (Iw), (Ix) или (Iy) - R_{33} такой, как определено выше. В некоторых

воплощениях R_{33} выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, $R_{34}O(CH_2)_p$, $R_{43}O(CH_2)_qC(O)$, $R_{38}R_{39}N$ и $R_{40}R_{41}N(CO)$.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Iu) R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена, циано и C_1 - C_4 -алкила; W означает прямую связь или C_1 - C_3 -алкилен; n равно 0 или 1; а R_{33} означает галоген, C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный $R_{34}O$, C_3 - C_6 -циклоалкил, $R_{34}O$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$ или $R_{40}R_{41}N(CO)$.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Io), когда кольцо A означает 4-6-членный гетероцикл, то более предпочтительно кольцо A означает 4-6-членный неароматический, например насыщенный гетероцикл. В некоторых воплощениях гетероцикл является 4- или 5-членным, например 4-членным. В некоторых других воплощениях гетероцикл является 5- или 6-членным, например 5-членным. В других воплощениях гетероцикл является 6-членным.

Когда кольцо A означает 4-6-членный насыщенный гетероцикл, то данное кольцо предпочтительно содержит 1 или 2 гетероатома в кольце, при этом каждый гетероатом в кольце предпочтительно выбран из N и O.

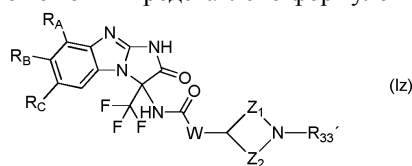
В некоторых воплощениях кольцо A означает 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один атом N и необязательно также один атом O в кольце.

В некоторых воплощениях кольцо A означает 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий только один гетероатом в кольце, выбранный из N и O.

В некоторых воплощениях кольцо A означает 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий только один гетероатом в кольце, которым является N.

Когда кольцо A означает 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один N в кольце, то данный N может быть точкой крепления соединительной группировки W, или же, если он не является точкой прикрепления соединительной группировки W, то данный N может быть замещен одной группировкой R_{33} или не замещен (то есть несет атом водорода).

В некоторых воплощениях, когда A означает 4-6-членный гетероцикл, содержащий один N в кольце, соединение формулы (I) может быть представлено формулой (Iz)



где R_A , R_B , R_C и W такие, как определено выше, Z_1 означает $(CH_2)_u$ и Z_2 означает $(CH_2)_v$, где u и v - целые числа от 0 до 4, а u+v - целое число от 2 до 4; а $R_{33'}$ означает H или R_{33} , как определено выше.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Iz) u и v оба равны 1. В некоторых воплощениях соединений формулы (Iz) u+v равно 3 или 4. В некоторых из этих воплощений u равно 0, а v равно 3 или 4. В некоторых других из этих воплощений u равно 1, а v равно 2 или 3. А в других из этих воплощений u и v оба равны 2.

У соединений формулы (Iz) $R_{33'}$ означает H или R_{33} , как определено выше. В некоторых воплощениях соединений формулы (Iz) $R_{33'}$ означает C_1 - C_4 -алкил, пиридил, $R_{36}S(O)_2$ или $R_{37}C(O)$. В некоторых предпочтительных воплощениях $R_{33'}$ означает $R_{37}C(O)$ или $R_{36}S(O)_2$; например $R_{33'}$ означает $R_{37}C(O)$.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Io) кольцо A означает 4-6-членный гетероцикл, прикрепленный к соединительной группировке W через гетероатом в кольце, который представлен N. Например, в таких воплощениях кольцо A может означать морфолин-4-ил, пирролидин-1-ил или азетидин-1-ил.

В некоторых воплощениях кольцо A означает морфолин-4-ил. В некоторых воплощениях кольцо A означает пирролидин-1-ил.

В некоторых воплощениях, когда кольцо A означает морфолин-4-ил или пирролидин-1-ил, n равно 0. В некоторых воплощениях, когда кольцо A означает морфолин-4-ил или пирролидин-1-ил, W означает C_1 - C_3 -алкилен.

В некоторых воплощениях кольцо A означает азетидин-1-ил. В некоторых воплощениях, когда кольцо A означает азетидин-1-ил, то n равно 2 и оба R_{33} прикреплены к одному и тому же атому углерода и представлены F.

В некоторых воплощениях, когда кольцо A означает азетидин-1-ил, W означает C_1 - C_3 -алкилен.

В некоторых предпочтительных воплощениях, когда кольцо A означает 4-6-членный гетероцикл:

R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена и C_1 - C_4 -алкила;

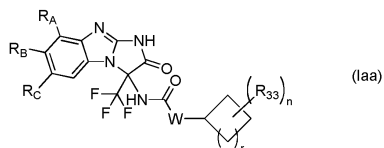
W означает прямую связь или C_1 - C_3 -алкилен;

n - целое число от 0 до 2; и

каждый R_{33} независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила, пиридила и $R_{37}C(O)$.

Когда кольцо A означает C_4 - C_6 -циклоалкил или C_5 - C_6 -циклоалкенил, то более предпочтительно это C_4 - C_6 -циклоалкил. В некоторых воплощениях соединений формулы (Io) кольцо A означает C_4 - C_6 -циклоалкил, то есть циклобутил, циклопентил или циклогексил. В таких воплощениях соединение может

быть представлено формулой (Iaa)



где R_A , R_B , R_C , W , R_{33} и n такие, как определено выше, а r - целое число от 1 до 3.

У соединений формулы (Iaa) группировка W такая, как определено выше. В некоторых воплощениях группировка W означает прямую связь, C_1 - C_3 -алкилен или C_1 - C_3 -алкилен, замещенный C_1 - C_4 -алкилом, например W означает прямую связь или C_1 - C_3 -алкилен, в частности W означает прямую связь, CH_2 , CH_2CH_2 или $CH_2CH_2CH_2$.

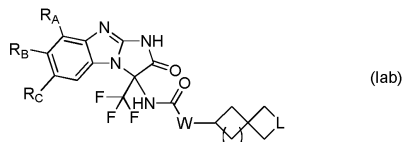
В некоторых воплощениях соединений формулы (Iaa) W означает прямую связь. В некоторых других воплощениях W означает C_1 - C_3 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом, или $R_{32}O$; в частности, W означает C_1 - C_3 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом, например, W означает CH_2 , CH_2CH_2 или $CH_2CH_2CH_2$, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом, в частности, W означает CH_2CH_2 , необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом. В некоторых воплощениях W означает CH_2 , CH_2CH_2 или $CH_2CH_2CH_2$.

У соединений формулы (Iaa) r - целое число от 1 до 3. В некоторых воплощениях r равно 2 или 3, то есть кольцо A означает цикlopентил или циклогексил, например циклогексил. В некоторых других воплощениях r равно 1 или 2, то есть кольцо A означает циклобутил или цикlopентил. В некоторых предпочтительных воплощениях r равно 2, то есть кольцо A означает цикlopентил.

В некоторых предпочтительных воплощениях соединений формулы (Iaa) W означает CH_2CH_2 , r равно 2, а n - целое число, как определено выше, предпочтительно n равно 0, 1 или 2, например, n равно 0 или 1. В некоторых воплощениях соединений формулы (Iaa) n равно 0. В некоторых других воплощениях соединений формулы (Iaa) n равно 1, например, n равно 1, а R_{33} означает $R_{34}O$, в частности OH .

В некоторых воплощениях соединений формулы (Iaa), когда n равно 2, то к одному и тому же атому углерода в кольце A присоединяются два R_{33} , которые образуют бирадикал $-CH_2-L-CH_2-$, где L означает CH_2 , NH или O , например L означает NH .

Например, в некоторых воплощениях соединений формулы (Iaa) r равно 1, n равно 2, а присутствующие в соединении два R_{33} присоединяются к одному и тому же атому углерода в кольце и образуют бирадикал CH_2-L-CH_2 . В некоторых из этих воплощений соединение формулы (Iaa) может быть представлено формулой (Iab)



где R_A , R_B , R_C , R_{33} , W , r и L такие, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединений формулы (Iab) r равно 1. В некоторых воплощениях соединений формулы (Iab) L означает NH . В некоторых предпочтительных воплощениях соединений формулы (Iab) r равно 1 и L означает NH .

В некоторых воплощениях соединений формулы (Iaa)

R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H , галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, R_1O , $R_2C(O)$, R_3S и $R_4S(O)_2$; или же один из R_A и R_C вместе с R_B образует бирадикал $-(CH_2)_m-$, где m - целое число от 3 до 5, а другой из R_A и R_C выбран из H , галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, R_1O , $R_2C(O)$, R_3S и $R_4S(O)_2$;

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 выбраны независимо из C_1 - C_4 -алкила;

W означает прямую связь или C_1 - C_3 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом;

n - целое число от 0 до 2,

R_{33} означает OH или, когда n равно 2, то два R_{33} присоединяются к одному и тому же атому углерода и образуют бирадикал $-CH_2-NH-CH_2-$.

У соединений по изобретению любой алкил, входит он в состав функциональной группы или нет, может быть необязательно замещен одним или несколькими F .

Исследования показали эффективность соединений по изобретению *in vitro* и *in vivo* на мышах и, хотя соединения были разработаны для ингибирования S100A9, но они также могут проявлять активность и к другим белкам S100. Таким образом, настоящее изобретение касается соединений, которые определены здесь в качестве ингибиторов белков S100, главным образом, в качестве ингибиторов S100A9, и их применения при лечении или профилактике заболеваний, связанных с белками S100, в особенности заболеваний, связанных с активностью белка S100A9.

В частности, настоящее изобретение касается соединений формулы (I), как определено здесь, фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, применения таких композиций при терапевтическом лечении заболеваний, выбранных, в частности, из рака, а также аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и нейродегенеративных заболеваний, способа лечения таких заболеваний и

самих соединений для применения при лечении заболеваний, выбранных, в частности, из рака, а также аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и нейродегенеративных заболеваний, а также применения данных соединений при изготовлении фармацевтических композиций для лечения таких заболеваний.

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) или его индивидуальный изомер, рацемическую или нерцемическую смесь изомеров либо его фармацевтически приемлемую соль, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым наполнителем, например носителем, а также необязательно другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами.

Фармацевтическая композиция по изобретению может предназначаться для топического (местного) или системного введения, например для энтерального введения, как-то ректального или перорального введения, либо для парентерального введения млекопитающим (в особенности людям), и содержит терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, например, фармацевтически приемлемым носителем. Терапевтически эффективное количество активного ингредиента уже определено выше и зависит, к примеру, от вида млекопитающего, массы тела, возраста, индивидуального состояния, индивидуальных фармакокинетических данных, подлежащего лечению заболевания и способа введения.

Для энтерального, например, перорального введения, соединения по изобретению могут быть составлены в самых разнообразных дозовых формах. Фармацевтические композиции и дозовые формы могут содержать соединение или соединения по настоящему изобретению либо их фармацевтически приемлемые соли в качестве активного компонента. Фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми либо жидкими. Препараты в твердом виде включают порошки, таблетки, пилюли, пастилки, капсулы, облатки, свечи и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, ароматизаторов, солибилизирующих, смазывающих веществ, суспендирующих веществ, связующих, консервантов, разрыхляющих таблетки веществ или инкапсулирующих материалов. В порошках носителем обычно является мелко измельченное твердое вещество, которое образует смесь с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно смешивают в соответствующей пропорции с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, и запрессовывают до требуемой формы и размера. Подходящие носители включают, без ограничения, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натриевую карбоксиметилцеллюлозу, воск с низкой точкой плавления, масло какао и др. Рецептура активного соединения может включать инкапсулирующий материал в качестве носителя, образующего капсулу, в которой активный компонент, с носителем или без, окружен носителем, который связан с ним.

Другие формы, подходящие для перорального введения, включают препараты в жидком виде, в том числе эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии, или препараты в твердом виде, которые незадолго до применения должны быть превращены в препараты в жидком виде. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, к примеру, в водных растворах пропиленгликоля, или же могут содержать эмульгаторы, такие, к примеру, как лецитин, сорбитанмоноолеат или гуммиарабик. Водные растворы могут быть получены растворением активного компонента в воде и добавлением подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии могут быть получены путем диспергирования мелко измельченного активного компонента в воде с вязким материалом типа природных или синтетических камедей, смол, метилцеллюлозы, натриевой карбоксиметилцеллюлозы и других хорошо известных суспендирующих веществ. Твердые формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии, которые могут содержать, наряду с активным компонентом, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солибилизирующие вещества и др.

Типичные композиции для ректального введения включают свечи, которые могут содержать, к примеру, подходящий не вызывающий раздражения наполнитель типа масла какао, синтетических сложных эфиров глицерина или полиэтиленгликолей, которые являются твердыми при обычной температуре, но разжижаются и/или растворяются в полости прямой кишки с высвобождением препарата.

Соединения по изобретению также можно вводить парентерально, например, путем ингаляции, инъекции или инфузии, например, путем внутривенной, внутриартериальной, внутрикостной, внутримышечной, внутричерепной, интрачерепновентрикулярной, внутрисуставной, внутригрудной, интратекальной, внутриочаговой, внутричерепной, внутриопухолевой, внутрикожной или подкожной инъекции или инфузии.

Так, для парентерального введения фармацевтические композиции по изобретению могут быть в виде стерильных препаратов для инъекций или вливаний, к примеру, в виде стерильной водной или масляной суспензии. Такая суспензия может быть составлена в соответствии с методами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ (например, Tween 80) и суспендирующих веществ. Стерильные препараты для инъекций или вливаний также могут

представлять собой стерильные растворы для инъекций или вливаний или суспензии в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Например, фармацевтическая композиция может представлять собой раствор в 1,3-бутандиоле. Другие примеры приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать в композициях настоящего изобретения, включают, без ограничения, маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или среды суспендирования обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. При получении препаратов для инъекций применимы жирные кислоты типа олеиновой кислоты и её производных глицеридов, равно как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергатор из длинноцепочечного спирта.

Растворы для парентерального введения также могут содержать подходящие стабилизирующие вещества и, при необходимости, буферные вещества. Подходящие стабилизирующие вещества включают такие антиокислители, как бисульфат натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, одни либо в сочетании, лимонную кислоту и её соли и ЭДТА натрия. Парентеральные растворы также могут содержать консерванты, такие как бензалкония хлорид, метил или пропилпарабен и хлорбутанол.

Для ингаляции или назального введения подходят фармацевтические композиции в виде частиц, аэрозолей, порошков, дисперсий или капелек, например, со средним размером около 10 мкм в диаметре или меньше. Например, композиции для ингаляции могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих веществ, известных в данной области.

Фармацевтические композиции по изобретению также можно вводить топически, на кожу или на слизистую оболочку. Для местного нанесения фармацевтическая композиция может представлять собой, например, лосьоны, гели, пасты, настойки, трансдермальные пластыри, гели для доставки через слизистую оболочку. Композиция может быть составлена в виде соответствующей мази, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для топического введения соединений по изобретению включают, без ограничения, минеральное масло, вазелиновое масло, бесцветный вазелин, пропиленгликоль, соединения полиоксиэтилена и полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. С другой стороны, фармацевтическая композиция может быть составлена в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе. Подходящие носители включают, без ограничения, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск из цетиловых эфиров, цетостеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции по изобретению также можно вводить топически в нижнюю часть кишечника в виде ректальных свечей или в виде соответствующей клизмы.

Подходящие фармацевтические наполнители, например, носители, и методы приготовления фармацевтических дозовых форм описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартном справочнике в области составления лекарственных форм.

Фармацевтические композиции могут содержать от 1 до 95%, предпочтительно от 20 до 90% соединения формулы (I), вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым наполнителем. В общем, соединения по изобретению должны вводиться в терапевтически эффективном количестве любым из принятых способов введения средств с аналогичными свойствами. Подходящие суточные дозы обычно составляют от 1 до 1000 мг, например, 1-500 мг в день или 1-50 мг в день, в зависимости от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и состояние здоровья пациента, активность используемого соединения, способ и форма введения и показание, для которого предназначено введение, и пр. Рядовой специалист в области лечения таких заболеваний, без излишнего экспериментирования и полагаясь на собственные знания и содержание настоящей заявки, сможет установить терапевтически эффективное количество соединений настоящего изобретения для данного заболевания. Соединения по изобретению можно вводить в виде лекарственных форм, включая те, что подходят для энтерального или парентерального введения. Предпочтительным способом введения в общем является пероральный с использованием удобного режима ежедневной дозировки, которую можно корректировать в зависимости от степени тяжести заболевания.

В соответствии с одним аспектом, настоящее изобретение касается способа лечения заболеваний, которые реагируют на ингибирование представителей семейства белков S100, например, S100A9, как-то рака, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний или нейродегенеративных заболеваний, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли теплокровным животным, например, людям, нуждающимся в таком лечении.

В некоторых воплощениях заболеванием, которое лечат в соответствии с настоящим изобретением, является рак, например такой рак, как определено выше.

В некоторых других воплощениях заболеванием, которое лечат в соответствии с настоящим изобретением,

бретением, является аутоиммунное заболевание, например, такое аутоиммунное заболевание, как определено выше.

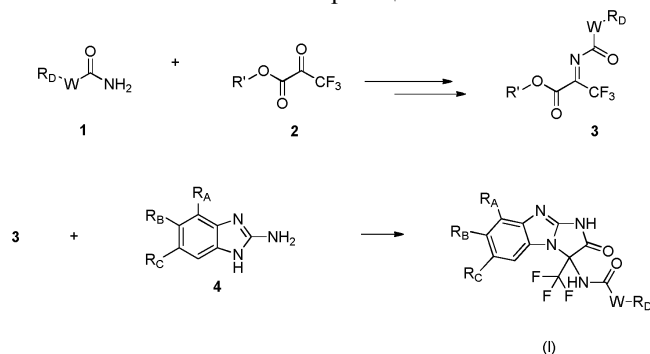
В некоторых других воплощениях заболеванием, которое лечат в соответствии с настоящим изобретением, является воспалительное заболевание, например такое воспалительное заболевание, как определено выше.

В некоторых других воплощениях заболеванием, которое лечат в соответствии с настоящим изобретением, является нейродегенеративное заболевание, например такое нейродегенеративное заболевание, как определено выше.

Получение соединений по настоящему изобретению находится в компетенции рядовых специалистов в данной области. Например, соединение формулы (I) может быть получено при последовательности реакций, приведенной в общем виде на схеме реакций 1. Так, в общем способе получения соединений формулы (I), как определено здесь, сначала первичный амид 1 подвергают реакции с алкил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноатом 2, где R' означает алкильную группу, например C₁-C₃-алкильную группу типа метила, в присутствии органического основания, например, пиридина или триэтиламина, в подходящей среде растворителя, например, DMF, DMSO или N-метилпирролидина, с последующим добавлением реагента типа тионилхлорида или оксалилхлорида, получая "промежуточный ацилимин" общей формулы 3.

Затем ацилимин 3 подвергают реакции с аминокбензимидазолом 4 в подходящей среде растворителя, например, DMF, DMSO или N-метилпирролидина, получая соединение формулы (I), где R_A, R_B, R_C, R₃₃, n, W и кольцо A такие, как определено выше.

Схема реакций 1



Следующие примеры позволят специалистам в данной области более четко понять и применить на практике настоящее изобретение. Однако эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения, а только как иллюстрирующие и представляющие его.

Примеры

Весь использовавшийся пиридин был безводным (хранился в атмосфере азота над активированными молекулярными ситами на 4А).

Весь использовавшийся DMF был безводным (хранился в атмосфере азота над активированными молекулярными ситами на 4А).

Все наименования молекул составляли с помощью MarvinSketch 14.10.27.0.

Использовали следующие методы HPLC:

"Метод А при низком pH" означает очистку методом HPLC с использованием подвижной фазы, состоящей из 0,2% муравьиной кислоты в градиенте 0-100% MeCN в воде. Неподвижная фаза состояла из колонки Waters Sunfire C18, размер частиц 10 мкм, 30 × 100 мм.

"Метод В при низком pH" означает очистку методом HPLC с использованием подвижной фазы, состоящей из 0,1% муравьиной кислоты в градиенте 0-100% MeCN в воде. Неподвижная фаза состояла из колонки Waters Sunfire C18, размер частиц 5 мкм, 19 × 100 мм.

"При высоком pH" означает очистку методом HPLC с использованием подвижной фазы, состоящей из 0,2% водного раствора аммиака в градиенте 5-100% MeCN в воде. Неподвижная фаза состояла из колонки Waters X-bridge C18, размер частиц 10 мкм, 30 × 100 мм.

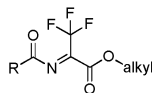
"Нейтральный" означает очистку методом HPLC с использованием подвижной фазы (без модификатора), состоящей из градиента 10-100% MeCN в воде. Неподвижная фаза состояла из колонки Waters Sunfire C18, размер частиц 10 мкм, 30 × 100 мм.

SFC-хроматографию проводили с использованием колонки Chiralpak AD-H с подвижной фазой из сверхкритического CO₂ и MeOH, содержащей 0,1% муравьиной кислоты.

Микроволновые реакции проводили с использованием микроволнового прибора CEM Discover, Bio-tage Initiator+ или Activent.

Термин "промежуточный ацилимин" относится к продукту реакции между первичным амидом (RCONH₂) и алкил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноатом.

Общая формула:

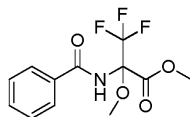


Например, продукт реакции между бензамидом и метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноатом, то есть метил-(2*Z*)-2-[[*(Z*)-бензоил]имино]-3,3,3-трифторпропаноат, считается "промежуточным ацилимином".

Промежуточное соединение 1. (*Z*)-Метил-2-(бензоилимино)-3,3,3-трифторпропаноат.

В раствор бензамида (3,00 г, 24,8 ммоль) в DMF (60 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (2,00 мл, 24,8 ммоль), а затем по каплям метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (3,86 г, 24,8 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 ч. Опять добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,53 г) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч. Полученный раствор охлаждали до 0°C в атмосфере азота, а затем добавляли тионилхлорид (1,80 мл, 24,8 ммоль) и перемешивали раствор еще 2 ч при 0°C. Реакционную смесь упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой диоксида кремния, используя в качестве элюента этилацетат, и получали указанное соединение (5,47 г, 85%); при MS наблюдался аддукт с MeOH: $m/z = 291,8$ (MH)⁺.

Наблюдавшийся при MS аддукт с MeOH:



Промежуточное соединение 2. N-[4-Оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамид

В раствор акриламида (1,00 г, 14,1 ммоль) в безводном DMF (25 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (1,13 мл, 14,1 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,45 мл, 14,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли тионилхлорид (1,02 мл, 14,1 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой диоксида кремния, элюируя с помощью EtOAc (100 мл), а фильтрат упаривали. Остающийся в остатке промежуточный ацилимин растворяли в безводном DMF (20 мл) и добавляли 2-аминобензимидазол (1,87 г, 14,1 ммоль) и триэтиламин (1,87 мл, 14,1 ммоль) в атмосфере азота. Раствор перемешивали 16 ч при комнатной температуре, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,05 г, 24%); $m/z = 311,0$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 3. 3-Циклопентилпропанамид.

Раствор 3-циклопентилпропаноил хлорида (5,00 г, 31,1 ммоль) в безводном THF (40 мл) по каплям, в течение 30 мин, вносили в водный раствор аммиака (9,35 мл, 93,4 ммоль) и THF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали и распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая 3-циклопентилпропанамид в виде белого твердого вещества (3,95 г, 90%);

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 0,97-1,11 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 4H), 1,63-1,76 (m, 3H), 2,11-2,20 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,76 (s, 1H).

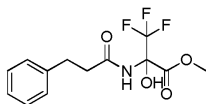
Промежуточное соединение 4. (*Z*)-Метил-2-((3-циклопентилпропаноил)имино)-3,3,3-трифторпропаноат

Использовали процедуру получения (*Z*)-метил-2-(бензоилимино)-3,3,3-трифторпропаноата за исключением того, что вместо бензамида использовали 3-циклопентилпропанамид. Не было необходимости в дополнительном внесении метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата. Элюентом служил 50-100% EtOAc в гептане (66%); при MS наблюдался аддукт с H₂O: $m/z = 296,1$ (M-1)⁻.

Промежуточное соединение 5. (*Z*)-Метил-3,3,3-трифтор-2-((3-фенилпропаноил)имино)пропаноат

Использовали процедуру получения (*Z*)-метил-2-(бензоилимино)-3,3,3-трифторпропаноата за исключением того, что вместо бензамида использовали 3-фенилпропанамид. Не было необходимости в дополнительном внесении метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата; (99%); при MS наблюдался аддукт с H₂O: $m/z = 306,1$ (MH)⁺.

Наблюдавшийся при MS аддукт с H₂O:



Промежуточное соединение 6. 3-(2-Хлорфенил)пропанамид

В раствор 3-(2-хлорфенил)пропановой кислоты (1,0 г, 5,42 ммоль) в DCM (100 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли тионилхлорид (0,39 мл, 5,42 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в безводном THF (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям в атмосфере азота добавляли 7М раствор аммиака в метаноле (1,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (530 мг, 53%); $m/z = 183,9, 185,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 7. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамид

В раствор акриламида (1,00 г, 14,1 ммоль) в DMF (25 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,45 мл, 14,1 ммоль), а затем пиридин (1,13 мл, 14,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C. В раствор по каплям добавляли тионилхлорид (1,02 мл, 14,1 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали еще 24 ч, а затем упаривали. Промежуточный ацилимин растворяли в DMF (25 мл) и добавляли триэтиламин (1,87 мл, 14,1 ммоль) и 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (2,27 г, 14,1 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и промывали водой (2×100 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,30 г, 27%); $m/z = 339,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 8. 6-(2,2,2-Трифторэтоксипиридин-3-карбоксамид

В раствор 6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,52 ммоль) в DCM (50 мл) и DMF (0,1 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям тионилхлорид (328 мкл, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в безводном THF (25 мл), охлаждали до 5°C и добавляли избыток водного раствора аммиака. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл), а объединенные органические фазы промывали насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (798 мг, 80%); $m/z = 221,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 9. 5,6-Дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин.

Указанное соединение получали в соответствии с Int. Appl. No. PCT/US2007/020982 (Publ. No. WO2008042282) (с количественным выходом); $m/z = 201,8, 203,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 10. трет-Бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

В раствор 2-[(трет-бутоксикарбонил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты (700 мг, 2,90 ммоль) в DCM (100 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (386 мкл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям хлор(этоксипиридин)метанол (304 мкл, 3,19 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли водный раствор аммиака (290 мкл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой (3×50 мл) и 10% водным NaHCO₃ (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (601 мг, 86%); $m/z = 184,9$ (МН-^tBu)⁺.

Промежуточное соединение 11. трет-Бутил-6-[[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (515 мг, 2,14 ммоль) в DMF (20 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (173 мкл, 2,14 ммоль) и метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (669 мг, 4,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям тионилхлорид (156 мл, 2,14 ммоль) и перемешивали раствор при 0°C в течение 1 ч, после чего упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM/DMF (10:1), а фильтрат упаривали. Остаток в остатке промежуточный ацилимин растворяли в DMF (20 мл) в атмосфере азота. В раствор добавляли 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (325 мг, 1,61 ммоль) и триэтиламин (285 мкл, 2,14 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, элюируя 0-7% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (411 мг, 35%); $m/z 491,8, 493,8$ (МН-^tBu)⁺.

Промежуточное соединение 12. 3-(2,6-Дихлорфенил)пропанамид.

В раствор 3-(2,6-дихлорфенил)пропановой кислоты (1,00 г, 4,59 ммоль) в DCM (20 мл) с перемешиванием добавляли по каплям тионилхлорид (1,67 мл, 23,0 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и охлаждали до 0°C. Через реакционную смесь пропускали газообразный аммиак в течение 10 мин. Реакционную смесь упаривали и разбавляли водой (10 мл). Полученное белое вещество собирали фильтрованием и высушивали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (700 мг, 70%); $m/z = 218,3, 220,3$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 13. 6-(Циклогексиламино)пиридин-3-карбоксамида.

В раствор 6-хлорпиридин-3-карбоксамида (1,00 г, 6,40 ммоль) в NMP (5 мл), в микроволновом флаконе, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,19 мл, 12,8 ммоль) и циклогексиламин (2,93 мл, 25,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 200°C в течение 1 ч и упаривали. Остаток очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (350 мг, 25%); $m/z = 220,2$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 14. 3-(Пиридин-3-ил)пропанамид

В раствор 3-(пиридин-3-ил)пропионовой кислоты (500 мг, 3,27 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (0,84 мл, 9,81 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (15 мл), охлаждали до 0°C и пропускали через раствор газообразный аммиак в течение 15 мин. Затем реакционную смесь упаривали, а полученное белое вещество растирали в воде (8 мл). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (200 мг, 40%); $m/z = 151,2$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 15. 4-(Пирролидин-1-ил)бутанамид.

В этил-4-(пирролидин-1-ил)бутаноат, полученный в соответствии с Int. Appl. No. PCT/US2009/050797 (Publ. No. WO 2010009290) (1,00 г, 5,40 ммоль), в запаянной пробирке, добавляли водный раствор аммиака (303 мкл, 16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 5% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде бесцветного масла (750 мг, 89%);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,57-1,72 (m, 8H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,50-2,58 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,20 (s, 1H).

Промежуточное соединение 16. Этил-4-(морфолин-4-ил)бутаноат.

В раствор этил-4-бромбутаноата (2,93 мл, 20,0 ммоль) в толуоле (30 мл) с перемешиванием добавляли морфолин (7,14 мл, 80,0 ммоль). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Полученное белое вещество извлекали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром (100 мл). Фильтрат упаривали, получая указанное соединение в виде желтого масла (3,20 г, 78%);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 8H), 3,51-3,57 (m, 4H), 4,03 (q, 2H).

Промежуточное соединение 17. 4-(Морфолин-4-ил)бутанамид

В этил-4-(морфолин-4-ил)бутаноат (700 мг, 3,30 ммоль) добавляли водный раствор аммиака (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь упаривали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом, получая указанное соединение в виде желтого полутвердого вещества (410 мг, 65%);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,62-1,70 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 8H), 3,51-3,57 (m, 4H), 7,22 (s, 2H).

Промежуточное соединение 18. Этил-2-[(5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)амино]-3,3,3-трифтор-2-[3-(морфолин-4-ил)пропанамидо]пропаноат

В раствор 3-(морфолин-4-ил)пропанамид, полученного в соответствии с литературой (You et al., 2008), (500 мг, 3,16 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (419 мкл, 3,16 ммоль) и пиридин (269 мкл, 3,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, а затем в раствор по каплям добавляли тионилхлорид (230 мкл, 3,16 ммоль). Перемешивание продолжали еще 24 ч, а затем реакционную смесь упаривали. Полученный ацилимин растворяли в DMF (5 мл), а затем вносили в раствор 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (615 мг, 3,05 ммоль) в DMF (5 мл). Добавляли триэтиламин (422 мкл, 3,05 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×35 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого масла (427 мг, 1%); $m/z = 512,5$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 19. трет-Бутил-2-(2-карбамоилэтил)пиперидин-1-карбоксилат

В раствор 3-{1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-ил]}пропановой кислоты (200 мг, 0,78 ммоль) в хлороформе (20 мл) с перемешиванием добавляли триэтиламин (108 мкл, 0,78 ммоль) и изобутил-

хлорформат (93 мкл, 0,78 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем пропускали через реакционную смесь газообразный аммиак в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 5% водным NaHCO₃ и 1М водным HCl. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде бесцветного масла (110 мг, 55%);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,26 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,43-1,64 (m, 6H), 1,80-2,04 (m, 3H), 2,73 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 4,07 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

Промежуточное соединение 20. трет-Бутил-4-(карбамоилметил)пиперидин-1-карбоксилат.

Использовали процедуру получения трет-бутил-2-(2-карбамоилэтил)пиперидин-1-карбоксилата за исключением того, что вместо 3-{1-[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-2-ил}пропановой кислоты использовали 2-{1-[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил}уксусную кислоту (72%);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,90-1,04 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 3,87 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

Промежуточное соединение 21. 1H,5H,6H,7H-Индено[5,6-d]имидазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 2,3-дигидро-1H-инден-5,6-диамин (количественный выход); m/z = 173,9 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 22. 4,5-Диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин.

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3,4-диметилбензол-1,2-диамин (83%); m/z = 162,0 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 23. 4-Метил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-метилбензол-1,2-диамин (количественный выход); m/z = 148,0 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 24. 4,5-Дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3,4-дифторбензол-1,2-диамин (60%); m/z = 170,0 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 25. 3,4-Дихлорбензол-1,2-диамин

В раствор 2,3-дихлор-6-нитроанилина, полученного описанным в литературе способом (Carta et al., 2007), (1,08 г, 5,21 ммоль) в MeOH (4,40 мл) добавляли раствор хлорида олова(II) дигидрата (4,71 г, 20,87 ммоль) в концентрированной HCl (6,60 мл).

Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали до половины объема, подщелачивали 5М водным NaOH, разбавляли EtOAc (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученный осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая требуемый продукт в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,87 г, 94%); m/z = 176,9, 178,9 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 26. 4,5-Дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3,4-дихлорбензол-1,2-диамин (48%); m/z = 201,9, 203,9 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 27. 4-Хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-хлорбензол-1,2-диамин (полученный в соответствии со способом, описанным в Int. Appl. No. PCT/US 2008/003935 (Pub. No. WO 2008118454)) (57%); m/z = 167,9, 169,9 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 28. 4-Хлор-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-амин

В раствор 2-хлорпиридин-3,4-диамина (0,92 г, 6,42 ммоль) в DCE (36 мл) по каплям добавляли этил-N-карботиоилкарбамат (0,83 мл, 7,1 ммоль) в атмосфере азота. Через 10 мин добавляли EDC·HCl (1,35 г, 7,1 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (5,60 мл, 32,1 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение 2 ч реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в 1М водном NaOH (50 мл), промывали DCM (2×40 мл) и нейтрализовали 1М HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием и растирали в DCM. Карбамат суспендировали в EtOH (10 об.) и добавляли 2М водный NaOH (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 8 ч. Реакционную смесь упаривали, растворяли в воде, нейтрализовали 3М HCl(aq), экстрагировали смесью пропан-2-ол/хлороформ (3×50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (0,43 г, 40%). m/z = 168,9, 170,9 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 29. 4,6-Дифтор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того,

что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3,5-дифторбензол-1,2-диамин (48%); $m/z = 169,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 30. Оксан-4-карбоксаимид.

В раствор оксан-4-карбоновой кислоты (800 мг, 6,15 ммоль) в хлороформе (5 мл) с перемешиванием добавляли по каплям триэтиламин (1,28 мл, 9,22 ммоль) и изобутил-хлорформиат (884 мкл, 7,37 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем через раствор пропускали газообразный аммиак в течение 15 мин. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в смеси пропан-2-ол/хлороформ (1:4, 25 мл) и промывали водой, 5% водным NaHCO₃, а затем 1М водным HCl. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,20 г, 91%);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,44-1,63 (m, 4H), 2,23-2,34 (m, 1H), 3,27 (td, 2H), 3,82 (ddd, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Промежуточное соединение 31. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамид.

В раствор проп-2-енамида (170 мг, 2,38 ммоль) в DMF (8 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (400 мкл, 3,96 ммоль) и пиридин (190 мкл, 2,38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли по каплям тионилхлорид (180 мкл, 2,38 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (6 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амина (400 мг, 1,98 ммоль) в DMF (8 мл), а затем добавляли триэтиламин (320 мкл, 2,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл), а объединенные органические экстракты промывали 10% лимонной кислотой (2×15 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM и очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (41 мг, 5%); $m/z = 378,8, 380,8$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 32. 6-[(2-Метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-карбоксаимид.

В раствор 6-фторпиридин-2-карбоксамида (500 мг, 3,57 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (2-метоксиэтил)(метил)амин (636 мг, 7,14 ммоль) и K₂CO₃ (1,23 г, 8,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Еще добавляли (2-метоксиэтил)(метил)амин (636 мг, 7,14 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 100°C еще в течение 7 ч. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (580 мг, 78%); $m/z 210,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 33. трет-Бутил-3-карбамоил-3-фторазетидин-1-карбоксилат

В раствор 1-[(трет-бутоксикарбонил)-3-фторазетидин-3-карбоновой кислоты, полученной описанным в литературе способом (Faming Zhuanli Shenqing, 102731362, 17 Oct 2012), (1,00 г, 4,56 ммоль) в DCM (70 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли DMF (200 мкл, 2,60 ммоль) и оксалилхлорид (490 мкл, 5,70 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем в раствор по каплям добавляли водный раствор аммиака (2,28 мл, 22,81 ммоль). После перемешивания еще 30 мин при 0°C реакционную смесь доводили до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой (3×30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (990 мг, 99%); $m/z = 162,9$ (МН-tBu)⁺.

Промежуточное соединение 34. 3-Циклобутилпропанамид

В раствор 3-циклобутилпропановой кислоты (984 мг, 7,67 ммоль) в DCM (50 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям триэтиламин (1,00 мл, 7,67 ммоль) и этил-хлорформиат (731 мкл, 7,67 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли водный раствор аммиака (769 мкл, 7,67 ммоль) при 0°C и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), экстрагировали водой (3×100 мл) и 10% водным NaHCO₃ (100 мл). Объединенные водные фазы подкисляли 10% лимонной кислотой (10 мл), а затем экстрагировали DCM (3×75 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (548 мг, 56%); $m/z = 128,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 35. 3-(3,4,5-Триметоксифенил)пропанамид.

В раствор 3-(3,4,5-триметоксифенил)пропановой кислоты (1,00 г, 4,16 ммоль) в DCM (20 мл) с перемешиванием в атмосфере аргона добавляли по каплям DMF (80 мкл, 1,04 ммоль) и оксалилхлорид (719

мкл, 8,32 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и оставляли на 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM и охлаждали до 0°C, а полученный раствор насыщали газообразным аммиаком. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли водой, а образовавшийся осадок собирали фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (690 мг, 66%);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,35 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 6,53 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,30 (s, 1H).

Промежуточное соединение 36. 3-Метансульфонилбензамид

В раствор 3-метансульфонилбензойной кислоты (1,50 г, 7,49 ммоль) в DCM (7 мл) с перемешиванием в атмосфере аргона добавляли по каплям DMF (144 мкл, 1,87 ммоль) и оксалилхлорид (1,29 мл, 14,98 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и оставляли на 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в THF и охлаждали до 0°C, а полученный раствор насыщали газообразным аммиаком. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли смесью MeOH/DCM, а образовавшийся осадок собирали фильтрованием. Фильтрат упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (750 мг, 42%); m/z = 200,3 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 37. 4-Бром-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-бромбензол-1,2-диамин (62%); m/z = 211,8, 213,8 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 38. 2-Амино-5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-4-карбонитрил

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 2,3-диамино-6-хлорбензонитрил (полученный описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2003/051277, 26 Jun 2003) (60%); m/z = 192,9, 194,9 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 39. 4-Фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-фторбензол-1,2-диамин (полученный описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2002/008224, 31 Jan 2002) (43%); m/z = 151,9 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 40. 4,6-Диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3,5-диметилбензол-1,2-диамин (полученный описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2003/008413, 30 Jan 2003) (количественный выход); m/z = 162,0 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 41. 4-Хлор-5-фтор-3H-1,3-бензодиазол-2-амин

Раствор BrCN (198 мг, 1,87 ммоль) в MeCN (2 мл) с перемешиванием вносили по каплям в раствор 3-хлор-4-фторбензол-1,2-диамина, полученного описанным в литературе способом: Oriental Journal of Chemistry, 2007, 23, 571-576; (300 мг, 1,87 ммоль), в смеси MeCN/H₂O (11:1, 8 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл). Осадок удаляли фильтрованием, а фильтрат упаривали. Остаток разбавляли водой (30 мл), обрабатывали ультразвуком, фильтровали и промывали водой, получая указанное соединение в виде оранжево-коричневого твердого вещества (110 мг, 32%); m/z = 185,9, 187,9 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 42. 5-Хлор-4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 4-хлор-3-метилбензол-1,2-диамин (полученный описанным в литературе способом: U.S. Pat. Appl. Publ, 20060111416, 25 May 2006) (99%); m/z = 181,9, 183,9 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 43. 4-Хлор-3-фторбензол-1,2-диамин

В микроволновый флакон вносили 1,3-дихлор-2-фтор-4-нитробензол (2,00 г, 9,52 ммоль), фенилметанамин (4,17 мл, 38,1 ммоль) и THF (20 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 80°C в течение 3 ч, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали 0,5M HCl (20 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали.

Остаток растворяли в MeOH (15 мл), а колбу откачивали и продували азотом (×3). В раствор с перемешиванием добавляли 10% Pd/C (60 мг, 0,06 ммоль). Колбу откачивали и продували азотом (×3), а затем откачивали и продували водородом (×3). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOH и упаривали, получая неочищенный продукт в виде коричневого вещества. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 20-60% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде красновато-коричневого твердого вещества (655 мг, 72%); m/z = 160,9, 162,9 (MH)⁺.

Промежуточное соединение 44. 5-Хлор-4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того,

что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 4-хлор-3-фторбензол-1,2-диамин (99%); $m/z = 185,9, 187,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 45. 2-Фтор-3-метокси-6-нитроанилин.

В микроволновый флакон вносили 2,3-дифтор-1-метокси-4-нитробензол (1,00 г, 5,29 ммоль) и 7М аммиак в MeOH (15 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 80°C в течение 40 мин, после чего упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанный продукт в виде желтого твердого вещества (0,97 г, 99%); $m/z = 186,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 46. 3-Фтор-4-метоксибензол-1,2-диамин.

В колбу вносили 2-фтор-3-метокси-6-нитроанилин (0,97 г, 5,26 ммоль) и MeOH (25 мл), а затем откачивали и продували азотом (×3). В раствор с перемешиванием добавляли 10% Pd/C (112 мг, 0,11 ммоль). Колбу откачивали и продували азотом (×3), а затем откачивали и продували водородом (×3). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH и упаривали, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества. (822 мг, 97%); $m/z = 157,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 47. 4-Фтор-5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин

В раствор 3-фтор-4-метоксибензол-1,2-диамина (820 мг, 5,25 ммоль) с перемешиванием добавляли по каплям раствор BrCN (640 мг, 6,04 ммоль) в MeCN (2 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и обрабатывали ультразвуком. Осадок собирали фильтрованием и промывали водой, получая указанное соединение в виде красного твердого вещества (970 мг, количественный выход); $m/z = 182,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 48. 7-(Трифторметил)-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин

В раствор 3-(трифторметил)бензол-1,2-диамина (700 мг, 3,97 ммоль) в смеси MeCN/вода (5:1, 14 мл) с перемешиванием по каплям добавляли 5М раствор BrCN в MeCN (0,87 мл, 4,35 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 14 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (20 мл) и диэтиловым эфиром (40 мл), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (540 мг, 66%); $m/z = 202,1$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 49. 4-(Метилсульфанил)-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амина за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-(метилсульфанил)бензол-1,2-диамин (полученный описанным в литературе способом: J. Med. Chem. 2005, 48, 8253-8260) (99%); $m/z = 178,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 50. (4S)-4-Бензил-3-(3-циклопентилпропаноил)-1,3-оксазолидин-2-он.

В раствор (4S)-4-бензил-1,3-оксазолидин-2-она (1,00 г, 5,64 ммоль) в безводном THF (50 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям 2,5М н-бутиллитий в гексане (2,26 мл, 5,65 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли 3-циклопентилпропаноилхлорид (864 мкл, 5,64 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (25 мл) при 0°C, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 33% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,55 г, 90%); $m/z = 302,0$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 51. (4S)-4-Бензил-3-[(2S)-2-(циклопентилметил)пропаноил]-1,3-оксазолидин-2-он.

В раствор (4S)-4-бензил-3-(3-циклопентилпропаноил)-1,3-оксазолидин-2-она (1,50 г, 4,98 ммоль) в безводном THF (60 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям 1М NaHMDS в THF (7,47 мл, 7,47 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли йодметан (930 мкл, 14,93 ммоль). Через 3 ч при -78°C реакционную смесь доводили до комнатной температуры. После перемешивания еще 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl при 0°C. После доведения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-40% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,03 г, 65%); $m/z = 316,2$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 52. (2S)-3-Циклопентил-2-метилпропановая кислота

В раствор (4S)-2-бензил-3-[(2S)-2-(циклопентилметил)пропаноил]-1,3-оксазолидин-2-она (1,00 г, 3,17 ммоль) в THF (20 мл) с перемешиванием добавляли гидроксид лития моногидрат (532 мг, 12,68 ммоль), а затем перекись водорода (570 мкл, 19,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем упаривали до половины объема. Добавляли EtOAc (25 мл) и 1М HCl (25 мл), а органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и экстрагировали 1М NaOH. Водную фазу подкисляли 1М HCl до pH 3 и

экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде бесцветного масла (395 мг); $m/z = 178,0$ (M+Na)⁺.

Промежуточное соединение 53. (2S)-3-Циклопентил-2-метилпропанамид

В раствор (2S)-3-циклопентил-2-метилпропановой кислоты (395 мг, 2,53 ммоль) в DCM (40 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли DMF (100 мкл, 1,30 ммоль) и оксалилхлорид (271 мкл, 3,16 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, а затем добавляли водный раствор аммиака (1,27 мл, 12,64 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой (2×50 мл) и 10% лимонной кислотой (2×50 мл). Объединенные водные фазы опять экстрагировали DCM (50 мл), а органические экстракты объединяли и сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (294 мг, 75%); $m/z = 156,0$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 54. (2S)-1-Метансульфонилпирролидин-2-карбоксамид

В раствор (2S)-1-метансульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,18 ммоль) в DCM (75 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли этил-хлорформиат (510 мкл, 5,18 ммоль) и триэтиламин (690 мкл, 5,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли водный раствор аммиака (1,55 мл, 15,53 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем разбавляли DCM (25 мл) и экстрагировали водой (3×50 мл). Объединенные органические экстракты упаривали. Остаток разбавляли DCM (50 мл), обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтрат сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде бежевого твердого вещества (415 мг, 38%); $m/z = 192,9$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 55. Смесь диастереомеров (S)-{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-три-азатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил}(фенил)метилацетата.

В раствор (S)-карбамоил(фенил)метилацетата, полученного описанным в литературе способом: Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 3011-3019; (0,63 г, 3,26 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,22 г, 7,82 ммоль), а затем пиридин (315 мкл, 3,91 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По каплям добавляли тионилхлорид (284 мкл, 3,91 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C еще 1 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили с перемешиванием в раствор 5,6-диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (525 мг, 3,26 ммоль) в DMF (20 мл), а затем добавляли триэтиламин (546 мкл, 3,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (4×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом обратнофазовой хроматографии в C18, используя кислотный элюент, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества в виде смеси диастереомеров (536 мг, 36%); $m/z = 461,0$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 56. 3-Циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-9-{2-[трис(пропан-2-ил)силлил]-этинил}-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (239986).

В микроволновый флакон вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), йодид меди(I) (2,5 мг, 0,01 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9,2 мг, 0,01 ммоль), PPh₃ (11 мг, 0,04 ммоль), дегазированный DMF (1 мл), этинилтрис(пропан-2-ил)силан (121 мкл, 0,54 ммоль) и диэтиламин (346 мкл, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в микроволновке при 120°C в течение 35 мин. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в DCM (15 мл), промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором NaCl (10 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-2% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого масла (100 мг, 49%); $m/z = 561,2$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 57. 4-(Трифторметокси)-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (239991).

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-(трифторметокси)бензол-1,2-диамин (91%); $m/z = 218,0$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 58. 4-Йод-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (239995).

В раствор 4-бром-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (1,00 г, 4,72 ммоль) в диоксане (25 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли йодид калия (1,57 г, 9,43 ммоль), йодид меди(I) (90 мг, 0,47 ммоль) и N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (102 мкл, 0,94 ммоль). Сначала реакционную смесь нагревали 2 ч при 100°C. Затем реакционную смесь нагревали еще 38 ч при 125°C. За этот период порциями еще добавляли йодид калия (2,35 г, 14,15 ммоль), йодид меди(I) (180 мг, 0,94 ммоль) N,N'-диметилэтан-1,2-амин (204 мкл, 1,88 ммоль). Затем реакционную смесь упаривали, а остаток разбавляли EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Образовавшийся осадок удаляли фильтрованием, а водную фазу экстрагировали смесью IPA/CHCl₃ (1:1, 2×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл),

сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде пурпурного твердого вещества (775 мг, 64%); $m/z = 259,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 59. Фенил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилат (239996)

В герметичную колбу вносили 3-циклопентил-N-[9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (200 мг, 0,40 ммоль), безводный MeCN (2 мл), ацетат палладия(II) (9 мг, 0,04 ммоль) и три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (46 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и добавляли фенилформиат (108 мкл, 0,99 ммоль), а затем триэтиламин (137 мкл, 0,99 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, запечатывали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (8 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (2×7 мл), водой (7 мл) и насыщенным раствором NaCl (7 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-2% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (65 мг, 64%); $m/z = 501,2$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 60. 4-Бром-6-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (239916)

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-бром-5-хлорбензол-1,2-диамин (полученный описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2013/067260) (84%); $m/z = 245,8, 247,8$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 61. 6-Бром-4-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (239926).

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 5-бром-3-фторбензол-1,2-диамин (количественный выход); $m/z = 229,8, 231,8$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 62. 6-Хлор-5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (239941)

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 4-хлор-5-метоксибензол-1,2-диамин (61%); $m/z = 198,0, 199,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 63. 2-Бром-3-метокси-6-нитроанилин (239933)

В раствор 2-бром-3-фтор-6-нитроанилина (1,00 г, 4,26 ммоль) в MeOH (43 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли 5,4М NaOMe в MeOH (1,7 мл, 9,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли водой. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали водой, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (1,05 г, количественный выход); $m/z = 246,9, 248,8$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 64. 3-Бром-4-метоксибензол-1,2-диамин (239933)

Суспензию 2-бром-3-метокси-6-нитроанилина (1,15 г, 4,66 ммоль) и хлорида олова(II) дигидрата (5,25 г, 23,28 ммоль) в EtOAc (47 мл) нагревали с перемешиванием при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH 14 с помощью 5М NaOH. Полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин, а затем фильтровали через целит промывали EtOAc. Органическую фазу из фильтрата промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (970 мг, 96%); $m/z = 216,9, 218,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 65. 4-Бром-5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (239933)

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 3-бром-4-метоксибензол-1,2-диамин (58%); $m/z = 241,9, 243,9$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 66. 5-Бром-4-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (239937)

Использовали процедуру получения 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин за исключением того, что вместо 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина использовали 4-бром-3-фторбензол-1,2-диамин (73%); $m/z = 229,8, 231,8$ (МН)⁺.

Промежуточное соединение 67. Этил-(2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропаноат (239949/239952)

В суспензию гидроксида натрия (60%, 0,61 г, 15,24 ммоль) в THF (20 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор этил-(2S)-2-гидроксипропаноата (1,50 г, 12,7 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем по каплям добавляли раствор 4-бром-2-метил-2-бутена (2,27 г, 15,2 ммоль) в THF (5 мл) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), а затем сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде коричневого масла (2,00 г, 81%);

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 1,24 (t, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,88 (dd, 1H), 3,93 (q, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H).

Промежуточное соединение 68. (2S)-2-[(3-Метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропановая кислота (239949/239952).

В раствор этил-(2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропаноата (600 мг, 2,90 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли раствор LiOH·H₂O (609 мг, 14,50 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали водой (20 мл). Водный слой подкисляли до pH 1 с помощью 3М HCl, а затем экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде желтой жидкости (440 мг, 86%);

¹H-ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,43 (d, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 3,95-4,17 (m, 3H), 5,34 (ddt, 1H), 11,09 (s, 1H).

Промежуточное соединение 69. (2S)-2-[(3-Метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид (239949/239952).

В раствор (2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропановой кислоты (400 мг, 2,28 ммоль) в DCM (5 мл) с перемешиванием по каплям добавляли оксалилхлорид (391 мкл, 4,51 ммоль). Добавляли DMF (2 капли) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток растворяли в DCM (5 мл). Полученный раствор вносили по каплям в водный раствор аммиака (1,30 мл, 11,4 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (200 мг, 54%);

¹H-ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,40 (d, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,86 (q, 1H), 4,04 (d, 2H), 5,27-5,40 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H).

Промежуточное соединение 70. (2S)-N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид (239949/239952).

В раствор амида (2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид (180 мг, 1,145 ммоль) в безводном DCM (5 мл) в атмосфере азота добавляли пиридин (93 мкл, 1,15 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (358 мг, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли тионилхлорид (84 мкл, 1,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (154 мг, 3,57 ммоль) в DMF (2 мл), а затем триэтиламин (160 мкл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растворяли в DCM. Образовавшийся осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат упаривали, получая указанное соединение в виде оранжевого твердого вещества (270 мг, 67%); m/z = 425,1 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 71. Этил-(2R)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропаноат (239958/239959).

Использовали процедуру получения этил-(2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропаноата за исключением того, что вместо этил-(2S)-2-гидроксипропаноата использовали этил-(2R)-2-гидроксипропаноат (84%);

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 1,25 (t, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,69-1,72 (m, 3H), 3,90 (dd, 1H), 3,95 (q, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 5,30-5,35 (m, 1H).

Промежуточное соединение 72. (2R)-2-[(3-Метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропановая кислота (239958/239959).

Использовали процедуру получения (2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропановой кислоты за исключением того, что вместо этил-(2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропаноата использовали этил-(2R)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропаноат (91%);

¹H-ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,45 (d, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,97-4,18 (m, 3H), 5,30-5,40 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

Промежуточное соединение 73. (2R)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид (239958/239959).

Использовали процедуру получения (2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид за исключением того, что вместо этил-(2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропановой кислоты использовали (2R)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропановую кислоту (29%);

¹H-ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,34 (d, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,80 (q, 1H), 3,98 (d, 2H), 5,16-5,38 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,56 (s, 1H).

Промежуточное соединение 74. (2R)-N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид

(239958/239959).

Использовали процедуру получения (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамида за исключением того, что вместо (2S)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамида использовали (2R)-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамида (68%); $m/z = 425,0$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 75. (2R)-2-(3-Хлорфеноксипропанамида (239968/29969).

В раствор (2S)-2-гидроксипропанамида (500 мг, 5,61 ммоль) в безводном DCM (50 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (434 мкл, 5,61 ммоль), а затем триэтиламин (783 мкл, 5,61 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, а органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в безводном ацетонитриле (50 мл) и добавляли 3-хлорфенол (721 мг, 5,61 ммоль) и K₂CO₃ (776 мг, 5,61 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 70°C в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором NaCl (100 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (220 мг, 20%); $m/z = 200,2, 202,3$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 76. (2S)-2-Циклогексилпропанамида (239985).

В раствор [(трет-бутоксикарбонил)амино](циклогексил)уксусной кислоты (500 мг, 3,2 ммоль) в DCM (50 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли DMF (2 капли), а затем тионилхлорид (0,25 мл, 3,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, а затем упаривали. Остаток растворяли в безводном THF (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 0,5 М аммиак в THF (32 мл). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 дней. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в DCM (30 мл) и промывали водой (30 мл). Водный слой экстрагировали DCM (30 мл) и смесью IPA/CHCl₃ (1:1, 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в EtOAc, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (150 мг, 31%); $m/z = 156,0$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 77. Этил-(2S)-2-(циклопент-1-ен-1-илметокси)пропаноат (239997/239998).

В суспензию гидрида натрия (60%, 0,81 г, 20,3 ммоль) в THF (35 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор этил-(2S)-2-гидроксипропаноата (2,00 г, 16,9 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. В реакционную смесь по каплям при 0°C добавляли раствор 1-(бромметил)циклопент-1-ена, полученного описанным в литературе способом: J. Am. Chem. Soc, 2013, 135, 10769-10775; (3,27 г, 20,3 ммоль) в THF (5 мл). Затем реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и EtOAc (150 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 5-30% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде желтого вещества (1,75 г, 50%);

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 1,31 (t, 3H), 1,42 (d, 3H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 4H), 3,97-4,04 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 2H), 5,64-5,70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 78. (2S)-2-(Циклопент-1-ен-1-илметокси)пропановая кислота (239997/239998).

В раствор этил-(2S)-2-(циклопент-1-ен-1-илметокси)пропаноата (1,75 г, 8,39 ммоль) в MeOH (12 мл) и воде (4 мл) по каплям добавляли 7,5M NaOH (1,34 мл, 10,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. MeOH выпаривали, а остаток доводили до pH 1 помощью 1 M HCl. Кислый водный раствор экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде желтого масла (1,09 г, 76%);

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 1,48 (d, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,28-2,42 (m, 4H), 4,07 (q, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 5,66-5,74 (m, 1H).

Промежуточное соединение 79. (2S)-2-(Циклопент-1-ен-1-илметокси)пропанамида (239997/239998).

В раствор (2S)-2-(циклопент-1-ен-1-илметокси)пропановой кислоты (1,10 г, 6,46 ммоль) в DCM (15 мл) с перемешиванием по каплям добавляли оксалилхлорид (832 мкл, 9,69 ммоль). Добавляли DMF (2 капли) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в DCM (15 мл) и добавляли водный раствор аммиака (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (50 мл) и промывали водой. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (1,15 г, количественный выход);

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 1,43 (d, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,24-2,43 (m, 4H), 3,91 (q, 1H), 4,04-4,19 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,57 (s, 1H).

Промежуточное соединение 80. Фенил-11-хлор-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилат (240015).

Использовали процедуру получения фенил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилата за исключением того, что вместо 3-циклопентил-N-[9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид использовали N-[11-хлор-9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (39%); m/z = 535,2, 537,2 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 81. 2-(2-Метоксиэтокси)пиридин-4-карбонитрил (240032).

В суспензию гидрида натрия (60%, 347 мг, 8,66 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли по каплям раствор 2-метоксиэтан-1-ола (549 мг, 7,22 ммоль) в безводном диоксане (5 мл). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. В реакционную смесь при 0°C добавляли раствор 2-хлорпиридин-4-карбонитрила (1,00 г, 7,22 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и EtOAc (40 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. В неочищенный продукт добавляли EtOAc (10 мл). Образовавшийся осадок удаляли фильтрованием, а фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде зеленого масла (255 мг, 20%); m/z = 179,0 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 82. 2-(2-Метоксиэтокси)пиридин-4-карбоксамид (240032).

В раствор 2-(2-метоксиэтокси)пиридин-4-карбонитрила в смеси вода/EtOH (1:1, 4 мл) с перемешиванием добавляли 2М NaOH (0,65 мл, 1,3 ммоль) и 28% H₂O₂ (0,14 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (180 мг, 73%); m/z = 197,0 (МН)⁺.

Промежуточное соединение 83. Фенил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилат (240026).

В герметичную колбу вносили 3-циклопентил-N-[9-йод-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (65%, 300 мг, 0,36 ммоль), безводный MeCN (2 мл), ацетат палладия(II) (8 мг, 0,04 ммоль) и три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (42 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и добавляли фенилформиат (0,1 мл, 0,9 ммоль), а затем триэтиламин (157 мкл, 0,91 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, запечатывали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли еще ацетат палладия(II) (8 мг, 0,04 ммоль) и три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (42 мг, 0,15 ммоль), фенилформиат (0,1 мл, 0,9 ммоль) и триэтиламин (157 мкл, 0,91 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, запечатывали и перемешивали при 80°C еще 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом обратнофазовой хроматографии в C18, используя кислотный элюент, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (115 мг, 58%); m/z = 531,2 (МН)⁺.

Пример 1. 6-Хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239471).

В раствор 6-хлорпиридин-2-карбоксамида (1,00 г, 13,0 ммоль) в DMF (8 мл) с перемешиванием в атмосфере аргона добавляли по каплям пиридин (1,05 мл, 13,0 ммоль) и этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,73 мл, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли тионилхлорид (0,95 мл, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 ч, а затем упаривали, получая промежуточный ацилимин. Промежуточный ацилимин растворяли в DMF (5 мл) и вносили в раствор 5,6-диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (2,03 г, 13,0 ммоль) в DMF (7 мл), а затем добавляли триэтиламин (1,80 мл, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (0,6 г, 22%); m/z = 423,4, 425,4

(МН)⁺.

Пример 2. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид (ABR239472).

В раствор 6-фторпиридин-2-карбоксамида (700 мг, 4,75 ммоль) в DMF (7 мл), в атмосфере аргона, добавляли этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (629 мкл, 4,75 ммоль) и пиридин (383 мкл, 4,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли тионилхлорид (344 мкл, 4,75 ммоль). Перемешивание продолжали еще 2,5 ч, а затем реакционную смесь упаривали, получая промежуточный ацилимин. Полученный промежуточный ацилимин растворяли в DMF (5 мл) и вносили в раствор 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (519 мг, 2,57 ммоль) в DMF (5 мл). Затем добавляли триэтиламин (0,35 мл, 2,56 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (300 мг, 25%); m/z = 448,4, 450,4 (МН)⁺.

Пример 3. N-[4-Оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 238128).

В раствор бензамида (1,00 г, 8,26 ммоль) в DMF (40 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям пиридин (666 мкл, 8,26 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,29 г, 8,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин в атмосфере азота, а затем добавляли тионилхлорид (0,60 мл, 8,26 ммоль) и перемешивали раствор еще 1 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (1,10 г, 8,26 ммоль) и триэтиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 6 ч, а затем при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали, растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, элюируя 20-50% EtOAc в гептане, а затем еще автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (12 мг, 0,4%).

Пример 4. 2-Циклогексил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 238883).

В раствор 2-циклогексилацетамида (425 мг, 3,01 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (243 мкл, 3,01 ммоль) и метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (470 мг, 3,01 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем в него по каплям добавляли тионилхлорид (218 мкл, 3,01 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем перемешивали еще 16 ч. Реакционную смесь упаривали, получая промежуточный ацилимин, который использовали без дополнительной очистки.

В порцию промежуточного ацилимина (200 мг, 0,72 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (95 мг, 0,72 ммоль), а затем триэтиламин (95 мкл, 0,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч, а затем упаривали. Полученное коричневое масло очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (58 мг, 22%).

Пример 5. 3-(Морфолин-4-ил)-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238798)

В раствор 3-(морфолин-4-ил)пропанамида (1,00 г, 6,32 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (510 мкл, 6,32 ммоль) а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (649 мкл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем добавляли тионилхлорид (459 мкл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и фильтровали через небольшой слой целита. Фильтрат упаривали, получая промежуточный ацилимин (1,2 г), который использовали без дополнительной очистки. В порцию промежуточного ацилимина (250 мг, 0,84 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-аминобензимидазол (112 мг, 0,84 ммоль) и триэтиламин (109 мкл, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (98 мг, 30%).

Пример 6. N-[4-Оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид (ABR 238799).

В раствор 3-(пирролидин-1-ил)пропанамида, полученного согласно литературе (You et al., 2008), (1,00 г, 7,03 ммоль) в DMF (10 мл), с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (567 мкл, 7,03 ммоль) а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (722 мкл, 7,03 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли тионилхлорид (510 мкл, 7,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 6 ч при комнатной температуре, а затем

упаривали, получая промежуточный ацилимин (1,78 г), который использовали без дополнительной очистки. В порцию промежуточного ацилимина (200 мг, 0,71 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-аминобензимидазол (95 мг, 0,71 ммоль) а затем триэтиламин (92 мкл, 0,71 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (49 мг, 18%).

Пример 7. 3-(Оксан-4-ил)-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238816).

В раствор N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамида (25 мг, 0,08 ммоль) и 4-йодоксана (80 мг, 0,26 ммоль) в смеси EtOH (5 мл) и воды (1,5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли цинк в порошке (101,0 мг, 1,54 ммоль) и йодид меди (98,2 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc (3×25 мл). Фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (17 мг, 16%).

Пример 8. 2-Бром-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 238803).

В раствор 2-бромбензамида (177 мг, 0,88 ммоль) в DMF (6 мл) с перемешиванием добавляли по каплям пиридин (71 мкл, 0,88 ммоль) и этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (90 мкл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли тионилхлорид (64 мкл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем упаривали, получая промежуточный ацилимин. Промежуточный ацилимин растворяли в DMF (4 мл) и вносили в раствор 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (118 мг, 0,88 ммоль) в DMF (2 мл), а затем добавляли триэтиламин (118 мкл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC в 10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (10 мг, 3%).

Пример 9. 3-Циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238789).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 2-бромбензамида использовали 3-циклопентилпропанамид. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2,5% MeOH в DCM (12%).

Пример 10. 3,5-Диметокси-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамид (ABR 238802)

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 2-бромбензамида использовали 3,5-диметоксибензамид. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC, используя в качестве элюента 5% MeOH в DCM (2%).

Пример 11. 6-Метил-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]пиридин-3-карбоксамид (ABR 238843).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 2-бромбензамида использовали 6-метилпиридин-3-карбоксамид.

Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC, используя в качестве элюента 10% MeOH в DCM (2%).

Пример 12. 3,5-Дихлор-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 238895)

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 2-бромбензамида использовали 3,5-дихлорбензамид. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC, используя в качестве элюента 5% MeOH в DCM (8%).

Пример 13. 3-Циклогексил-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]пропанамид (ABR 238219)

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида исполь-

зовали 3-циклогексилпропанамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC, используя в качестве элюента 10% MeOH в DCM (10%).

Пример 14. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 238786)

В раствор метил-(Z)-бензоилимино-3,3,3-трифторпропаноата (150 мг, 0,58 ммоль) и 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (93 мг, 0,58 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (60 мкл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл), промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (47 мг, 21%).

Пример 15. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид (ABR 238787)

Растворяли 3-фенилпропанамид (500 мг, 3,35 ммоль) в DMF (15 мл) и добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (523,03 мг, 3,35 ммоль) и пиридин (270 мкл, 3,35 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли тионилхлорид (243 мкл, 3,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 ч, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя EtOAc, а фильтрат упаривали, получая промежуточный ацилимин (502 мг), который использовали без дополнительной очистки. В раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (84,18 мг, 0,52 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли триэтиламин (67,17 мкл, 0,52 ммоль), а затем промежуточный ацилимин (150 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), упаривали и очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (76 мг, 35%).

Пример 16. 3-(2-Хлорфенил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238908).

В раствор 3-(2-хлорфенил)пропанамид (500 мг, 2,72 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (425 мг, 2,72 ммоль), а затем пиридин (220 мкл, 2,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем добавляли тионилхлорид (198 мкл, 2,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 16 ч, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой целита, а затем кремнезема, элюируя EtOAc, а фильтрат упаривали, получая промежуточный ацилимин в виде желтого масла (850 мг), которое использовали без дополнительной очистки. В раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (50 мг, 0,31 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли порцию промежуточного ацилимина (100 мг, 0,31 ммоль), а затем триэтиламин (41 мкл, 0,31 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 8 ч. Реакционную смесь упаривали и очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде бежевого твердого вещества (30 мг, 21%).

Пример 17. 3,5-Дихлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239340).

В раствор 3,5-дихлорбензамида (300 мг, 1,58 ммоль) в DMF (20 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (127 мкл, 1,58 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (370 мг, 2,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям тионилхлорид (115 мкл, 1,58 ммоль) и перемешивали раствор еще 1 час при этой температуре. Реакционную смесь упаривали, пропускали через небольшой слой кремнезема, элюируя EtOAc в атмосфере азота. Фильтрат сразу же упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацилимин снова растворяли в DMF (10 мл). В этот раствор добавляли 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (191 мг, 1,18 ммоль) и триэтиламин (210 мкл, 1,58 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали водой (2×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×30 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (при высоком pH), получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества (45 мг, 6%).

Пример 18. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-4-фенилбензамид (ABR 239078).

В раствор 4-фенилбензамида (250 мг, 1,27 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (198 мг, 1,27 ммоль), а затем пиридин (102 мкл,

1,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям тионилхлорид (92 мкл, 1,27 ммоль) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя EtOAc, а фильтрат упаривали, получая промежуточный ацилимин. Промежуточный ацилимин растворяли в DMF (10 мл) и добавляли 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (204 мг, 1,27 ммоль), а затем триэтиламин (177 мкл, 1,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, а затем при 80°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, элюируя 0-5% MeOH в DCM, а затем еще автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (38 мг, 6%).

Пример 19. 4-Циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бутанамид (ABR 238854).

В высушенную в сушильном шкафу колбу вносили N-[10,11-диметил-3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]проп-2-енамид (80 мг, 0,24 ммоль), а затем EtOH (5 мл) и (йодметил)циклопентан (99 мг, 0,47 ммоль). Затем в реакционную смесь добавляли цинк в порошке (93 мг, 1,42 ммоль) и йодид меди (90 мг, 0,47 ммоль), а затем воду (1,5 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 2 мин, а затем суспензию помещали в ультразвуковую баню на 6 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь вносили еще йодид меди (90 мг, 0,47 ммоль), цинк в порошке (93 мг, 1,42 ммоль) и (йодметил)циклопентан (99 мг, 0,47 ммоль) и обрабатывали реакционную смесь ультразвуком еще 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и еще промывали EtOAc (100 мл). Органический фильтрат упаривали и очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 5-10% MeOH в DCM, а затем еще автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде бежевого твердого вещества (11 мг, 11%).

Пример 20. 2-Циклогексил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 238884)

В высушенную в сушильном шкафу колбу вносили 2-циклогексилацетамид (425 мг, 3,01 ммоль), а затем DMF (15 мл) и пиридин (243 мкл, 3,01 ммоль) в атмосфере азота. В раствор добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (470 мг, 3,01 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. В раствор по каплям добавляли тионилхлорид (218,4 мкл, 3,01 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем перемешивали еще 16 ч. Реакционную смесь упаривали, получая промежуточный ацилимин, который использовали без дополнительной очистки. Промежуточный ацилимин (200 мг, 0,72 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (115 мг, 0,72 ммоль) и триэтиламин (95 мкл, 0,72 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали при высоком вакууме, а затем очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (150 мг, 51%).

Пример 21. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбоксамид (ABR 238950).

В раствор 6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбоксамида (500 мг, 2,27 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере азота добавляли пиридин (183 мкл, 2,27 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (354 мг, 2,27 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли тионилхлорид (165 мкл, 2,27 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 16 ч, а затем упаривали. Полученный промежуточный ацилимин (643 мг, 1,8 ммоль) и 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (289,38 мг, 1,8 ммоль) сразу же растворяли в DMF (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,24 мл, 1,8 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали. Полученный остаток растирали в смеси DCM/MeOH (20:1). Полученное беловатое вещество собирали фильтрованием. Образец неочищенного твердого вещества в 50 мг очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (25 мг, 3%).

Пример 22. 1-Циклопентанкарбонил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамид (ABR 239208).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорида (95 мг, 0,23 ммоль) в безводном DCM (3 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли циклопентанкарбонилхлорид (29 мкл, 0,24 ммоль), а затем триэтиламин (63 мкл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл) и энергично перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая неочищенный продукт (содержащий смесь из 4 стереоизомеров) в виде коричневого масла. Его очищали методом SFC на колонке Chiralpak AD-H с подвижной фазой из CO₂ и MeOH, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, получая один изомер указанного соединения с неизвестной стереохимией (6 мг, 6%).

Пример 23. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(морфолин-4-ил)пропанамид (ABR 238814).

В раствор 3-(морфолин-4-ил)пропанамид (1,00 г, 6,32 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (510 мкл, 6,32 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (649 мкл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем добавляли тионилхлорид (459 мкл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 48 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и фильтровали через небольшой слой целита. Фильтрат упаривали, получая промежуточный ацилимин (1,2 г), который использовали без дополнительной очистки. В порцию промежуточного ацилимина (250 мг, 0,84 ммоль) в атмосфере азота добавляли 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (136 мг, 0,84 ммоль) в DMF (3 мл), а затем триэтиламин (109 мкл, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (25 мл) и промывали водой (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (36 мг, 10%).

Пример 24. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамид гидрохлорид (ABR 239077).

В раствор трет-бутил-3-{{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пирролидин-1-карбокси-лата (100 мг, 0,23 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям 2М HCl в эфире (114 мкл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества в виде смеси стереоизомеров (94 мг, 98%).

Пример 25. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид гидрохлорид (ABR 239205).

В раствор трет-бутил-4-{{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилата (715 мг, 1,44 ммоль) в DCM (20 мл) и диэтиловом эфире (20 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям 2М HCl в эфире (1,44 мл, 2,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали, подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром (2×20 мл) и высушивали под вакуумом, получая указанное соединение в виде соли гидрохлорида в виде бежевого твердого вещества (609 мг, 98%).

Пример 26. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-карбоксамид (ABR 239227).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида гидрохлорида (75 мг, 0,17 ммоль) в DCM (10 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-метоксиацетилхлорид (23 мг, 0,21 ммоль), а затем триэтиламин (46 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 4 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органическую фазу упаривали и очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (17 мг, 21%).

Пример 27. 3-Циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238788).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и вместо 2-бромбензамида использовали 3-циклопентилпропанамид (10%).

Пример 28. 6-Хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-3-карбоксамид (ABR 238911).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и вместо 2-бромбензамида использовали 6-хлорпиридин-3-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM (13%).

Пример 29. 3-(2,6-Дихлорфенил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238998).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и вместо 2-бромбензамида использовали 3-(2,6-дихлорфенил)пропанамид. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM (3%).

Пример 30. 2-Бром-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239004).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM (3%).

Пример 31. 6-(Циклогексиламино)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-3-карбоксамид (ABR 239024).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и вместо 2-бромбензамида использовали 6-(циклогексиламино)пиридин-3-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM (6%).

Пример 32. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид (ABR 239031).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и вместо 2-бромбензамида использовали 6-метилпиридин-3-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM (6%).

Пример 33. 3-Циклогексил-N-[10,11-диметил-3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]пропанамид (ABR 238804).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 3-циклогексилпропанамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин, а реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TCL, используя в качестве элюента 10% MeOH в DCM (3%).

Пример 34. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(пиридин-3-ил)пропанамид (ABR 239084).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 3-(пиридин-3-ил)пропанамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин, а реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 4% MeOH в DCM (1%).

Пример 35. 6-(Циклогексиламино)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (ABR 238974)

В раствор 6-хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (200 мг, 0,47 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,16 мл, 1,89 ммоль), а затем циклогексиламин (0,22 мл, 1,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 200°C в течение 1 ч, а затем упаривали. Остаток очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 5% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (15 мг, 7%).

Пример 36. 6-Циклогексил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239059).

В микроволновый флакон вносили 6-хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,24 ммоль), циклогексенборную кислоту (29 мг, 0,24 ммоль), SPhos (9 мг, 0,02 ммоль), Na₂CO₃ (50 мг, 0,47 ммоль) и DMF с водой (9:1, 10 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (5 мг, 0,02 ммоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновке при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод В при низком pH), получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (10 мг, 9%).

Пример 37. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид (ABR 239019).

В раствор метил-(2E)-3,3,3-трифтор-2-[(3-фенилпропаноил)имино]пропаноата (100 мг, 0,35 ммоль) и 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (70 мг, 0,35 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (46 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (57 мг, 36%).

Пример 38. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 238949).

В раствор 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (100 мг, 0,49 ммоль) и метил-(Z)-бензоилимино-3,3,3-трифторпропаноата (128 мг, 0,49 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (66 мкл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, упаривали и очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (24 мг, 11%).

Пример 39. 3-Циклопентилпропанамид-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238926).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (3,50 г, 24,8 ммоль) в DMF (50 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (3,87 г, 24,8 ммоль), а затем пиридин (2,00 мл, 24,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем охлаждали до 0°C. В этот раствор по каплям добавляли тионилхлорид (1,80 мл, 24,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали и фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM (100 мл). Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацилимин сразу же растворяли в DMF (30 мл) в атмосфере азота. В раствор добавляли 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (4,01 г, 19,8 ммоль), а затем триэтиламин (3,96 мл, 29,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой (4×100 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, получая темно-коричневую пенку. Ее растворяли в MeOH (100 мл) и обесцвечивали древесным углем. Полученную суспензию фильтровали через целит и промывали MeOH. Фильтрат упаривали, получая указанное соединение в виде светло-желтого твердого вещества (3,2 г, 29%).

Пример 40. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид (ABR 239424).

В раствор трет-бутил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}-2-азаспиро[3.3]-гептан-2-карбоксилата (100 мг, 0,18 ммоль) в DCM (25 мл) с перемешиванием по каплям добавляли TFA (1,0 мл, 13,1 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч, а затем упаривали. Полученное вещество подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом, получая указанное соединение в виде соли TFA в виде светло-розового твердого вещества (78 мг, 76%).

Пример 41. Смесь диастереомеров (2S)-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-2-карбоксамида (ABR 239426).

Растворяли трет-бутил-(2S)-2-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,1 ммоль) в DCM (10 мл) и добавляли TFA (0,5 мл, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали. Полученное вещество подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×20 мл) и высушивали под вакуумом, получая указанное соединение в виде соли TFA в виде смеси диастереомеров (49 мг, 95%).

Пример 42. Смесь диастереомеров N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамида (ABR 239426)

В раствор трет-бутил-3-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пирролидин-1-карбоксилата (466 мг, 0,89 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли по каплям 2М HCl в эфире (0,67 мл, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, а затем упаривали. Затем образец в 100 мг очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод при высоком pH), получая указанное соединение в виде соли гидрохлорида в виде белого твердого вещества в виде смеси диастереомеров (34 мг).

Пример 43. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид (ABR 239206)

Растворяли трет-бутил-4-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилат (810 мг, 1,51 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) и DCM (20 мл). Добавляли 2М HCl в эфире (6,04 мл, 12,08 ммоль) порциями в течение 74 ч. Реакционную смесь упаривали и полученное вещество растирали с эфиром. Образец этого

материала очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод при высоком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (7 мг).

Пример 44. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-карбоксамид (ABR 239228)

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида гидрохлорида (75 мг, 0,16 ммоль) в DCM (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (42 мкл, 0,32 ммоль), а затем 2-метоксиацетилхлорид (21 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 5-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества с чистотой примерно в 75% (16 мг, 20%). Данное соединение тестировали в биологических испытаниях без дополнительной очистки.

Пример 45. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(3-метилбутаноил)пиперидин-4-карбоксамид (ABR 239229)

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида гидрохлорида (75 мг, 0,16 ммоль) в DCM (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли 3-метилбутаноилхлорид (23 мг, 0,19 ммоль), а затем триэтиламин (42 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и промывали водой (3×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод при высоком pH), получая указанное соединение в виде светло-желтого твердого вещества с чистотой примерно в 73% (29 мг, 35%). Данное соединение тестировали в биологических испытаниях без дополнительной очистки.

Пример 46. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пиперидин-4-карбоксамид (ABR 239232)

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиперидин-4-карбоксамида гидрохлорида (75 мг, 0,16 ммоль) в DCM (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли 3,3,3-трифторпропаноилхлорид (28 мг, 0,19 ммоль), а затем триэтиламин (42 мкл, 0,32 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем еще добавляли 3,3,3-трифторпропаноилхлорид (28 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания еще 8 ч реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (3×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт реакции очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества (5 мг, 6%).

Пример 47. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]азетидин-3-карбоксамид (ABR 239257).

В раствор трет-бутил-3-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,57 ммоль) в DCM (100 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли по каплям TFA (3,53 мл, 4,72 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем доводили до комнатной температуры. Через 3 ч реакционную смесь упаривали примерно до 15 мл, а затем добавляли диэтиловый эфир (50 мл). Суспензию упаривали, а полученное вещество подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром еще 3 раза. Твердое вещество превращали в свободное основание, пропуская через колонку SCX и промывая MeOH/DCM (1:1), а затем элюируя 2М аммиаком в MeOH. Щелочной фильтрат собирали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (507 мг, 79%).

Пример 48. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(этансульфонил)азетидин-3-карбоксамид (ABR 239402).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]азетидин-3-карбоксамида (50 мг, 0,12 ммоль) в безводном THF (5 мл) с перемешиванием добавляли этансульфонилхлорид (13 мкл, 0,13 ммоль), а затем 2М NaOH (92 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли еще одну порцию этансульфонилхлорида (13 мкл, 0,13 ммоль), а затем 2М NaOH (92 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (31 мг, 51%).

Пример 49. 1-Ацетил-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]азетидин-3-карбоксамид (ABR 239403).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-

1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]азетидин-3-карбоксамида (100 мг, 0,25 ммоль) в DCM (10 мл) с перемешиванием добавляли ацетилхлорид (19 мкл, 0,27 ммоль), а затем триэтиламин (49 мкл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой (2×25 мл), а органический слой упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH) и подвергали азеотропной перегонке с водой, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (19 мг, 17%).

Пример 50. 1-Циклопентанкарбонил-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамида (рацемат) (ABR 239137).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорида (95 мг, 0,21 ммоль) в DCM (3 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли по каплям циклопентанкарбонилхлорид (26 мкл, 0,22 ммоль), а затем триэтиламин (58 мкл, 0,41 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и DCM (20 мл) и разделяли слои. Органическую фазу промывали водой (20 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде смеси диастереомеров (5 мг, 5%). Тестировали без дополнительной очистки.

Пример 51. (3R)-1-(Циклопентансульфонил)-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамида (ABR 239139)

В раствор (3R)-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамида гидрохлорида (817 мг, 1,78 ммоль) в THF (20 мл) с перемешиванием добавляли циклопентансульфонилхлорид (258 мкл, 1,96 ммоль), а затем 2M NaOH (1,83 мл, 3,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли еще циклопентансульфонилхлорид (70 мкл, 0,53 ммоль) и продолжали перемешивание еще 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали и распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (304 мг, 31%).

Пример 52. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(пиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамида (ABR 239404)

Суспензию N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]азетидин-3-карбоксамида (100 мг, 0,25 ммоль) и карбоната калия (51 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре. В суспензию добавляли 2-хлорпиридин (28 мкл, 0,29 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при 120°C. Реакционную смесь упаривали и распределяли между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу промывали водой (3×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества в виде соли муравьиной кислоты (18 мг, 15%).

Пример 53. 3-Циклогексил-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239034).

Использовали процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида за исключением того, что вместо 1H-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин и вместо 2-бромбензамида использовали 3-циклогексилпропанамид. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2,5% MeOH в DCM (6%).

Пример 54. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]циклопентанкарбоксамида (ABR 239114).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали циклопентанкарбоксамида, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции вместо 1H-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2% MeOH в DCM (9%).

Пример 55. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]циклогексанкарбоксамида (ABR 239115).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида исполь-

зовали циклогексанкарбоксамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, а затем растирали в смеси DCM/пентан (2%).

Пример 56. 3-Хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239414).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 3-хлорбензамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 18 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2-4% MeOH в DCM (3%).

Пример 57. 3,5-Дихлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239427).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 3,5-дихлорбензамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции использовали 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин вместо 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 18 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 4% MeOH в DCM (5%).

Пример 58. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-4-(пирролидин-1-ил)бутанамид (ABR 239155).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 4-(пирролидин-1-ил)бутанамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции использовали 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод В при низком pH) (1%).

Пример 59. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-4-(морфолин-4-ил)бутанамид (ABR 239161).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 4-(морфолин-4-ил)бутанамид, а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции использовали 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 20% MeOH в DCM (11%).

Пример 60. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид (ABR 239358).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 2-(морфолин-4-ил)ацетамид, полученный в соответствии с литературой (Chaudhari et al., 2007), а после добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч вместо 16 ч. На второй стадии реакции вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод В при низком pH) (4%).

Пример 61. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(морфолин-4-ил)пропанамид (ABR 239259).

В раствор 2-[(5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)амино]-3,3,3-трифтор-2-[3-(морфолин-4-ил)пропанамидо]пропаноата (0,20 г, 0,39 ммоль) в толуоле (3 мл) по каплям добавляли триметилалюминий (75 мкл, 0,39 ммоль) в атмосфере аргона при 0°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли лед/воду. Образо-

вавшийся осадок удаляли фильтрованием, а фильтрат экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические фазы отделяли и объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 4% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде серого твердого вещества (15 мг, 8%).

Пример 62. 6-Хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239356).

Использовали общую процедуру получения 2-бром-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо 2-бромбензамида использовали 6-хлорпиридин-2-карбоксамид. На второй стадии реакции вместо 1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч вместо 4 ч. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2% MeOH в DCM (14%).

Пример 63. 6-(Азетидин-1-ил)-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239354).

В раствор 6-хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (200 мг, 0,43 ммоль) в DMF (3 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (59 мг, 0,43 ммоль) и азетидин (25 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl (15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод В при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (70 мг, 33%).

Пример 64. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-карбоксамид (ABR 239390).

Использовали процедуру получения 6-(азетидин-1-ил)-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамида за исключением того, что вместо азетидина использовали 2,2,2-трифторэтан-1-ол (15%).

Пример 65. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-карбоксамид (ABR 239391).

Использовали процедуру получения N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-карбоксамида за исключением того, что вместо азетидина использовали диметиламин (70 мас.%, в воде) (52%).

Пример 66. 6-(Циклогексиламино)-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239409).

Использовали процедуру получения N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-карбоксамида за исключением того, что вместо азетидина использовали циклогексиламин, а реакционную смесь нагревали в течение 2 ч вместо 16 ч.

Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, а затем перекристаллизовывали в смеси DCM/MeOH, получая указанное соединение (31%).

Пример 67. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(этиламино)пиридин-2-карбоксамид (ABR 239101).

В герметичную колбу вносили 6-хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид (150 мг, 0,35 ммоль) и этиламин (70 мас.%, в воде, 56 мкл, 1,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод В при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (31 мг, 20%).

Пример 68. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид (ABR 239386).

Вносили 4М раствор HCl в диоксане (3 мл, 12,0 ммоль) в трет-бутил-4-({[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}метил)пиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и упаривали. Остаток растирали в диэтиловом эфире/EtOH, получая указанное соединение в виде соли гидрохлорида в виде белого твердого вещества (41 мг, 77%).

Пример 69. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(пиперидин-2-ил)пропанамид (ABR 239393).

Вносили 4М раствор HCl в диоксане (5 мл, 20,0 ммоль) в трет-бутил-2-(2-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-

(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}этил)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,35 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и упаривали. Остаток растирали в диэтиловом эфиром/EtOH, получая указанное соединение в виде соли гидрохлорида в виде беловатого твердого вещества (140 мг, 60%).

Пример 70. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(этиламино)пиридин-2-карбоксамид (ABR 239355).

В раствор 6-хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамида (2,00 г, 4,31 ммоль) в EtOH (20 мл) в герметичной колбе добавляли гидроксид цезия моногидрат (722 мг, 4,31 ммоль) и 2М этиламин в THF (194 мг, 4,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl (15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод В при низком pH), получая указанное соединение в виде оранжевого твердого вещества (172 мг, 8%).

Пример 71. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239432).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (150 мг, 0,33 ммоль) в DMF (2 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (93 мг, 0,67 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (25 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl (15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод В при низком pH), получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (35 мг, 21%).

Пример 72. N-[10,11-Дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 238928).

В раствор 5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (60 мг, 0,35 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-(2)-бензоилимино-3,3,3-трифторпропаноат (92 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламин (47 мкл, 0,35 ммоль). Раствор держали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (39 мг, 28%).

Пример 73. 3-Циклопентил-N-[10,11-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238925).

В раствор 5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (100 мг, 0,59 ммоль) и метил-(2Z)-2-[(3-циклопентилпропаноил)имино]-3,3,3-трифторпропаноата (165 мг, 0,59 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (79 мкл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, упаривали и очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (44 мг, 18%).

Пример 74. 2-Циклогексил-N-[10,11-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 238929).

В раствор 5,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (75 мг, 0,44 ммоль) и метил-(2Z)-2-[(2-циклогексилацетил)имино]-3,3,3-трифторпропаноата (124 мг, 0,44 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (59 мкл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая требуемый продукт в виде бежевого твердого вещества (85 мг, 46%).

Пример 75. N-[10,11-Диметокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 238995).

В раствор 5,6-диметокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (100 мг, 0,52 ммоль) и метил-(Z)-бензоилимино-3,3,3-трифторпропаноата (134,15 мг, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (68,91 мкл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), а затем растирали в MeOH, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (15 мг, 7%).

Пример 76. 3-Циклопентил-N-[10,11-диметокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238927).

В раствор 5,6-диметокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (100 мг, 0,52 ммоль) и метил-(2Z)-2-[(3-циклопентилпропаноил)имино]-3,3,3-трифторпропаноата (145 мг, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли триэтиламин (69 мкл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, а затем упаривали. Остаток очищали методом обратнофазовой HPLC (метод А при

низком pH), а затем растирали с эфиром, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (31 мг, 14%).

Пример 77. N-[9-Бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239170).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,11-тетраен-3-ил]бензамида (84 мг, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл) с перемешиванием добавляли N-бромсукцинимид (39 мг, 0,22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (2×20 мл). Органическую фазу упаривали и очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (41 мг, 41%).

Пример 78. 3-Циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло-[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид (ABR 239320).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (93 мг, 0,57 ммоль) в DMF (1,5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (72 мкл, 0,71 ммоль), а затем пиридин (57 мкл, 0,71 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (51 мкл, 0,71 ммоль) при 0°C, а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM (50 мл) в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин (98 мг, 0,57 ммоль) и триэтиламин (113 мкл, 0,85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (4×10 мл) и насыщенным раствором NaCl (10 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 50% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (66 мг, 28%).

Пример 79. N-[10-Хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид и N-[11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239329).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропан-амида за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали растиранием в минимальном объеме DCM, получая указанные соединения в виде смеси региоизомеров 1:1 (34%).

Пример 80. 3-Циклопентил-N-[9,10-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239330).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4,5-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Через 1 ч после первоначального внесения добавляли еще один эквивалент тионилхлорида при 0°C, а затем перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в минимальном объеме DCM, получая указанное соединение (38%).

Пример 81. 3-Циклопентил-N-[9-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239343).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали растиранием в минимальном объеме DCM, получая указанное соединение (17%).

Пример 82. 3-Циклопентил-N-[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239371).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4,5-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали растиранием в минимальном объеме DCM, получая указанное соединение (33%).

Пример 83. 3-Циклопентил-N-[9,10-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239375).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4,5-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-

амин. Неочищенный продукт очищали растиранием в минимальном объеме DCM, получая указанное соединение (28%).

Пример 84. 3-Циклопентил-N-[9,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239394).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Через 1 ч после первоначального внесения добавляли еще один эквивалент тионилхлорида при 0°C, а затем перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение (27%).

Пример 85. N-[9-Хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239399).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Через 1 ч после первоначального внесения добавляли еще один эквивалент тионилхлорида при 0°C, а затем перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в минимальном объеме DCM, получая указанное соединение (19%).

Пример 86.

3-Циклопентил-N-[9,11-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239422).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропан-амид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4,6-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 44% EtOAc в гептане, а затем растирали в минимальном объеме DCM, получая указанное соединение (11%).

Пример 87. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]оксан-4-карбоксамид (ABR 239441).

В раствор оксан-4-карбоксамида (500 мг, 3,87 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием в атмосфере аргона добавляли пиридин (312 мкл, 3,87 ммоль), а затем этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (658 мг, 3,87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли тионилхлорид (422 мкл, 5,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 16 ч, а затем упаривали. Оставшийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере аргона. Добавляли раствор 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (587 мг, 2,90 ммоль) в DMF (7 мл) и триэтиламин (861 мкл, 6,19 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле. Дальнейшую очистку проводили растиранием в DCM/MeOH, а затем в пентане, получая указанное соединение (20 мг, 1%).

Пример 88. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)пропанамид (ABR 239702).

Раствор циклопентанона (234 мкл, 2,63 ммоль) и DMPU (127 мкл, 1,05 ммоль) в безводном дегазированном THF (30 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере азота. По каплям одновременно добавляли раствор 0,1М йодида самария в THF (10,55 мл, 1,06 ммоль) и раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамида (100 мг, 0,26 ммоль) в безводном THF (5 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь выливали в холодную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали 1М HCl и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (22 мг, 18%).

Пример 89. Диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1-метансульфонилпирролидин-2-карбоксамид (ABR 239679).

В раствор (2S)-1-метансульфонилпирролидин-2-карбоксамида (400 мг, 2,08 ммоль) в DMF (6 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (320 мкл, 3,13 ммоль), а затем пиридин (170 мкл, 2,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь переме-

шивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Добавляли тионилхлорид (150 мкл, 2,08 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (280 мг, 1,74 ммоль) в DMF (5 мл) и триэтиламин (280 мкл, 2,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали водой (2×30 мл), 10% лимонной кислотой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая чистую смесь диастереомеров. Смесь диастереомеров разделяли автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая диастереоизомер 1 в качестве единственного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре, в виде белого твердого вещества (82 мг, 10%).

Пример 90. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(3-метоксипропил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239523).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (250 мг, 0,56 ммоль) в DMF (3 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (185 мг, 1,34 ммоль) и 3-метоксипропан-1-амин (62 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли еще 3-метоксипропан-1-амин (62 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C еще 8 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (3×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого масла (35 мг, 12%).

Пример 91. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-гидроксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239539).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (74 мг, 0,54 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ол (27 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого масла (51 мг, 47%).

Пример 92. Смесь диастереомеров N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]амино} пиридин-2-карбоксамида (ABR 239540).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (74 мг, 0,54 ммоль) и (2S)-1-метоксипропан-2-амин (40 мг, 0,45 ммоль). Сначала реакционную смесь нагревали 16 ч при 100°C. Затем реакционную смесь нагревали еще 20 ч. За этот период порциями еще добавляли (2S)-1-метоксипропан-2-амин (80 мг, 0,90 ммоль) и K₂CO₃ (74 мг, 0,54 ммоль), проводя реакцию при комнатной температуре в промежутках между обработкой. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества в виде смеси диастереомеров (15 мг, 13%).

Пример 93. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[[2-(диметиламино)этил]амино} пиридин-2-карбоксамид (ABR 239587).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (93 мг, 0,67 ммоль) и (2-аминоэтил)диметиламин (59 мг, 0,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде соли муравьиной кислоты в виде розового твердого вещества (38 мг, 33%).

Пример 94. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-карбоксамида (ABR 239537).

В раствор метил-6-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-карбоксамида (571 мг, 2,73 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (852 мг, 5,46 ммоль), а затем пиридин (220 мкл, 2,73 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (198 мкл, 2,73 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (441 мг, 2,18 ммоль) и триэтиламин (381 мкл, 2,72 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (3×50 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили автоматизированным методом обратной фазовой HPLC (при высоком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (24 мг, 2%).

Пример 95. Метил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил}пиридин-2-карбоксилат (ABR 239572).

В раствор метил-6-карбамоилпиридин-2-карбоксилата (1,00 г, 5,55 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,14 мл, 11,11 ммоль), а затем пиридин (450 мкл, 5,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли тионилхлорид (405 мкл, 5,55 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (15 мл) в атмосфере азота. Добавляли 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (935 мг, 4,63 ммоль) и триэтиламин (739 мкл, 5,55 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-3% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого масла (35 мг, 2%).

Пример 96. 2-N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2,6-дикарбоксамида (ABR 239588).

В суспензию 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-триметилалюминия (1:2, 39 мг, 0,15 ммоль) в THF (2 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (13 мкл, 0,15 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 30 мин. Добавляли раствор метил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил}пиридин-2-карбоксилата (50 мг, 0,1 ммоль) в THF (0,5 мл) и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 16 ч. Затем еще добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-триметилалюминий (1:2, 39 мг, 0,15 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (13 мкл, 0,15 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 70°C еще 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям холодной воды и промывали EtOAc (3×10 мл). Водный слой подкисляли 10% лимонной кислотой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl (2×25 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратной фазовой HPLC (при высоком pH), получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (13 мг, 15%).

Пример 97. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксамида (ABR 239602).

В раствор метил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил}пиридин-2-карбоксилата (200 мг, 0,41 ммоль) в THF/MeOH (4:1, 10 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли тетрагидроборат натрия (110 мг, 2,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Затем еще добавляли порциями тетрагидроборат натрия (220 мг, 5,74 ммоль) при 0°C в течение 40 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям насыщенного водного NH₄Cl, разбавляли водой и подкисляли 10% лимонной кислотой. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратной фазовой HPLC (при нейтральном pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (35 мг, 19%).

Пример 98. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-фторбензамид (ABR 239440).

В раствор 3-фторбензамида (500 мг, 3,59 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли пиридин (306 мкл, 3,59 ммоль), а затем этил-3,3,3-трифтор-2-

оксопропаноат (476 мкл, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (231 мкл, 3,18 ммоль) при 0°C, а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь упаривали. Остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (2 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (545 мг, 2,70 ммоль) и триэтиламин (503 мкл, 3,59 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили растиранием в DCM/MeOH, а затем в пентане, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (22 мг, 1%).

Пример 99. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3,5-дифторбензамид (ABR 239446).

В раствор 3,5-дифторбензамида (500 мг, 3,18 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли пиридин (271 мкл, 3,18 ммоль), а затем этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (422 мкл, 3,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (231 мкл, 3,18 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали. Остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (2 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (482 мг, 2,39 ммоль) и триэтиламин (668 мкл, 4,77 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили растиранием в DCM/MeOH, а затем в пентане, получая указанное соединение в виде беловатого твердого вещества (20 мг, 1%).

Пример 100. 3-Циано-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239453).

В раствор 3-цианобензамида (650 мг, 4,45 ммоль) в DMF (7 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли пиридин (378 мкл, 4,45 ммоль) а затем этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (590 мкл, 4,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (323 мкл, 4,45 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 ч, после чего упаривали. Остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (674 мг, 3,34 ммоль) и триэтиламин (934 мкл, 6,67 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили растиранием в DCM/MeOH, а затем в пентане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (25 мг, 1%).

Пример 101. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 239601).

В раствор 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксамид (360 мг, 1,74 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (543 мг, 3,48 ммоль), а затем пиридин (140 мкл, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (126 мкл, 1,74 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (293 мг, 1,45 ммоль) в DMF (10 мл) и триэтиламин (231 мкл, 1,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали 10% лимонной кислотой (2×25 мл), водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM, получая смесь 2-бром-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид и 2-хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (746 мг).

В микроволновый флакон вносили порцию смеси 2-бром-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид и 2-хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (80 мг), K₂CO₃ (64 мг, 0,47 ммоль), 2-метоксиэтан-1-амин (40 мкл, 0,47 ммоль) и диоксан (2 мл). Сначала реакционную смесь нагревали в микроволновке при

130°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали еще 4 ч. За этот период порциями еще добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (160 мкл, 1,88 ммоль) и K_2CO_3 (256 мг, 1,88 ммоль), проводя реакцию при комнатной температуре в промежутках между обработкой. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (25 мл), 10% лимонной кислотой (25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (27 мг).

Пример 102. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-карбоксамид (ABR 239437).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]азетидин-3-карбоксамид (75 мг, 0,18 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием добавляли 1,1-дифтор-2-йодэтан (39 мг, 0,20 ммоль), а затем K_2CO_3 (51 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×25 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества в виде соли муравьиной кислоты (11 мг, 13%).

Пример 103. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-фторазетидин-3-карбоксамид (ABR 239689).

В раствор трет-бутил-3-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил}-3-фторазетидин-1-карбоксилата (58 мг, 0,11 ммоль) в DCM (20 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×20 мл). Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (при высоком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (11 мг, 23%).

Пример 104. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пропанамид (ABR 239705).

В раствор N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамида (125 мг, 0,33 ммоль) в MeCN (10 мл) в герметичной колбе добавляли 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (56 мг, 0,43 ммоль), кремнезем (16 мг) и триэтиламин (88 мкл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Кремнезем удаляли фильтрованием, а фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (22 мг, 14%).

Пример 105. 3-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239647).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамида (125 мг, 0,37 ммоль) в MeCN (10 мл) в герметичной колбе добавляли 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (62 мг, 0,48 ммоль), кремнезем (18 мг) и триэтиламин (98 мкл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Кремнезем удаляли фильтрованием, а фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (45 мг, 28%).

Пример 106. 3-Циклобутил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239536).

В раствор 3-циклобутилпропанамид (250 мг, 1,97 ммоль) в DMF (20 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли пиридин (159 мкл, 1,97 ммоль) а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (614 мг, 3,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (147 мкл, 1,97 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (254 мг, 1,57 ммоль) и триэтиламин (261 мкл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (60 мг, 8%).

Пример 107. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)пропанамид (ABR 239578).

Раствор цикlopentanона (210 мкл, 2,36 ммоль) и DMPU (285 мкл, 2,36 ммоль) в безводном дегазированном THF (20 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере азота. По каплям одновременно добавляли 0,1M раствор йодида самария в THF (23,6 мл, 2,36 ммоль) и раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]проп-2-енамида (200 мг, 0,59 ммоль) в безводном THF (5 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, а затем выливали в холодную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl (2×50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнoфазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (70 мг, 31%).

Пример 108. 2-Цикlopентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 239558).

В раствор 2-циклопентилацетамида (350 мг, 2,75 ммоль) в DMF (20 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли пиридин (102 мкл, 1,27 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (395 мг, 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Еще добавляли пиридин (204 мкл, 2,54 ммоль) и метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (395 мг, 2,53 ммоль) порциями в течение 3 дней. Добавляли тионилхлорид (92 мкл, 1,27 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Добавляли еще тионилхлорид (92 мкл, 1,27 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли 5,6-диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (355 мг, 2,20 ммоль) и триэтиламин (366 мкл, 2,75 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (4×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-8% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (36 мг, 3%).

Пример 109. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3,5-дифторбензамид (ABR 239456).

Использовали общую процедуру получения N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]оксан-4-карбоксамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина использовали 2-(3,5-дифторфенил)ацетамид вместо оксан-4-карбоксамида. На второй стадии реакции вместо 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили растиранием в DCM/MeOH, а затем пентане, получая указанное соединение (4%).

Пример 110. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (ABR 239784).

В раствор 6-фторпиридин-2-карбоксамида (1,51 г, 10,79 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (870 мкл, 10,79 ммоль) и метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,65 мл, 16,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По каплям добавляли тионилхлорид (790 мкл, 10,79 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (1,45 г, 8,99 ммоль) в DMF (10 мл), а затем добавляли триэтиламин (1,45 мл, 10,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали водой (2×100 мл), 10% лимонной кислотой (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (100 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (2,35 г, 61%).

Пример 111. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамида (ABR 239496).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (300 мг, 0,85 ммоль) в DMF (7 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (235 мг, 1,70 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (128 мг, 1,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнoфазовой HPLC (метод В при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого

вещества (60 мг, 15%).

Пример 112. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-фенилацетамид (ABR 239500).

В раствор 2-фенилацетамида (1,20 г, 8,88 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли пиридин (755 мкл, 8,88 ммоль), а затем этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,51 г, 8,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (644 мкл, 8,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 16 ч при комнатной температуре, а затем упаривали. Остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (1,07 г, 6,66 ммоль) и триэтиламин (1,62 мл, 11,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (225 мг, 3%).

Пример 113. 2-(3,5-Дихлорфенил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 239503).

Использовали общую процедуру получения N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]оксан-4-карбоксамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо оксан-4-карбоксамида использовали 2-(3,5-дихлорфенил)ацетамид. На второй стадии реакции вместо 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (4%).

Пример 114. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(3,4,5-триметоксифенил)пропанамид (ABR 239529).

Использовали общую процедуру получения N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]оксан-4-карбоксамида, но со следующими изменениями. На первой стадии реакции для получения промежуточного ацилимина вместо оксан-4-карбоксамида использовали 3-(3,4,5-триметоксифенил)пропанамид. На второй стадии реакции вместо 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин.

Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (10%).

Пример 115. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-метансульфонилбензамид (ABR 239489).

В раствор 3-метансульфонилбензамида (800 мг, 4,02 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли пиридин (342 мкл, 4,02 ммоль), а затем этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (532 мкл, 4,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли тионилхлорид (292 мкл, 4,02 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали еще 18 ч при комнатной температуре, а затем упаривали. Остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (485 мг, 3,01 ммоль) и триэтиламин (562 мкл, 4,02 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 3% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод В при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, 0,5%).

Пример 116. 3-Бром-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239785).

В раствор 3-бромбензамида (777 мг, 3,88 ммоль) в DMF (7 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксо-пропаноат (395 мкл, 3,88 ммоль), а затем пиридин (313 мкл, 3,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (282 мкл, 3,88 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (7 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (98 мг, 0,57 ммоль) в DMF (7 мл) и триэтиламин (619 мкл, 4,65 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и водой (40 мл). Осадок удаляли фильтрованием и сохраняли. Органическую фазу промывали водой (3×40 мл) и насыщенным раствором NaCl (40 мл). Затем органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали, упаривали и растирали с EtOAc. Полученное вещество объединяли с предыдущим осадком, растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (10 мл), водой (10 мл) и

насыщенным раствором NaCl (10 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (120 мг, 8%).

Пример 117. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-[(2-метоксиэтил)амино]бензамид (ABR 239638).

В микроволновый флакон вносили 3-бром-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид (300 мг, 0,64 ммоль), CuI (24 мг, 0,13 ммоль), L-пролин (30 мг, 0,26 ммоль) и K₃PO₄ (273 мг, 1,28 ммоль). Добавляли дегазированный DMSO (9 мл) и 2-метоксиэтан-1-амин (193 мг, 2,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 80°C в течение 2 ч, а затем разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (80 мл). Органический слой промывали 2М водным раствором аммиака (80 мл), водой (80 мл) и насыщенным раствором NaCl (80 мл). Затем органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде серого твердого вещества (60 мг, 20%).

Пример 118. 2-Бром-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 239786).

В раствор 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксамида (456 мг, 2,20 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (431 мкл, 4,23 ммоль) и пиридин (178 мкл, 2,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилбромид (171 мкл, 2,20 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (284 мг, 1,76 ммоль) в DMF (10 мл) и триэтиламин (352 мкл, 2,64 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (15 мл), водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 5-20% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (200 мг, 24%).

Пример 119. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 239655).

В раствор 2-бром-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (263 мг, 0,55 ммоль) в DMF (4 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (153 мг, 1,11 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (96 мкл, 1,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 24 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли водой и доводили до pH 6 с помощью 10% лимонной кислоты. Раствор экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×15 мл) и насыщенным раствором NaCl (15 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (45 мг, 17%).

Пример 120. N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239508).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропан-амида за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-д]имидазол-2-амин использовали 4-бром-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение (17%).

Пример 121. N-[9-Циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239436).

В микроволновый флакон вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (150 мг, 0,33 ммоль), Zn(CN)₂ (58 мг, 0,49 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,05 ммоль) и дегазированный DMF (3 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 180°C в течение 10 мин. В реакционную смесь еще добавляли Zn(CN)₂ (58 мг, 0,49 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,05 ммоль) и нагревали в микроволновке при 180°C еще 10 мин. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали водой (5×10 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 40% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (18 мг, 14%).

Пример 122. N-[9-Ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239448).

В микроволновый флакон вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль),

ацетат палладия(II) (1,4 мг, 0,006 ммоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (5,7 мг, 0,014 ммоль), K_2CO_3 (36 мг, 0,26 ммоль), 1-(этенилокси)бутан (142 мкл, 1,09 ммоль) и дегазированный DMF с водой (4:1, 1 мл), в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (17 мл) и промывали водой (4×5 мл) и насыщенным раствором NaCl (6 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (56 мг, 61%).

Пример 123. N-[10-Хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239521).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 2-амино-5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-4-карбонитрил. После добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего упаривали. После обработки водой осадок собирали фильтрованием, получая указанное соединение (36%).

Пример 124. 3-Циклопентил-N-[9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239535).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. После добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение (19%).

Пример 125. 3-Циклопентил-N-[9,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239545).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Через 1 ч после первоначального внесения добавляли еще один эквивалент тионилхлорида при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при 0°C, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в минимальном объеме DCM, получая указанное соединение (26%).

Пример 126. N-[9-Хлор-10-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239559).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 4-хлор-5-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. После добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (16%).

Пример 127. N-[10-Хлор-9-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239569).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-d]имидазол-2-амин использовали 5-хлор-4-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Через 1 ч после первоначального внесения добавляли еще один эквивалент тионилхлорида при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при 0°C, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение (35%).

Пример 128. 3-Циклопентил-N-[4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239544).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (200 мг, 1,42 ммоль) в DMF (20 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (442 мг, 2,83 ммоль), а затем пиридин (114 мкл, 1,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (103 мкл, 1,42 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (15 мл) в атмосфере азота. Добавляли 4-(трифторметил)-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (228 мг, 1,13 ммоль) и триэтиламин (188 мкл, 1,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×100 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×100 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (194 мг, 31%).

Пример 129. N-[11-Бром-4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239577).

В раствор 3-циклопентил-N-[4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид (50 мг, 0,11 ммоль) в DCM (5 мл) с перемешиванием добавляли NBS (30 мг, 0,17 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Еще добавляли NBS (60 мг, 0,34 ммоль) и DCM (25 мл) за следующие 8 дней. Затем реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой (3×25 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (14 мг, 24%).

Пример 130. N-[10-Хлор-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239603).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-д]имидазол-2-амин использовали 5-хлор-4-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. После добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение (3%).

Пример 131. 3-Циклопентил-N-[9-фтор-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239551).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-д]имидазол-2-амин использовали 4-фтор-5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. После добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего упаривали. Заключительную обработку проводили через 2 ч после добавления 4-фтор-5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение (10%).

Пример 132. 3-Циклопентил-N-[9-(метилсульфанил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239636).

Использовали процедуру получения 3-циклопентил-N-[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0^{3,7}.0^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 1Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-д]имидазол-2-амин использовали 4-(метилсульфанил)-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. После добавления тионилхлорида реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 1-8% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества (количественный выход).

Пример 133. 3-Циклопентил-N-[9-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239639).

В раствор 3-циклопентил-N-[9-(метилсульфанил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (100 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (2 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли по каплям раствор оксона (359 мг, 0,59 ммоль) в воде (2 мл). После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (2×10 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (10 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанный продукт в виде бледно-коричневого твердого вещества (100 мг, 93%).

Пример 134. N-[9-Бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239730).

В раствор 3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (300 мг, 0,71 ммоль) в DCM (30 мл) с перемешиванием добавляли NBS (165 мг, 0,93 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли еще NBS (165 мг, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 4 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2×50 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (160 мг, 46%).

Пример 135. N-[9,10-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид (ABR 239538).

В раствор 6-фторпиридин-2-карбоксамид (140 мг, 1,00 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (312 мг, 2,00 ммоль), а затем пиридин (81 мкл, 1,00 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (87 мкл, 1,20 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали

через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли 4,5-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (151 мг, 0,75 ммоль) и триэтиламин (133 мкл, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (122 мг, 27%).

Пример 136. N-[9,10-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239542).

В раствор N-[9,10-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (80 мг, 0,18 ммоль) в DMF (3 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (62 мг, 0,45 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (27 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. Добавляли еще 2-метоксиэтан-1-амин (27 мг, 0,36 ммоль) и K₂CO₃ (62 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C еще 6 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (при высоком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, 22%).

Пример 137. N-[10-Хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид (ABR 239579).

В раствор 6-фторпиридин-2-карбоксамида (175 мг, 1,25 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (390 мг, 2,49 ммоль), а затем пиридин (100 мкл, 1,52 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (91 мкл, 1,25 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в инертной атмосфере. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в инертной атмосфере. Добавляли раствор 2-амино-5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-4-карбонитрила (200 мг, 1,04 ммоль) в DMF (2 мл) и триэтиламин (133 мкл, 1,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM. Дальнейшую очистку проводили автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (115 мг, 25%).

Пример 138. N-[10-Хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239585).

В раствор N-[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (75 мг, 0,17 ммоль) в DMF (2 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (71 мг, 0,51 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (39 мг, 0,51 ммоль). Сначала реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 100°C. Затем реакционную смесь нагревали еще 20 ч. За этот период порциями еще добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (80 мг, 1,02 ммоль), проводя реакцию при комнатной температуре в промежутках между обработкой. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×50 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (22 мг, 26%).

Пример 139. N-[10-Хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 239624).

В раствор 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксамида (194 мг, 0,93 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (291 мг, 1,86 ммоль), а затем пиридин (75 мкл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По каплям добавляли тионилхлорид (68 мкл, 0,93 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 2-амино-5-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-4-карбонитрила (150 мг, 0,78 ммоль) в DMF (5 мл) и триэтиламин (124 мкл, 0,935 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (25 мл), водой (2×25 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали

и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2-6% MeOH в DCM, получая смесь 2-бром-N-[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и 2-хлор-N-[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (84 мг).

В микроволновый флакон вносили порцию смеси 2-бром-N-[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и 2-хлор-N-[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (70 мг), K₂CO₃ (57 мг, 0,42 ммоль), 2-метоксиэтан-1-амин (36 мкл, 0,42 ммоль) и диоксан (2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при 130°C в течение 1 ч. Добавляли еще 2-метоксиэтан-1-амин (36 мкл, 0,42 ммоль) и K₂CO₃ (57 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали еще 1 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (25 мл), 10% лимонной кислотой (25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (3 мг).

Пример 140. Смесь диастереомеров N-[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]амино} пиридин-2-карбоксамида (ABR 239586).

В раствор N-[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (75 мг, 0,55 ммоль) в DMF (2 мл) в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (185 мг, 1,34 ммоль) и (2S)-1-метоксипропан-2-амин (49 мг, 0,55 ммоль). Сначала реакционную смесь нагревали в течение 6 ч при 100°C. Затем реакционную смесь нагревали еще 22 ч. За этот период порциями еще добавляли K₂CO₃ (150 мг, 1,10 ммоль) и (2S)-1-метоксипропан-2-амин (98 мг, 1,10 ммоль), проводя реакцию при комнатной температуре в промежутках между обработкой. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (3×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества в виде смеси диастереомеров (14 мг, 15%).

Пример 141. N-[9,10-Дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид (ABR 239787).

В раствор 6-фторпиридин-2-карбоксамида (190 мг, 1,36 ммоль) в DMF (2 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (138 мкл, 1,36 ммоль), а затем пиридин (109 мкл, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (99 мкл, 1,36 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в инертной атмосфере. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 4,5-дифтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (153 мг, 0,90 ммоль) в DMF (4 мл) и триэтиламин (181 мкл, 1,36 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (4×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (123 мг, 33%).

Пример 142. N-[9,10-Дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239632).

В раствор N-[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамида (123 мг, 0,30 ммоль) в DMF (3 мл), в герметичной колбе добавляли K₂CO₃ (102 мг, 0,74 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (45 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×25 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (3×25 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное соединение очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (36 мг, 26%).

Пример 143. Диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-фенилпропанамид (ABR 239609).

Пример 144. Диастереомер 2: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-фенилпропанамид (ABR 239609).

В раствор (2S)-2-фенилпропанамида (222 мг, 1,49 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли пиридин (120 мкл, 1,49 ммоль), а затем метил-3,3,3-

трифтор-2-оксопропаноат (465 мг, 2,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (91 мкл, 1,25 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (200 мг, 1,24 ммоль) в DMF (5 мл) и триэтиламин (198 мкл, 1,49 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2×25 мл), 10% лимонной кислотой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая чистую смесь диастереомеров. При перекристаллизации в EtOAc/гептане получали диастереомер 1 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (95 мг, 18%). Маточный раствор упаривали и очищали автоматизированным методом обратнoфазовой HPLC (метод А при низком pH), получая диастереомер 2 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (33 мг, 6%).

Пример 145. Смесь диастереомеров (2S)-3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метилпропанамид (ABR 239666).

(a) Диастереомер 1: (2S)-3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метилпропанамид (ABR 239667).

(b) Диастереомер 2: (2S)-3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метилпропанамид (ABR 239668).

В раствор (2S)-3-циклопентил-2-метилпропанамид (254 мг, 1,64 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли пиридин (132 мкл, 1,64 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (511 мг, 3,28 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (118 мкл, 1,64 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (220 мг, 1,36 ммоль) в DMF (10 мл) и триэтиламин (229 мкл, 1,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×50 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества в качестве чистой смеси диастереомеров. Одну порцию сохраняли в качестве смеси диастереомеров (61 мг, 11%), а остальной материал очищали методом SFC на колонке Chiralpak AD-H с подвижной фазой из CO₂ и MeOH, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, получая диастереомер 1 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (26 мг, 5%) и диастереомер 2 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (40 мг, 7%).

Пример 146.

(a) Диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-гидрокси-2-фенилацетамид (ABR 239664).

(b) Диастереомер 2: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-гидрокси-2-фенилацетамид (ABR 239665).

В раствор (S)-{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил}(фенил)метилацетата (500 мг, 1,09 ммоль) в MeOH (20 мл) с перемешиванием добавляли 2М NaOH (597 мкл, 1,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (2×30 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (2×30 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом обратнoфазовой хроматографии в C18, используя кислотный элюент, получая чистую смесь диастереомеров. Смесь диастереомеров разделяли автоматизированным методом обратнoфазовой HPLC (метод А при низком pH), получая диастереомер 1 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (38 мг, 8%) и диастереомер 2 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (80 мг, 18%).

Пример 147.

(a) Диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метокси-2-фенилацетамид (ABR 239622).

(b) Диастереомер 2: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрици-

ло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метокси-2-фенилацетамид (ABR 239623).

В раствор (2S)-2-метокси-2-фенилацетамида (184 мг, 1,12 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли пиридин (90 мкл, 1,12 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (349 мг, 2,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (81 мкл, 1,12 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (150 мг, 0,93 ммоль) в DMF (5 мл) и триэтиламин (149 мкл, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×25 мл), 10% лимонной кислотой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая чистую смесь диастереомеров. Смесь диастереомеров разделяли автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая диастереомер 1 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (50 мг, 12%) и диастереомер 2 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (27 мг, 7%).

Пример 148. Метил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилат (ABR 239934).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (2,22 г, 15,7 ммоль) в безводном DCM (50 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (2,40 мл, 23,5 ммоль), а затем пиридин (1,27 мл, 15,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (1,14 мл, 15,69 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (25 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор метил-2-амино-1Н-1,3-бензодиазол-4-карбоксилата, полученного описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2008/157270; (2,50 г, 13,1 ммоль) в DMF (25 мл), а затем добавляли триэтиламин (5,22 мл, 39,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 18 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде зеленого твердого вещества (990 мг, 17%).

Пример 149. 3-Циклопентил-N-[9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240060).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (748 мг, 5,29 ммоль) в безводном DCM (30 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (0,65 мл, 6,35 ммоль), а затем пиридин (0,43 мл, 5,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (0,38 мл, 5,29 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-йод-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (1,10 г, 4,23 ммоль) в DMF (10 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,70 мл, 5,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 4 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (50 мл). Образовавшийся осадок удаляли фильтрованием. Водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (798 мг, 27%).

Пример 150. N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (ABR 240061).

В раствор 2-метоксипиридин-3-карбоксамида, полученного описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2010/101949; (300 мг, 1,97 ммоль) в DMF (5 мл), с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (0,24 мл, 2,37 ммоль), а затем пиридин (0,16 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (0,14 мл, 1,97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (6 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-бром-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (334 мг, 1,58 ммоль) в DMF (5 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,26 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь переме-

шивали еще 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×20 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растированием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (334 мг, 44%).

Пример 151. N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидроксипиридин-3-карбоксамида (ABR 240062).

В суспензию N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (334 мг, 0,7 ммоль) в DCM (5 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли 1М трибромборан в DCM (2,09 мл, 2,09 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли еще 1М трибромборан в DCM (2,09 мл, 2,09 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) при 0°C. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали водой, DCM, EtOAc и водой, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (208 мг, 65%).

Пример 152. (2S)-N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-циклогексилпропанамид (ABR 240063).

В раствор (2S)-2-циклогексилпропанамид (280 мг, 1,64 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (251 мкл, 2,46 ммоль), а затем пиридин (132 мкл, 1,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (119 мкл, 1,64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (4 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-бром-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (290 мг, 1,37 ммоль) в DMF (2 мл), а затем добавляли триэтиламин (204 мкл, 1,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растированием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (236 мг, 35%).

Пример 153. (2S)-2-(Циклопент-1-ен-1-илметокси)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240068).

В раствор амида (2S)-2-(циклопент-1-ен-1-илметокси)пропанамид (346 мг, 2,05 ммоль) в безводном DCM (5 мл) в атмосфере азота добавляли пиридин (165 мкл, 2,05 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (639 мг, 4,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли тионилхлорид (149 мкл, 2,05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (275 мг, 1,71 ммоль) в DMF (2 мл), а затем триэтиламин (286 мкл, 2,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали водой (4×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде оранжевого твердого вещества (750 мг, количественный выход).

Пример 154. N-[11-Хлор-9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 240064).

В раствор N-[9-бром-11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (250 мг, 0,50 ммоль) в диоксане (4 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли йодид калия (250 мг, 1,5 ммоль), йодид меди(I) (38 мг, 0,20 ммоль) и N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (43 мкл, 0,4 ммоль). Сначала реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 150°C. Затем температуру снижали до 120°C на 2 ч, а затем снижали до 100°C на последние 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток разбавляли EtOAc (15 мл) и насыщенным раствором лимонной кислоты (25 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде оранжевого твердого вещества (239 мг, 70%).

Пример 155. N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бутанамид (ABR 240065).

В раствор бутанамид (205 мг, 2,36 ммоль) в безводном DCM (6 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (0,24 мл, 2,4 ммоль), а затем пиридин (0,18 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тио-

нилхлорид (0,16 мл, 2,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (3 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-бром-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (400 мг, 1,89 ммоль) в DMF (5 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,30 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 1 час, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (60 мл) и 1М HCl (40 мл). Органическую фазу промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя 0-15% MeOH в DCM в качестве элюента, получая указанное соединение в виде желтого масла (650 мг, 76%).

Пример 156. N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(циклопентиламино)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 240066).

В раствор 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксамид (2,93 г, 14,2 ммоль) в DMF (80 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (4,42 г, 28,3 ммоль), а затем пиридин (1,14 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Еще добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (4,42 г, 28,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч. Добавляли тионилхлорид (1,03 мл, 14,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-бром-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (2,50 г, 11,8 ммоль) в DMF (40 мл), а затем добавляли триэтиламин (1,88 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали 10% лимонной кислотой (2×100 мл), водой (2×100 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×100 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая смесь 2-бром-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид и N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксамид (3,70 г).

В герметичную колбу вносили порцию смеси 2-бром-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид и N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксамид (500 мг), цикlopentanамин (0,39 мл, 4,0 ммоль), K₂CO₃ (546 мг, 3,95 ммоль) и диоксан (5 мл). Колбу продували азотом, запечатывали и перемешивали при 130°C в течение 20 ч. Добавляли еще цикlopentanамин (0,16 мл, 1,6 ммоль) и K₂CO₃ (219 мг, 1,58 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 4 ч и 120°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а полученный остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом обратнoфазовой хроматографии в C18, используя кислотный элюент, получая указанное соединение в виде оранжевого твердого вещества (150 мг, 33%).

Пример 157. 3-Циклопентил-N-[9-йод-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240067).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (405 мг, 0,83 ммоль), йодид калия (412 мг, 2,48 ммоль), йодид меди(I) (63 мг, 0,33 ммоль), N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (71 мкл, 0,66 ммоль) и безводный диоксан (4 мл). Колбу продували азотом, запечатывали и перемешивали при 120°C в течение 16 ч, а затем при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь упаривали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и насыщенным раствором лимонной кислоты (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде зеленого твердого вещества (350 мг, 51%).

Пример 158. 3-Циклопентил-N-[9-(гидроксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239922).

В раствор метил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилата (480 мг, 1,09 ммоль) в безводном THF (5 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли 1М тетрагидридоалюминат лития в THF (4,38 мл, 4,38 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл). Медленно добавляли воду при 0°C, а затем 15% NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Осадок собирали фильтрованием, а затем растворяли в EtOAc (30 мл) и подкисляли до pH 2 с помощью 2М HCl. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (180 мг,

40%).

Пример 159. N-[9-Бутил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239938).

В раствор N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (300 мг, 0,65 ммоль), 2-метилпроп-1-ен-1-илацетата (149 мг, 1,31 ммоль) и трибутил(метокси)станнана (375 мкл, 1,31 ммоль) в дегазированном DMSO (1 мл) в герметичной колбе добавляли дихлор-бис(три-о-толилфосфин)палладий(II) (16 мг, 33 мкмоль). Колбу продували азотом и запечатывали. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и добавляли 4М KF (1 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Органическую фазу промывали водой (2×5 мл) и насыщенным раствором NaCl (5 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (30 мг, 11%).

Пример 160. 3-(3-Циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота (ABR 239943).

В раствор метил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилата (500 мг, 1,14 ммоль) в MeOH/H₂O (1:1, 12 мл) с перемешиванием добавляли LiOH·H₂O (144 мг, 3,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в воде и подкисляли 1М HCl до pH 1. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и гексаном, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (422 мг, 87%).

Пример 161. 3-Циклопентил-N-{9-[1-(метоксиимино)этил]-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил}пропанамид (ABR 239950).

В раствор N-[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (70%, 175 мг, 0,29 ммоль) и пиридина (82 мкл, 1,0 ммоль) в EtOH (2 мл) с перемешиванием добавляли О-метил-гидроксиламин гидрохлорид (92 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (15 мл) и промывали водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (61 мг, 47%).

Пример 162. 3-(3-Циклопентилпропанамидо)-N-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксамид (ABR 239951).

В герметичную колбу вносили 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (90 мг, 0,14 ммоль), MeCN (1,2 мл), триэтиламин (66 мкл, 0,47 ммоль) и 3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновую кислоту (50 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавляли метиламин гидрохлорид (8 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 60 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали 1М HCl и насыщенным раствором NaCl, а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), а затем методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (15 мг, 28%).

Пример 163. 3-Циклопентил-N-[9-этинил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239986).

В раствор 3-циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-9-{2-[трис(пропан-2-ил)сил]этинил}-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (100 мг, 0,18 ммоль) в THF (1 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли 1М TBAF в THF (232 мкл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и снова обрабатывали 1М TBAF в THF (232 мкл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), промывали водой (5 мл) и насыщенным раствором NaCl (5 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-2% MeOH в DCM, а затем еще автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (22 мг, 31%).

Пример 164. 3-Циклопентил-N-[4-оксо-9-(трифторметокси)-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239991).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (98 мг, 0,69 ммоль) в безводном DCM (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (141 мкл, 1,38 ммоль), а затем пиридин (56 мкл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (50 мкл, 0,69 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-(трифторметокси)-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (125 мг, 0,58 ммоль) в DMF (10 мл), а затем добавляли триэтиламин (230 мкл, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM. Одну порцию этого материала подвергали очистке автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (50 мг).

Пример 165. 3-Циклопентил-N-[9-циклопропансульфонамидо-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239995).

В раствор 3-циклопентил-N-[9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (150 мг, 0,30 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл) в герметичной колбе добавляли циклопропилсульфонамид (43 мг, 0,36 ммоль), а затем K₂CO₃ (82 мг, 0,59 ммоль). Полученную суспензию дегазировали азотом, а затем добавляли ди-трет-бутил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (3 мг, 0,01 ммоль), а затем бис(хлор(проп-2-ен-1-ил)палладий) (7 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом, запечатывали и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Еще добавляли ди-трет-бутил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (3 мг, 0,01 ммоль) и бис(хлор(проп-2-ен-1-ил)палладий) (7 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и перемешивали еще 16 ч при 80°C. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали 1М HCl (30 мл), водой (2×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×30 мл). Объединенные промывные воды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (24 мг, 16%).

Пример 166. 3-(3-Циклопентилпропанамидо)-N-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксамид (ABR 239996).

В раствор метансульфонамида (114 мг, 1,2 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60%, 48 мг, 1,2 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин добавляли раствор фенил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилата (150 мг, 0,3 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем нагревали при 50°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (3×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (19 мг, 13%).

Пример 167. 3-Циклопентил-N-[9-метансульфонамидо-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239999).

В суспензию N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (200 мг, 0,44 ммоль), метансульфонамида (50 мг, 0,52 ммоль), ди-трет-бутил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфана (2 мг, 4 мкмоль), бис(хлор(проп-2-ен-1-ил)палладия) (5 мг, 13 мкмоль) и K₂CO₃ (120 мг, 0,87 ммоль) в дегазированном 2-метилтетрагидрофуране (3 мл) с перемешиванием нагревали при 80°C в течение 5 ч. В реакционную смесь опять добавляли метансульфонамид (50 мг, 0,52 ммоль), ди-трет-бутил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан (2 мг, 4 мкмоль) и бис(хлор(проп-2-ен-1-ил)палладий) (5 мг, 13 мкмоль), дегазировали и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали 1М HCl (15 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (22 мг, 11%).

Пример 168. N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 240004).

В раствор 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксамид (2,93 г, 14,2 ммоль) в DMF (80 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (4,42 г, 28,3 ммоль), а затем пиридин (1,14 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, еще метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (4,42 г, 28,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч. Добавляли тионилхлорид (1,03 мл, 14,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч

при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-бром-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (2,50 г, 11,8 ммоль) в DMF (40 мл), а затем добавляли триэтиламин (1,88 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали 10% лимонной кислотой (2×100 мл), водой (2×100 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×100 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая смесь 2-бром-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксамида (3,70 г).

В герметичную колбу вносили порцию смеси 2-бром-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксамида (0,40 г), K₂CO₃ (0,53 г, 3,8 ммоль), 2-метоксиэтан-1-амин (327 мкл, 3,81 ммоль) и диоксан (5 мл). Сначала реакцию смесь нагревали при 130°C в течение 3 ч. Затем реакцию смесь нагревали при 130°C еще 9 ч. За этот период порциями добавляли еще 2-метоксиэтан-1-амин (982 мкл, 11,4 ммоль) и K₂CO₃ (1,58 г, 11,4 ммоль), проводя реакцию при комнатной температуре в промежутках между обработкой. Затем реакцию смесь нагревали при 130°C в течение 16 ч без дополнительной обработки, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл). Объединенные промывные воды экстрагировали EtOAc (25 мл), а эти органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (130 мг).

Пример 169. N-[9-Ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (ABR 240005).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (110 мг, 0,21 ммоль), ацетат палладия(II) (2,4 мг, 0,01 ммоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (8,7 мг, 0,02 ммоль), K₂CO₃ (41 мг, 0,30 ммоль), 1-(этилиокси)бутан (138 мкл, 1,06 ммоль) и дегазированный DMF с водой (4:1, 1,3 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в THF (20 мл) и добавляли 1M HCl (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали водой (25 мл). Органическую фазу промывали 1M HCl (25 мл), водой (25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (47 мг, 46%).

Пример 170. 3-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239907).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]проп-2-енамида (125 мг, 0,37 ммоль) в MeCN (10 мл) в герметичной колбе добавляли 3,3-дифторпирролидин гидрохлорид (69 мг, 0,48 ммоль), диоксид кремния (18 мг) и триэтиламин (98 мкл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Диоксид кремния удаляли фильтрованием, а фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (42 мг, 26%).

Пример 171. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропанамид (ABR 239909).

Использовали процедуру получения 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида использовали 3-фторазетидин гидрохлорид (61%).

Пример 172. 3-(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239911).

Использовали процедуру получения 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид за исключением того, что вместо 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида использовали 3,3-дифторпиперидин гидрохлорид (13%).

Пример 173. N-[9-Ацетил-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239928).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (500 мг, 1,03

ммоль), ацетат палладия(II) (7 мг, 0,03 ммоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (27 мг, 0,06 ммоль), K_2CO_3 (184 мг, 1,33 ммоль), 1-(этенилокси)бутан (667 мкл, 5,13 ммоль) и дегазированный DMF с водой (4:1, 4 мл), в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Добавляли еще ацетат палладия(II) (7 мг, 0,03 ммоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (27 мг, 0,06 ммоль) и 1-(этенилокси)бутан (667 мкл, 5,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C еще 13 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в THF (25 мл) и добавляли 1М HCl (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем разбавляли EtOAc (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, а затем растирали в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (160 мг, 35%).

Пример 174. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (ABR 239987).

В раствор 2-метоксипиридин-3-карбоксамида, полученного описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2010101949; (300 мг, 1,97 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (0,24 мл, 2,4 ммоль), а затем пиридин (0,16 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (0,14 мл, 2,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-диметил-1H-бензимидазол-2-амин (254 мг, 1,58 ммоль) в DMF (5 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,26 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 4 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×20 мл), а затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в диэтиловом эфире, получая указанное соединение в виде розового твердого вещества (215 мг, 30%).

Пример 175. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидроксипиридин-3-карбоксамид (ABR 239989).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (235 мг, 0,52 ммоль) в DCM (5 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли 1М трибромборан в DCM (1,54 мл, 1,54 ммоль). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 8 ч. За этот период порциями добавляли еще 1М трибромборан в DCM (3,08 мл, 3,08 ммоль), проводя реакцию при 0°C в промежутках между обработкой. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (10 мл) и 2М HCl (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок собирали фильтрованием и промывали DCM (10 мл) и водой (10 мл). Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (80 мг, 42%).

Пример 176. N-[11-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239914).

В раствор 3-циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (2,5 г, 6,6 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли NBS (1,4 г, 7,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (250 мл), промывали водой (2×250 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×150 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, а затем еще автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 40%).

Пример 177. N-[10-Бром-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239927).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (368 мг, 2,61 ммоль) в DMF (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (0,40 мл, 3,9 ммоль), а затем пиридин (0,21 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли тионилхлорид (0,19 мл, 2,6 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 ч при 0°C. Затем реакционную смесь упаривали и фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5-бром-4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (500 мг, 2,17 ммоль) в DMF (10 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,35 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли

в EtOAc (20 мл) и промывали 10% лимонной кислотой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10% лимонной кислотой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×20 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (401 мг, 39%).

Пример 178. N-[9-Бром-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239933).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (0,44 г, 3,1 ммоль) в безводном DCM (17 мл) в атмосфере азота добавляли пиридин (250 мкл, 3,10 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (967 мг, 6,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (245 мкл, 3,10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (14 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 4-бром-5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (625 мг, 2,6 ммоль) в DMF (3 мл), а затем триэтиламин (432 мкл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaCl (4×), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (0,76 г, 60%).

Пример 179. 3-Циклопентил-N-[9-фтор-10-(1-гидроксиэтил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239937).

В герметичную колбу вносили N-[10-бром-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (156 мг, 0,30 ммоль), ацетат палладия(II) (2 мг, 0,01 ммоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (8 мг, 0,02 ммоль), K₂CO₃ (54 мг, 0,39 ммоль), 1-(этилокси)бутан (196 мкл, 1,51 ммоль) и дегазированный DMF с водой (3:1, 4 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Добавляли еще ацетат палладия(II) (2 мг, 0,01 ммоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (8 мг, 0,02 ммоль), K₂CO₃ (27 мг, 0,2 ммоль) и 1-(этилокси)бутан (78 мкл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 100°C еще 16 ч. Реакционную смесь упаривали. Полученный остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая N-[10-ацетил-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид в виде коричневого твердого вещества (152 мг).

В раствор N-[10-ацетил-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (25%, 152 мг, 0,09 ммоль) в безводном MeOH (3 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли тетрагидроборат натрия (33 мг, 0,86 ммоль). Полученный раствор доводили до комнатной температуры и оставляли на 16 ч. Добавляли еще тетрагидроборат натрия (49 мг, 1,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и оставляли на 4 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-50% MeOH в DCM, а затем еще автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (при высоком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (8 мг, 19%).

Пример 180. N-[9-Ацетил-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239946).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (2,00 г, 0,40 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (29 мг, 0,04 ммоль), трибутил-(1-этоксипентил)станнан (275 мкл, 0,80 ммоль) и толуол (2 мл) в атмосфере азота. Сначала реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь нагревали еще 30 ч. За этот период порциями добавляли еще Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 мг, 0,06 ммоль), проводя реакцию при комнатной температуре в промежутках между обработкой. Реакционную смесь разбавляли 2М HCl (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли EtOAc, а полученную суспензию фильтровали через целит. Органическую фазу фильтрата промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт сначала очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH). После этого очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-50% DCM/MeOH/AcOH/H₂O (90:18:3:2) в DCM, а затем растирали в холодном DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (33 мг, 18%).

Пример 181. N-[9-Бром-11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239916).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (0,61 г, 4,29 ммоль) в безводном DCM (24 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (346 мкл, 4,29 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (1,34 г, 8,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (311 мкл, 4,29 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (20 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 4-бром-6-хлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (881 мг, 3,57 ммоль) в DMF (4 мл), а затем триэтиламин (343 мкл, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором NaCl (4х). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (884 мг, 50%).

Пример 182. N-[9-Ацетил-11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239936).

Использовали процедуру получения N-[9-ацетил-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид за исключением того, что вместо N-[9-бром-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид использовали N-[9-бром-11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид. Повторная обработка не потребовалась. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH) (23%).

Пример 183. N-[11-Бром-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239926).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (1,01 г, 7,17 ммоль) в DMF (20 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (878 мкл, 8,61 ммоль), а затем пиридин (578 мкл, 7,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (521 мкл, 7,17 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь упаривали и фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (20 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 6-бром-4-фтор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (1,32 г, 5,74 ммоль) в DMF (20 мл), а затем триэтиламин (1,15 мл, 8,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой (3×100 мл) и насыщенным раствором NaCl (100 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,20 г, 44%).

Пример 184. N-[11-Ацетил-4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239942).

В герметичную колбу вносили N-[11-бром-4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (150 мг, 0,28 ммоль), ацетат палладия(II) (2 мг, 8,5 мкмоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (8 мг, 0,02 ммоль), K₂CO₃ (51 мг, 0,37 ммоль), 1-(этилокси)бутан (185 мкл, 1,42 ммоль) и дегазированный DMF с водой (3:1, 4 мл), в атмосфере азота. Сначала реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь нагревали еще 4 ч. За этот период порциями добавляли еще ацетат палладия(II) (2 мг, 8,5 мкмоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (8 мг, 0,02 ммоль) и 1-(этилокси)бутан (185 мкл, 1,42 ммоль), проводя реакцию при комнатной температуре в промежутках между обработкой. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем упаривали. Остаток растворяли в THF (15 мл) и добавляли 1М HCl (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом обратнофазовой хроматографии в C18, используя кислотный элюент. После дальнейшей очистки растиранием в DCM, а затем еще автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (при высоком pH) получали указанное соединение в виде белого твердого вещества (29 мг, 21%).

Пример 185. N-[11-Хлор-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид и N-[10-хлор-11-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239941).

В раствор 3-циклопентилпропанамид (128 мг, 0,90 ммоль) в DCM (1,5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (138 мкл, 1,35 ммоль), а затем пиридин

(73 мкл, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли тионилхлорид (66 мкл, 0,90 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (2 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 6-хлор-5-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (150 мг, 0,75 ммоль) в DMF (2 мл), а затем добавляли триэтиламин (120 мкл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 4 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (15 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в качестве смеси региоизомеров 1:1 в виде коричневого твердого вещества (52 мг, 15%).

Пример 186. 3-Циклопентил-N-[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239731).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (50 мг, 0,11 ммоль), (4-метоксифенил)борную кислоту (21 мг, 0,14 ммоль), Na₂CO₃ (21 мг, 0,2 ммоль), воду (0,4 мл), DME (1,4 мл) и EtOH (0,6 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (7 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (18 мг, 34%).

Пример 187. 3-Циклопентил-N-[9-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239732).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)борную кислоту (39 мг, 0,3 ммоль), Na₂CO₃ (42 мг, 0,39 ммоль), воду (0,8 мл), DME (2,8 мл) и EtOH (1,2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (42 мг, 41%).

Пример 188. 3-Циклопентил-N-[9-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239944).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (160 мг, 0,15 ммоль), (6-метоксипиридин-3-ил)борную кислоту (66 мг, 0,44 ммоль), Na₂CO₃ (66 мг, 0,69 ммоль), воду (1,8 мл), DME (6,0 мл) и EtOH (2,5 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (40 мг, 0,04 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×10 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (100 мг, 59%).

Пример 189. 3-Циклопентил-N-[9-(3-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239948).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), (3-метоксифенил)борную кислоту (46 мг, 0,3 ммоль), Na₂CO₃ (46 мг, 0,44 ммоль), воду (0,8 мл), DME (2,8 мл) и EtOH (1,2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (25 мл), 1М HCl (25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (44 мг, 42%).

Пример 190. 3-Циклопентил-N-[9-(1,3-оксазол-2-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239953).

В суспензию N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-

1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (200 мг, 0,44 ммоль), трет-бутоксид натрия (84 мг, 0,87 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,02 ммоль) в дегазированном диоксане (3 мл) добавляли 1,3-оксазол (43 мкл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, запечатывали и нагревали при 100°C в течение 4 ч. В реакционную смесь опять добавляли трет-бутоксид натрия (84 мг, 0,87 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,02 ммоль) и 1,3-оксазол (43 мкл, 0,65 ммоль), дегазировали и нагревали еще 3,5 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (15 мл) и насыщенным раствором NaCl (15 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (83 мг, 43%).

Пример 191. N-[9-(4-трет-Бутилфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (ABR 239954).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (50 мг, 0,11 ммоль), (4-трет-бутилфенил)борную кислоту (24 мг, 0,14 ммоль), Na_2CO_3 (21 мг, 0,20 ммоль), воду (0,90 мл), DME (3,00 мл) и EtOH (1,25 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (30 мл), а фильтрат упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл), а затем сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (39 мг, 70%).

Пример 192. N-[9-(4-Цианофенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (ABR 239956).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (50 мг, 0,11 ммоль), (4-цианофенил)борную кислоту (21 мг, 0,14 ммоль), Na_2CO_3 (21 мг, 0,20 ммоль), воду (0,90 мл), DME (3,00 мл) и EtOH (1,25 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (30 мл), а фильтрат упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл), а затем сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (21 мг, 40%).

Пример 193. 3-Циклопентил-N-[9-(4-нитрофенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамида (ABR 239957).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (100 мг, 0,22 ммоль), (4-нитрофенил)борную кислоту (46 мг, 0,27 ммоль), Na_2CO_3 (42 мг, 0,39 ммоль), воду (0,90 мл), DME (3,00 мл) и EtOH (1,25 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (30 мл), а фильтрат упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл), а затем сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане, получая указанное соединение в виде оранжевого твердого вещества (70 мг, 64%).

Пример 194. N-[9-(4-Аминофенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (ABR 239965).

В раствор 3-циклопентил-N-[9-(4-нитрофенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамида (50 мг, 0,10 ммоль) в EtOAc (5 мл) с перемешиванием добавляли хлорид олова(II) дигидрат (86 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (10 мл), фильтровали через целит и промывали EtOAc (30 мл). Фильтрат упаривали. Неочищенный продукт наносили на кислотную колонку SCX-2, промывали 50% MeOH в DCM, а затем элюировали 3,5М аммиаком в MeOH . После очистки автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH) получали указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (8 мг, 17%).

Пример 195. 3-Циклопентил-N-[4-оксо-9-фенил-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамида (ABR 239967).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамида (150 мг, 0,32 ммоль), фенилборную кислоту (55 мг, 0,45 ммоль), Na_2CO_3 (68 мг, 0,64 ммоль), воду (0,7 мл), DME (1,4 мл) и EtOH (0,6 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37 мг, 0,03 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Опять

добавляли фенилборную кислоту (27 мг, 0,22 ммоль), Na_2CO_3 (34 мг, 0,32 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°C еще 16 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде оранжевого твердого вещества (47 мг, 32%).

Пример 196. 3-Циклопентил-N-[9-(2-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239970).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), (2-метоксифенил)борную кислоту (46 мг, 0,3 ммоль), Na_2CO_3 (46 мг, 0,44 ммоль), воду (0,8 мл), DME (2,8 мл) и EtOH (1,2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (25 мл), 1M HCl (25 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (80 мг, 75%).

Пример 197. 2-Гидрокси-N-[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-3-карбоксамид (ABR 239988).

В герметичную колбу вносили N-[9-(4-бромфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидроксипиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль), (4-метоксифенил)борную кислоту (47 мг, 0,31 ммоль), Na_2CO_3 (46 мг, 0,44 ммоль), воду (0,2 мл), DME (2,8 мл) и EtOH (1,2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Опять добавляли (4-метоксифенил)борную кислоту (23 мг, 0,15 ммоль), Na_2CO_3 (46 мг, 0,44 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°C еще 16 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (25 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и IPA/CHCl_3 (1:1, 5×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (при высоком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (24 мг, 22%).

Пример 198. 3-Циклопентил-N-[9-(2-гидроксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239978).

В раствор 3-циклопентил-N-[9-(2-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (55 мг, 0,11 ммоль) в DCM (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли 1M трибромид бора в DCM (0,34 мл, 0,34 ммоль). Сначала реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали еще 4 ч. За этот период порциями еще добавляли 1M трибромид бора в DCM (1,02 мл, 1,02 ммоль). Затем реакционную смесь гасили водой при 0°C. Органическую фазу промывали 1M HCl (25 мл) и водой (25 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (29 мг, 54%).

Пример 199. 3-Циклопентил-N-[4-оксо-9-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239990).

В суспензию N-[9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (500 мг, 1,23 ммоль) и дибутил(оксо)станнана (353 мкл, 1,23 ммоль) в ксилоле (10 мл), с перемешиванием в герметичной колбе в атмосфере азота, добавляли азидо(триметил)силан (490 мкл, 3,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-20% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде бежевого твердого вещества (142 мг, 25%).

Пример 200. 3-[3-(3-Циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-ил]бензойная кислота (ABR 239992).

В раствор метил-3-[3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-ил]бензоата (48 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (3 мл) с перемешиванием добавляли 2M NaOH (0,28 мл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью 1M HCl до pH 2. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого

твёрдого вещества (14 мг, 30%).

Пример 201. N-[9-(4-Хлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 240000).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), (4-хлорфенил)борную кислоту (43 мг, 0,27 ммоль), Na₂CO₃ (42 мг, 0,39 ммоль), воду (0,20 мл), DME (1,00 мл) и EtOH (0,35 мл) и раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (30 мл), а фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твёрдого вещества (60 мг, 56%).

Пример 202. 3-Циклопентил-N-[9-(4-метилфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240001).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), (4-метилфенил)борную кислоту (37 мг, 0,27 ммоль) Na₂CO₃ (42 мг, 0,39 ммоль), воду (0,20 мл), DME (1,00 мл) и EtOH (0,35 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (30 мл), а фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твёрдого вещества (50 мг, 49%).

Пример 203. 3-Циклопентил-N-[9-(3,4-дихлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240002).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), (3,4-дихлорфенил)борную кислоту (52 мг, 0,27 ммоль) Na₂CO₃ (42 мг, 0,39 ммоль), воду (0,20 мл), DME (1,00 мл) и EtOH (0,35 мл) и раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (30 мл), а фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твёрдого вещества (56 мг, 49%).

Пример 204. 3-Циклопентил-N-[9-(3,4-дигидро-2Н-пиран-5-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239733).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (50 мг, 0,11 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетра(метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран (30 мг, 0,14 ммоль), Na₂CO₃ (21 мг, 0,20 ммоль), воду (0,4 мл), DME (1,4 мл) и EtOH (0,6 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде коричневого твёрдого вещества (10 мг, 20%).

Пример 205. 3-Циклопентил-N-[10,11-диметил-9-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239729).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (75 мг, 0,15 ммоль), (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)борную кислоту (24 мг, 0,19 ммоль), Na₂CO₃ (29 мг, 0,28 ммоль), воду (0,8 мл), DME (2,8 мл) и EtOH (1,2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (18 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твёрдого вещества (35 мг, 47%).

Пример 206. 3-Циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-9-(1,2-тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239738).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (75 мг, 0,15 ммоль), 4-(тетра(метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазол (42 мг, 0,20 ммоль), Na₂CO₃ (29 мг, 0,28 ммоль), воду (0,8 мл), DME (2,8 мл) и EtOH (1,2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄

(18 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (29 мг, 38%).

Пример 207. 3-Циклопентил-N-[9-(фуран-3-ил)-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239739).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (75 мг, 0,15 ммоль), (фуран-3-ил)борную кислоту (22 мг, 0,2 ммоль), Na₂CO₃ (29 мг, 0,28 ммоль), воду (0,8 мл), DME (2,8 мл) и EtOH (1,2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (18 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (18 мг, 25%).

Пример 208. N-[9-(4-Метоксифенил)-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 239929).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид (100 мг, 0,25 ммоль), (4-метоксифенил)борную кислоту (47 мг, 0,31 ммоль), Na₂CO₃ (47 мг, 0,44 ммоль), воду (0,9 мл), DME (3,0 мл) и EtOH (1,3 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,03 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (28 мг, 26%).

Пример 209. 3-Циклопентил-N-[9-фтор-10-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239924).

В герметичную колбу вносили N-[10-бром-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (194 мг, 0,39 ммоль), (4-метоксифенил)борную кислоту (90 мг, 0,59 ммоль), Na₂CO₃ (84 мг, 0,79 ммоль), воду (0,40 мл), DME (1,50 мл) и EtOH (0,50 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (46 мг, 0,04 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли еще (4-метоксифенил)борную кислоту (45 мг, 0,30 ммоль), Na₂CO₃ (42 мг, 0,38 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль). Раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, а затем растирали в MeOH, получая указанное соединение в виде кремового твердого вещества (11 мг, 5%).

Пример 210. 3-Циклопентил-N-[11-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239923).

В герметичную колбу вносили N-[11-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (200 мг, 0,44 ммоль), (4-метоксифенил)борную кислоту (83 мг, 0,54 ммоль), Na₂CO₃ (83 мг, 0,78 ммоль), воду (1,80 мл), DME (6,0 мл) и EtOH (1,50 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (50 мг, 0,04 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде бежевого твердого вещества (74 мг, 35%).

Пример 211.

(a) Диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид (ABR 239949).

(b) Диастереомер 2: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-

ло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид (ABR 239952).

Колбу с раствором (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]-пропанамид (250 мг, 0,589 ммоль) в этаноле (10 мл) откачивали и промывали азотом (×3). В раствор с перемешиванием добавляли 10% Pd/C (35 мг, 0,33 ммоль). Колбу откачивали и продували азотом (×3), а затем откачивали и продували водородом (×3). После перемешивания в течение 20 ч в реакционную смесь опять добавляли 10% Pd/C (10 мг, 0,09 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода еще 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOH и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, а затем автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая диастереомер 1 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (34 мг, 14%) и диастереомер 2 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (29 мг, 11%).

(с) Диастереомер 3: (2R)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид (ABR 239958).

(d) Диастереомер 4: (2R)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид (ABR 239959).

Использовали процедуру получения (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид за исключением того, что вместо (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид использовали (2R)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)окси]пропанамид. После очистки получали диастереомер 3 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (8%) и диастереомер 4 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (6%).

Пример 212.

(a) Диастереомер 1: (2R)-2-(3-хлорфенокси)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239968).

(b) Диастереомер 2: (2R)-2-(3-хлорфенокси)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239969).

В раствор (2R)-2-(3-хлорфенокси)пропанамид (0,22 г, 1,1 ммоль) в DMF (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (0,16 мл, 1,6 ммоль), а затем пиридин (0,09 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (0,08 мл, 1,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (0,14 г, 0,87 ммоль) в DMF (5 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,17 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 3 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали 10% раствором лимонной кислоты (2×25 мл), водой (3×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×25 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 1-3% MeOH в DCM, а затем автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая диастереомер 1 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (33 мг, 8%) и диастереомер 2 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (32 мг, 6%).

Пример 213. (2S)-N-[9-Ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-циклогексилпропанамид (ABR 239985).

В герметичную колбу вносили (2S)-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-циклогексилпропанамид (230 мг, 0,47 ммоль), ацетат палладия(II) (11 мг, 47 мкмоль), пропан-1,3-диил-бис(дифенилфосфан) (39 мг, 0,09 ммоль), K₂CO₃ (85 мг, 0,61 ммоль), 1-(этилокси)бутан (307 мкл, 2,36 ммоль) и дегазированный DMF с водой (3:1, 4 мл), в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (34 мг, 16%).

Пример 214. (2S)-3-Циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидроксипропанамид (ABR 239994).

В раствор (2S)-2-(ацетилокси)-3-циклопентилпропановой кислоты, полученной описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2000059502; (1,00 г, 5,40 ммоль) в DCM (15 мл) с перемешиванием добавляли оксалилхлорид (732 мг, 5,77 ммоль), а затем DMF (2 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем упаривали. Полученный остаток растворяли в DCM (3 мл) и добавляли водный раствор аммиака (0,5 мл). Реакционную смесь упаривали, а остаток перемешивали в DCM (10 мл) и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая (1S)-1-карбамоил-2-циклопентилэтилацетат (838 мг).

В раствор (1S)-1-карбамоил-2-циклопентилэтилацетата (408 мг, 2,05 ммоль) в DMF (4 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксо-пропанат (0,34 мл, 3,4 ммоль), а затем пиридин (0,18 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тионилхлорид (0,16 мл, 2,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (3 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-диметил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (300 мг, 1,86 ммоль) в DMF (5 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,30 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и воде (5 мл). Добавляли 2M NaOH (5 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток растворяли в EtOAc (60 мл). Органическую фазу промывали водой (3×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×20 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, а затем автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (при высоком pH), получая указанное соединение в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (28 мг, 4%).

Пример 215.

(а) Диастереомер 1: (2S)-2-(циклопентилметокси)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид (ABR 239997).

(b) Диастереомер 2: (2S)-2-(циклопентилметокси)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид (ABR 239998).

Колбу с раствором (2S)-2-(циклопентил-1-ен-1-илметокси)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамидом (750 мг, 1,72 ммоль) и EtOH (10 мл) откачивали и продували азотом (×3). Затем в раствор с перемешиванием добавляли диоксоплатину (39 мг, 0,17 ммоль). Колбу откачивали и продували азотом (×3), а затем откачивали и продували водородом (×3). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOH и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая диастереомер 1 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (260 мг, 35%) и диастереомер 2 в качестве отдельного диастереомера с неопределенной стереохимией в четвертичном центре в виде белого твердого вещества (197 мг, 26%).

Пример 216.

(а) Энантиомер 1: 3-циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238851).

(b) Энантиомер 2: 3-циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238856).

3-Циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (40 мг, 0,11 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralpak AD-H, используя в качестве элюента 23% этанол/77% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (15 мг, 38%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (13 мг, 33%).

Пример 217.

(а) Энантиомер 1: 3-циклогексил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238924).

(b) Энантиомер 2: 3-циклогексил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 238941).

3-Циклогексил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (20 мг, 0,05 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralpak AD-H, используя в качестве подвижной фазы 23% EtOH/77% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде коричневого твердого вещества (4 мг, 21%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (5 мг, 24%).

Пример 218.

(а) Энантиомер 1: 3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239071).

(b) Энантиомер 2: 3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатри-

цикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239105).

3-Циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (200 мг, 0,49 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralpak AD-H, используя в качестве подвижной фазы 15% EtOH/85% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (77 мг, 39%).

Энантиомер 2 подвергали дополнительной очистке автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (67 мг, 34%).

Пример 219.

(а) Энантиомер 1: 3-циклопентил-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239396).

(б) Энантиомер 2: 3-циклопентил-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239397).

3-Циклопентил-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (120 мг, 0,27 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralpak AD-H, используя в качестве подвижной фазы 7% MeOH/93% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (46 мг, 38%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (46 мг, 38%).

Пример 220.

(а) Энантиомер 1: N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239662).

(б) Энантиомер 2: N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (ABR 239663).

N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralpak IC, используя в качестве подвижной фазы 12% MeOH/88% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (40 мг, 40%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (46 мг, 40%).

Пример 221.

(а) Энантиомер 1: N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)пропанамид (ABR 239707).

(б) Энантиомер 2: N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)пропанамид (ABR 239714).

N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)пропанамид (125 мг, 0,29 ммоль) разделяли методом SFC на колонке ChiralPak AS, используя в качестве подвижной фазы 80% MeOH/20% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (44 мг, 35%). Энантиомер 2 подвергали дополнительной очистке автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (6 мг, 4%).

Пример 222.

(а) Энантиомер 1: 3-циклопентил-N-[9-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239709).

(б) Энантиомер 2: 3-циклопентил-N-[9-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239710).

3-Циклопентил-N-[9-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (110 мг, 0,23 ммоль) разделяли методом SFC на колонке ChiralPak AS, используя в качестве подвижной фазы 80% MeOH/20% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде бежевого твердого вещества (26 мг, 24%). Получали энантиомер 2 в виде бежевого твердого вещества (34 мг, 32%).

Пример 223.

(а) Энантиомер 1: 3-циклопентил-N-[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239712).

(б) Энантиомер 2: 3-циклопентил-N-[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239713).

3-Циклопентил-N-[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (110 мг, 0,26 ммоль) разделяли методом SFC на колонке ChiralPak AD, используя в качестве подвижной фазы 70% MeOH/30% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (53 мг, 48%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (53 мг, 48%).

Пример 224а.

(а) Энантиомер 1: N-[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239727).

(б) Энантиомер 2: N-[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239728).

N-[9-Ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (110 мг, 0,26 ммоль) разделяли методом SFC на колонке ChiralPak IC, используя в качестве подвижной фазы 30% IPA/70% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (40 мг, 36%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (41 мг, 37%).

Пример 225а.

(а) Энантиомер 1: 3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239825).

(б) Энантиомер 2: 3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239824).

3-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (116 мг, 0,27 ммоль) разделяли методом SFC на колонке ChiralPak IC, используя в качестве подвижной фазы 20% IPA/80% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (35 мг, 30%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (37 мг, 32%).

Пример 226.

(а) Энантиомер 1: N-[9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239962).

(б) Энантиомер 2: N-[9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 239961).

N-[9-Циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,25 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Аму-С, используя в качестве подвижной фазы 70% IPA/30% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (32 мг, 32%). Энантиомер 2 растворяли в EtOAc (2 мл) и промывали 0,5М HCl (1 мл), водой (1 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 мл). Органическую фазу упаривали, получая указанный продукт в виде белого твердого вещества (19 мг, 19%).

Пример 227.

(а) Энантиомер 1: 3-циклопентил-N-[9-(2-метилпропаноил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239975).

(б) Энантиомер 2: 3-циклопентил-N-[9-(2-метилпропаноил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239972).

В раствор N-[9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (177 мг, 0,44 ммоль) в THF (5 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям 2М хлор-(пропан-2-ил)магний в THF (655 мкл, 1,31 ммоль). Добавляли бромид меди(I) (0,6 мг, 4 мкмоль) и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением воды (3 мл). Добавляли 1М HCl (3 мл) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая 3-циклопентил-N-[9-(2-метилпропаноил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид в качестве рацемической смеси в виде желтого твердого вещества (70 мг, 36%).

3-Циклопентил-N-[9-(2-метилпропаноил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (60 мг, 0,13 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralpak AD-H, используя в качестве подвижной фазы 30% MeOH/70% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (24 мг, 40%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (26 мг, 43%).

Пример 228.

(а) Энантиомер 1: N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид (ABR 239976).

(б) Энантиомер 2: N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид (ABR 239974).

N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид (206 мг, 0,50 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Аму-С, используя в качестве подвижной фазы 75% MeOH/25% CO₂ и в качестве модификатора диэтиламин. Энантиомер 1 растворяли в EtOAc и промывали 1М HCl (×2) и насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали, получая указанный продукт в виде коричневого твердого вещества (75 мг, 36%). Энантиомер 2 растворяли в EtOAc и промывали 1М HCl (×2) и насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали, получая указанный продукт в виде коричневого твердого вещества (88 мг, 43%).

Пример 229.

(а) Энантиомер 1: 3,5-дихлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239981).

(b) Энантиомер 2: 3,5-дихлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (ABR 239980).

3,5-Дихлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид (62 мг, 0,13 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Аму-С, используя в качестве подвижной фазы 85% MeOH/15% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (20 мг, 32%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (22 мг, 35%).

Пример 230.

(а) Энантиомер 1: 3-циклопентил-N-[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239984).

(b) Энантиомер 2: 3-циклопентил-N-[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 239979).

3-Циклопентил-N-[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (96 мг, 0,20 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralcel OJ-H, используя в качестве подвижной фазы 15% MeOH/85% CO₂. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (38 мг, 40%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (42 мг, 44%).

Пример 231.

(а) Энантиомер 1: 3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота (ABR 240007).

(b) Энантиомер 2: 3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота (ABR 240006).

3-(3-Циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновую кислоту (180 мг, 0,42 ммоль) разделяли методом SFC на колонке Chiralpak AD-H, используя в качестве подвижной фазы 15% MeOH/85% CO₂ и в качестве модификатора диэтиламин. Получали энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (70 мг, 37%). Получали энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (60 мг, 32%).

Пример 232. 3-Циклопентил-N-[9-[4-(метилсульфанил)фенил]-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240016).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид (100 мг, 0,25 ммоль), [4-(метилсульфанил)фенил]борную кислоту (32 мг, 0,20 ммоль), 2M Na₂CO₃ (326 мкл, 0,65 ммоль) и безводный диоксан (0,82 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (19 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Добавляли 2M HCl (2 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM, а затем автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (50 мг, 60%).

Пример 233. 11-Хлор-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота (ABR 240015).

В раствор фенил-11-хлор-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилата (74 мг, 0,14 ммоль) в THF (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли 2M NaOH (343 мкл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли 2M HCl (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (5мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (3 мг, 5%).

Пример 234. N-[9-(4-Метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бутанамид (ABR 240014).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бутанамид (650 мг, 1,60 ммоль), (4-метоксифенил)борную кислоту (341 мг, 2,25 ммоль), Na₂CO₃ (680 мг, 6,42 ммоль), воду (2,0 мл), DME (7,0 мл) и EtOH (3,5 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (93 мг, 80 мкмоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (25 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным

раствором NaCl (30 мл), а затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, а затем автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (35 мг, 5%).

Пример 235. 2-[(2-Метоксиэтил)амино]-N-[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 240013).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (150 мг, 0,29 ммоль), (4-метоксифенил)борную кислоту (66 мг, 0,43 ммоль), Na₂CO₃ (61 мг, 0,58 ммоль), воду (1 мл), DME (3 мл) и EtOH (2 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 0,01 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли еще (4-метоксифенил)борную кислоту (66 мг, 0,43 ммоль), Na₂CO₃ (61 мг, 0,58 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 0,01 ммоль). Раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали 1M HCl (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (39 мг, 25%).

Пример 236. N-[9-Бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидрокси-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 240018).

В раствор 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксамида (2,93 г, 14,2 ммоль) в DMF (80 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (4,42 г, 28,3 ммоль), а затем пиридин (1,14 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли еще метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (4,42 г, 28,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч. Добавляли тионилхлорид (1,03 мл, 14,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 4-бром-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (2,50 г, 11,8 ммоль) в DMF (40 мл), а затем добавляли триэтиламин (1,88 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали 10% лимонной кислотой (2×100 мл), водой (2×100 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×100 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая смесь 2-бром-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксамида (3,70 г).

В суспензию NaNH (60%, 11 мг, 0,27 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли метансульфонамид (24 мг, 0,25 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин добавляли порцию смеси 2-бром-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксамида (100 мг). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем температуру повышали до 80°C на 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl при 0°C и разбавляли EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали водой (2×25 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (11 мг, 11%).

Пример 237. N-[10,11-Дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метилпропил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 240019).

В раствор 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксамида (360 мг, 1,74 ммоль) в DMF (15 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (543 мг, 3,48 ммоль) а затем пиридин (140 мкл, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли тионилхлорид (126 мкл, 1,74 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали, а остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-амин (293 мг, 1,45 ммоль) в DMF (10 мл) и триэтиламин (231 мкл, 1,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали 10% лимонной кислотой (2×25 мл), водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM, получая смесь 2-бром-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-

карбоксамида и 2-хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (746 мг).

В герметичную колбу вносили порцию смеси 2-бром-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и 2-хлор-N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида (190 мг), K₂CO₃ (255 мг, 1,84 ммоль), безводный диоксан (3 мл) и 2-метилпропан-1-амин (184 мкл, 1,84 ммоль). Колбу запечатывали и перемешивали при 130°C в течение 1 ч. Добавляли еще K₂CO₃ (255 мг, 1,84 ммоль) и 2-метилпропан-1-амин (184 мкл, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C еще 18 ч, а затем упаривали. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 21%).

Пример 238. 3-Циклопентил-N-{9-[4-(диметиламино)фенил]-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил}пропанамид (ABR 240028).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид (75 мг, 0,16 ммоль), [4-(диметиламино)фенил]борную кислоту (38 мг, 0,23 ммоль), 2M Na₂CO₃ (326 мкл, 0,65 ммоль) и 1,4-диоксан (0,82 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (38 мг, 0,04 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Эту реакционную смесь доводили до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и 2M NaHCO₃. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали сначала методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH в DCM. После очистки автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH), а затем методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-20% MeOH в DCM, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, 25%).

Пример 239. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2,2,2-трифторацетамид (ABR 240031).

В раствор трифторацетамида (210 мг, 1,86 ммоль) в безводном DCM (8,3 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (120 мкл, 1,48 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (380 мкл, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (107 мкл, 1,48 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (6 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (250 мг, 1,24 ммоль) в DMF (2,3 мл) и триэтиламин (207 мкл, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaCl (×4). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (155 мг, 26%).

Пример 240. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(2-метоксиэтокси)пиридин-4-карбоксамида (ABR 240032).

В раствор 2-(2-метоксиэтокси)пиридин-4-карбоксамида (190 мг, 0,97 ммоль) в безводном DCM (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (79 мкл, 0,97 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (303 мг, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (70 мкл, 0,97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0°C, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (3 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (130 мг, 0,81 ммоль) в DMF (2 мл) и триэтиламин (136 мкл, 0,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, после чего упаривали. Остаток разбавляли EtOAc и насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в MeCN, а затем очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (10 мг, 3%).

Пример 241. 3-Циклопентил-N-[9-(4-метансульфонилфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240029).

В раствор 3-циклопентил-N-{9-[4-(метилсульфанил)фенил]-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил}пропанамида (40 мг, 80 мкмоль) в MeOH (5 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли раствор оксона (122 мг, 0,2 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили насыщенным раствором Na₂S₂O₃,

а затем упаривали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), насыщенным раствором NaCl (40 мл) и водой (2×10 мл). Затем органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (4 мг, 11%).

Пример 242. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2,2-диметилпропанамид (ABR 240030).

В раствор 2,2-диметилпропанамид (392 мг, 3,88 ммоль) в безводном DCM (5 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропанат (475 мкл, 4,65 ммоль), а затем пиридин (313 мкл, 3,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Добавляли тионилхлорид (281 мкл, 3,88 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C, а затем фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (500 мг, 3,1 ммоль) в DMF (5 мл), а затем добавляли триэтиламин (516 мкл, 3,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч, а затем упаривали.

Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (25 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растированием в DCM, получая указанное соединение в виде розового твердого вещества (505 мг, 61%).

Пример 243. N-[9-Ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(циклопентиламино)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (ABR 240024).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(циклопентиламино)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (150 мг, 0,26 ммоль), ацетат палладия(II) (6 мг, 26 мкмоль), пропан-1,3-диилбис(дифенилфосфан) (21 мг, 0,05 ммоль), K₂CO₃ (47 мг, 0,34 ммоль), 1-(этенилокси)-бутан (170 мкл, 1,30 ммоль) и дегазированный DMF с водой (3:1, 4 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч, а затем упаривали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным раствором NaCl (10 мл). Водную фазу промывали EtOAc (15 мл), а органические промывные жидкости отбрасывали. Затем водную фазу экстрагировали IPA/CHCl₃ (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (24 мг, 19%).

Пример 244. N-[9-(3-Хлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (ABR 240025).

В микроволновый флакон вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (75 мг, 0,16 ммоль), (3-хлорфенил)борную кислоту (32 мг, 0,2 ммоль), 2М Na₂CO₃ (0,15 мл), DME (0,80 мл) и EtOH (0,30 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (19 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали флакон. Реакционную смесь перемешивали в микроволновке при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая MeOH (30 мл). Фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (35 мг, 44%).

Пример 245. 3-Циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-9-[4-(трифторметил)фенил]-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240022).

Использовали процедуру получения N-[9-(3-хлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид за исключением того, что вместо (3-хлорфенил)борной кислоты использовали [4-(трифторметил)фенил]борную кислоту (47%).

Пример 246. 3-Циклопентил-N-[9-(4-фторфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240023).

Использовали процедуру получения N-[9-(3-хлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид за исключением того, что вместо (3-хлорфенил)борной кислоты использовали (4-фторфенил)борную кислоту (29%).

Пример 247. 3-(3-Циклопентилпропанамидо)-N-метансульфонил-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксамид (ABR 240026).

В раствор метансульфонамида (50 мг, 0,53 ммоль) в DMF (3 мл) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли NaNH (60%, 21 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем добавляли раствор фенил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, а затем нагревали при

50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl при 0°C, а затем упаривали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Органический слой промывали водой (2×25 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×25 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде бежевого твердого вещества (30 мг, 43%).

Пример 248. 3-Циклопентил-N-[9-(метоксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (ABR 240027).

В раствор 3-циклопентил-N-[9-(гидроксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид (60 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (1,0 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли концентрированную H_2SO_4 (0,01 мл, 0,15 моль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. Добавляли еще концентрированную H_2SO_4 (0,02 мл, 0,30 моль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали, а остаток растворяли в EtOAc (5 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 мл), водой (3 мл) и насыщенным раствором NaCl (3 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (13 мг, 23%).

Пример 249. трет-Бутил-3-{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пирролидин-1-карбоксилат (ABR 240049).

Использовали процедуру получения трет-бутил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата за исключением того, что вместо трет-бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата использовали трет-бутил-3-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат и вместо 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин. Через 2 ч после первоначального внесения добавляли еще один эквивалент метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата. Окончательную очистку проводили автоматизированным методом обратно-фазовой HPLC (метод А при низком pH); (20%); $m/z = 426,1$ (MH^+Bu).

Пример 250. трет-Бутил-4-{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилат (ABR 240050).

Использовали процедуру получения трет-бутил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата за исключением того, что вместо трет-бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата использовали трет-бутил-4-карбамоилпиперидин-1-карбоксилат и вместо 5,6-дихлор-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин использовали 5,6-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин; (40%); $m/z = 440,1$ (MH^+Bu).

Пример 251. трет-Бутил-(2S)-2-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пирролидин-1-карбоксилат (ABR 240051).

Использовали процедуру получения трет-бутил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата за исключением того, что вместо трет-бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата использовали трет-бутил-(2S)-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат; (29%); $m/z = 465,8$, 467,8 (MH^+Bu).

Пример 252. трет-Бутил-3-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}пирролидин-1-карбоксилат (ABR 240052).

Использовали процедуру получения трет-бутил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата за исключением того, что вместо трет-бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата использовали трет-бутил-3-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат. Окончательную очистку проводили автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при высоком pH), получая указанное соединение в виде смеси диастереомеров; (32%); $m/z = 466,1$, 468,1 (MH^+Bu).

Пример 253.

Использовали процедуру получения трет-бутил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата за исключением того, что вместо трет-бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата использовали трет-бутил-4-карбамоилпиперидин-1-карбоксилат; (40%); $m/z = 480,1$, 482,1 (MH^+Bu).

Пример 254. трет-Бутил-3-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}азетидин-1-карбоксилат (ABR 240054).

Использовали процедуру получения трет-бутил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата за исключением того, что вместо трет-бутил-6-карбамоил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата использовали трет-бутил-3-карбамоил-азетидин-1-карбоксилат; (22%); $m/z = 451,8$, 453,8 (MH^+Bu).

Пример 255. трет-Бутил-4-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)метилпиперидин-1-карбоксилат (ABR 240055).

В раствор трет-бутил-4-(карбамоилметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,00 ммоль) в DMF (8 мл) с перемешиванием в атмосфере аргона добавляли пиридин (316 мкл, 4,00 ммоль) и этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (104 мкл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли тионилхлорид (300 мкл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 ч, а затем упаривали, получая промежуточный ацилимин. Промежуточный ацилимин растворяли в DMF (5 мл) и вносили в раствор 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (804 мг, 4,00 ммоль) в DMF (7 мл), а затем добавляли триэтиламин (0,56 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 2% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде красного твердого вещества (65 мг, 6%); m/z = 450,4, 452,4 (MH-CO₂¹Bu)⁺.

Пример 256. трет-Бутил-2-(2-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (ABR 240056).

Использовали процедуру получения трет-бутил-4-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-карбамоил)метилпиперидин-1-карбоксилата за исключением того, что вместо трет-бутил-4-(карбамоилметил)пиперидин-1-карбоксилата использовали трет-бутил-2-(2-карбамоил-этил)пиперидин-1-карбоксилат (17%); m/z = 463,4, 465,4 (MH-CO₂¹Bu)⁺.

Пример 257. трет-Бутил-3-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат (ABR 240057).

В раствор трет-бутил-3-карбамоил-3-фторазетидин-1-карбоксилата (285 мг, 1,30 ммоль) в DMF (25 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли пиридин (105 мкл, 1,30 ммоль), а затем метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (407 мг, 2,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (95 мкл, 1,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор 5,6-дихлор-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (220 мг, 1,08 ммоль) в DMF (10 мл) и триэтиламин (182 мкл, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (4×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнотазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (59 мг, 10%); m/z = 469,8, 471,8 (MH¹Bu)⁺.

Пример 258. Метил-3-[3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-ил]бензоат (ABR 240058).

В герметичную колбу вносили N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид (100 мг, 0,22 ммоль), [3-(метоксикарбонил)фенил]борную кислоту (49 мг, 0,27 ммоль), Na₂CO₃ (42 мг, 0,39 ммоль), воду (0,20 мл), DME (3,00 мл) и EtOH (1,25 мл). Раствор дегазировали азотом. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,02 ммоль), раствор дегазировали азотом и запечатывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали MeOH (30 мл), а фильтрат упаривали. Полученный остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным раствором лимонной кислоты (30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии в силикагеле, используя в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане, а затем 0-10% MeOH в DCM, получая указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (50 мг, 30%); m/z = 515,3 (MH)⁺.

Пример 259. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 238786).

В раствор ацетамида (220 мг, 3,72 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (678 мг, 4,34 ммоль), а затем пиридин (300 мкл, 3,72 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (270 мкл, 3,72 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (25 мл) в атмосфере азота.

Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (0,50 г, 3,1 ммоль) в DMF (25 мл), а затем добавляли триэтиламин (519 мкл, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 10% ли-

монной кислотой (3×50 мл), водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали растиранием в DCM, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (182 мг, 18%); $m/z = 327,0$ (МН)⁺.

Пример 260. N-[9-Бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид (ABR 240059).

В раствор N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамида (150 мг, 0,46 ммоль) в DCM (25 мл) с перемешиванием добавляли NBS (82 мг, 0,46 ммоль). Сначала реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакцию смесь перемешивали еще 20 ч. За этот период порциями еще добавляли NBS (164 мг, 0,92 ммоль). Затем реакцию смесь упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали в DCM, получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества (122 мг, 66%); $m/z = 404,8, 406,8$ (МН)⁺.

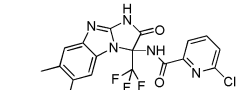
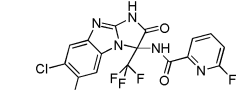
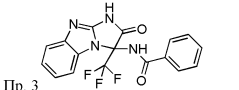
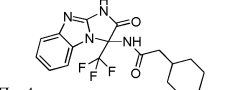
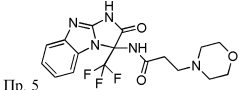
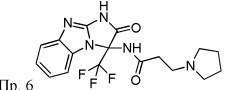
Пример 261. N-[10,11-Диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]пиримидин-4-карбоксамид (ABR 239626).

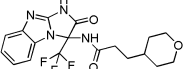
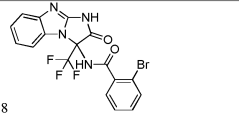
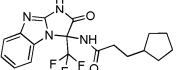
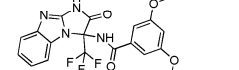
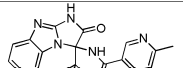
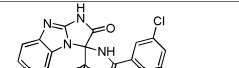
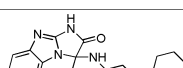
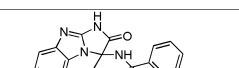
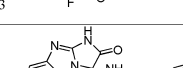
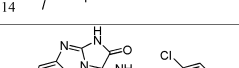
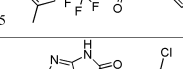
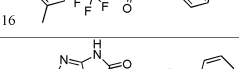
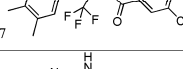
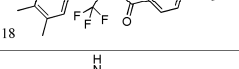
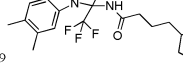
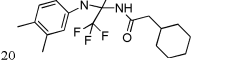
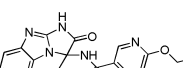
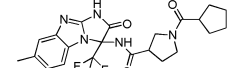
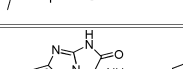
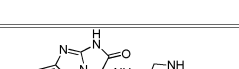
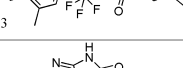
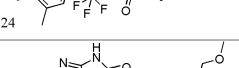
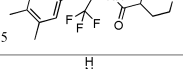
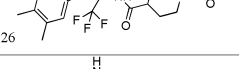
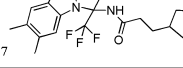
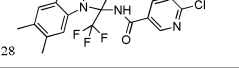
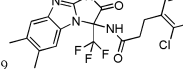
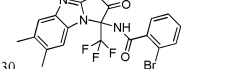
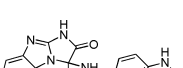
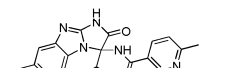
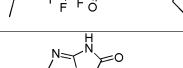
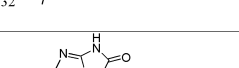
В раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоксамида, полученного описанным в литературе способом: PCT Int. Appl., 2001/068612; (330 мг, 2,08 ммоль) в DMF (6 мл) с перемешиванием в атмосфере азота добавляли метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат (355 мкл, 3,47 ммоль), а затем пиридин (170 мкл, 2,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли тионилхлорид (150 мкл, 2,08 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем упаривали. Остаток фильтровали через небольшой слой кремнезема, элюируя DCM, в атмосфере азота. Фильтрат упаривали, а остающийся в остатке промежуточный ацил растворяли в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор промежуточного ацила вносили в раствор 5,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-2-амин (280 мг, 1,74 ммоль) в DMF (8 мл), а затем добавляли триэтиламин (280 мкл, 2,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получая 2-хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиримидин-4-карбоксамид (260 мг, 15%); $m/z = 424,95$ (МН)⁺.

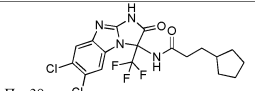
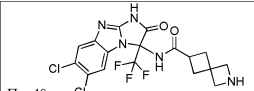
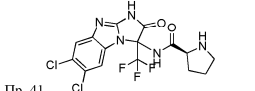
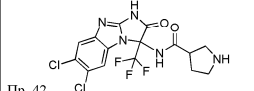
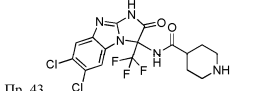
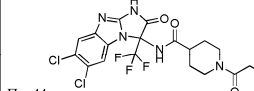
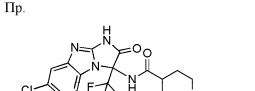
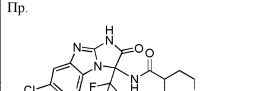
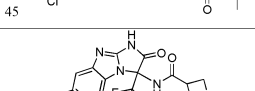
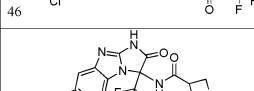
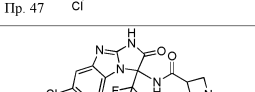
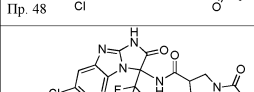
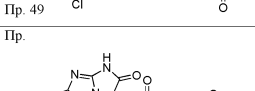
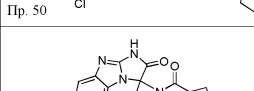
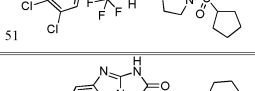
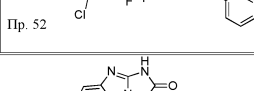
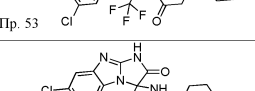
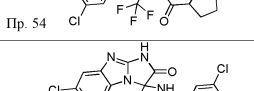
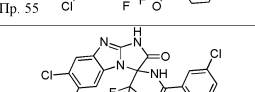
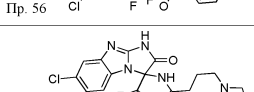
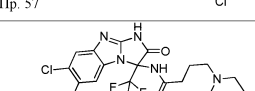
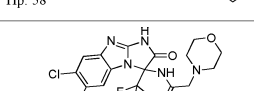
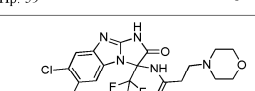
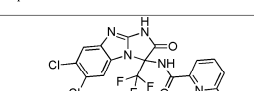
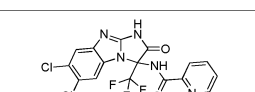
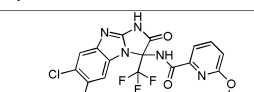
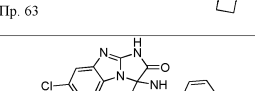
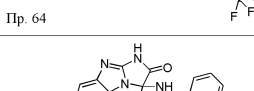
В герметичную колбу вносили порцию 2-хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиримидин-4-карбоксамида (250 мг, 0,35 ммоль), 2-метоксиэтан-1-амин (92 мкл, 1,06 ммоль), K₂CO₃ (150 мг, 1,06 ммоль) и DMF (5 мл). Колбу продували азотом, запечатывали и перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Затем реакцию смесь упаривали, а полученный остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10% лимонной кислотой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл), а затем сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали автоматизированным методом обратнофазовой HPLC (метод А при низком pH), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (50 мг, 31%).

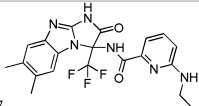
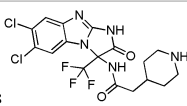
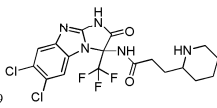
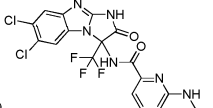
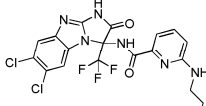
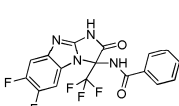
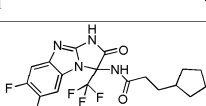
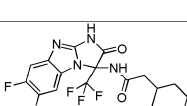
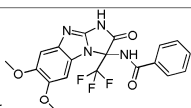
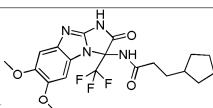
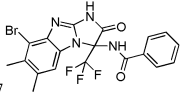
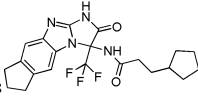
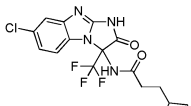
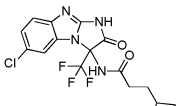
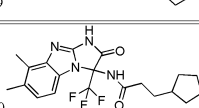
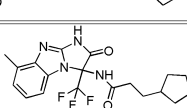
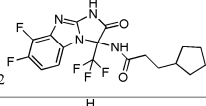
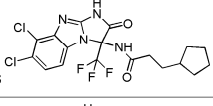
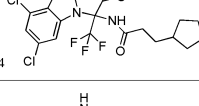
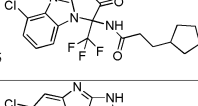
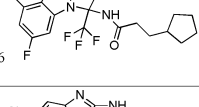
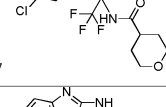
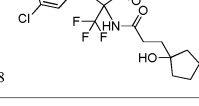
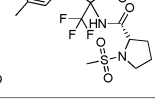
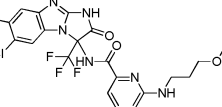
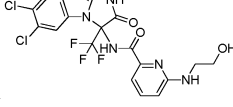
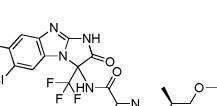
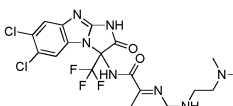
Структурные формулы соединений из вышеприведенных примеров представлены в табл. 1.

Таблица 1

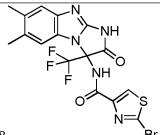
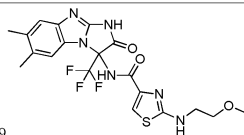
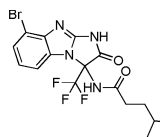
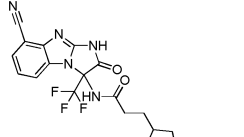
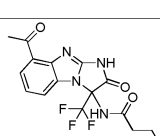
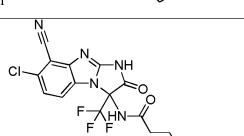
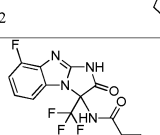
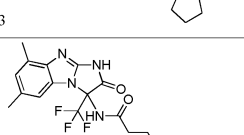
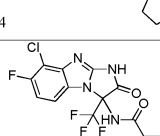
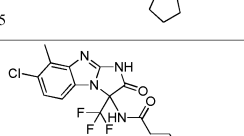
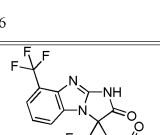
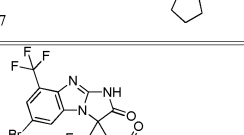
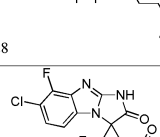
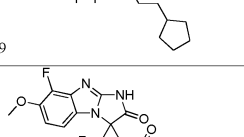
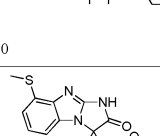
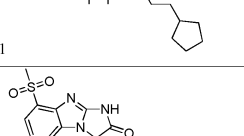
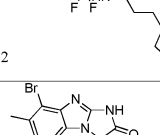
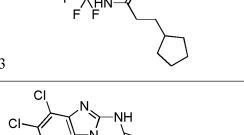
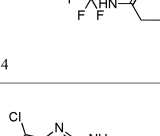
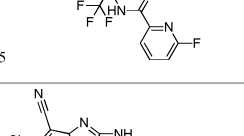
 <p>Пр. 1</p>	 <p>Пр. 2</p>
 <p>Пр. 3</p>	 <p>Пр. 4</p>
 <p>Пр. 5</p>	 <p>Пр. 6</p>

<p>Пр. 7</p> 	<p>Пр. 8</p> 
<p>Пр. 9</p> 	<p>Пр. 10</p> 
<p>Пр. 11</p> 	<p>Пр. 12</p> 
<p>Пр. 13</p> 	<p>Пр. 14</p> 
<p>Пр. 15</p> 	<p>Пр. 16</p> 
<p>Пр. 17</p> 	<p>Пр. 18</p> 
<p>Пр. 19</p> 	<p>Пр. 20</p> 
<p>Пр. 21</p> 	<p>Пр. 22</p> 
<p>Пр. 23</p> 	<p>Пр. 24</p> 
<p>Пр. 25</p> 	<p>Пр. 26</p> 
<p>Пр. 27</p> 	<p>Пр. 28</p> 
<p>Пр. 29</p> 	<p>Пр. 30</p> 
<p>Пр. 31</p> 	<p>Пр. 32</p> 
<p>Пр. 33</p> 	<p>Пр. 34</p> 
<p>Пр. 35</p> 	<p>Пр. 36</p> 
<p>Пр. 37</p> 	<p>Пр. 38</p> 

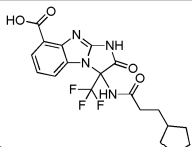
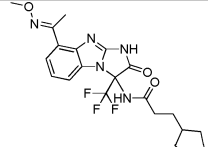
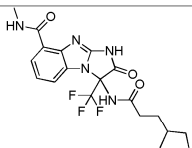
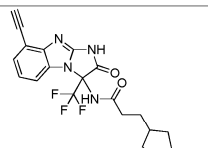
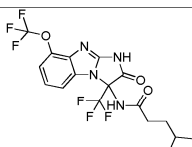
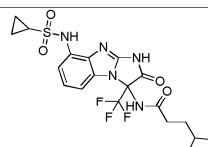
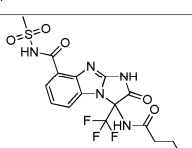
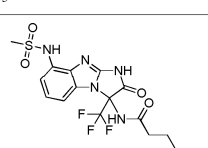
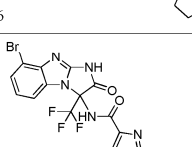
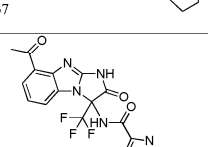
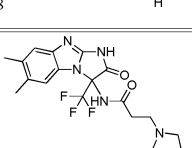
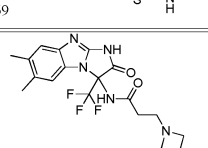
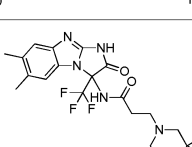
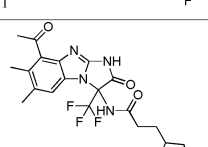
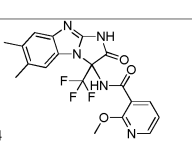
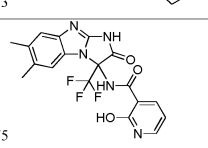
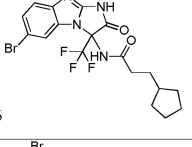
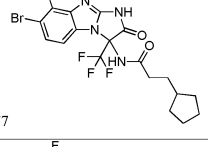
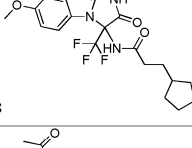
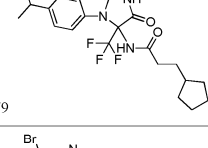
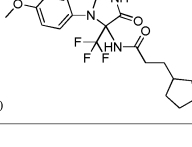
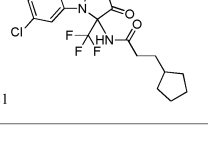
 Пр. 39	 Пр. 40
 Пр. 41	 Пр. 42
 Пр. 43	 Пр. 44
 Пр. 45	 Пр. 46
 Пр. 47	 Пр. 48
 Пр. 49	 Пр. 50
 Пр. 51	 Пр. 52
 Пр. 53	 Пр. 54
 Пр. 55	 Пр. 56
 Пр. 57	 Пр. 58
 Пр. 59	 Пр. 60
 Пр. 61	 Пр. 62
 Пр. 63	 Пр. 64
 Пр. 65	 Пр. 66

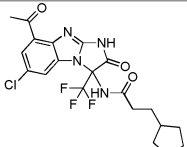
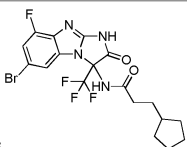
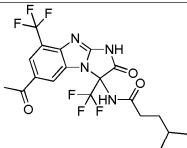
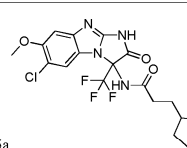
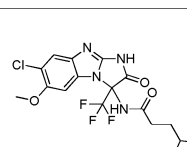
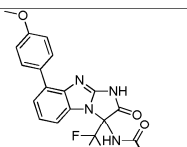
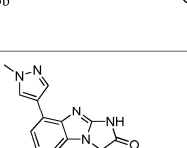
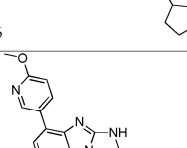
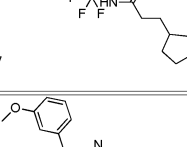
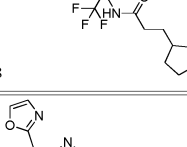
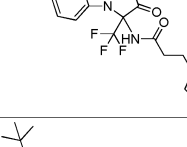
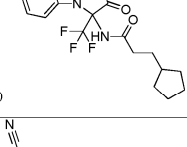
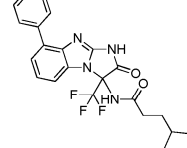
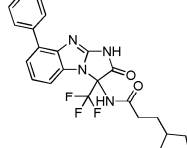
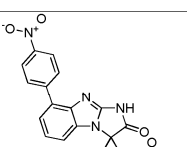
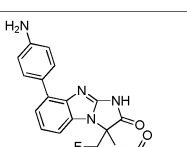
 <p>Пр. 67</p>	 <p>Пр. 68</p>
 <p>Пр. 69</p>	 <p>Пр. 70</p>
 <p>Пр. 71</p>	 <p>Пр. 72</p>
 <p>Пр. 73</p>	 <p>Пр. 74</p>
 <p>Пр. 75</p>	 <p>Пр. 76</p>
 <p>Пр. 77</p>	 <p>Пр. 78</p>
 <p>Пр. 79</p>	 <p>Пр. 79</p>
 <p>Пр. 80</p>	 <p>Пр. 81</p>
 <p>Пр. 82</p>	 <p>Пр. 83</p>
 <p>Пр. 84</p>	 <p>Пр. 85</p>
 <p>Пр. 86</p>	 <p>Пр. 87</p>
 <p>Пр. 88</p>	 <p>Пр. 89</p>
 <p>Пр. 90</p>	 <p>Пр. 91</p>
 <p>Пр. 92</p>	 <p>Пр. 93</p>

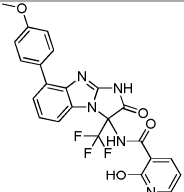
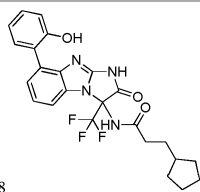
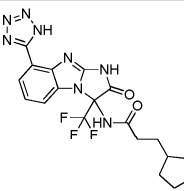
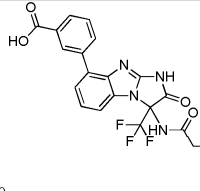
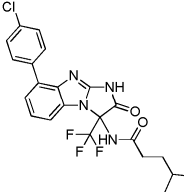
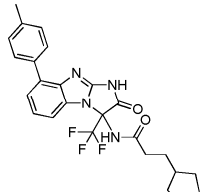
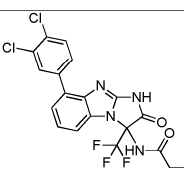
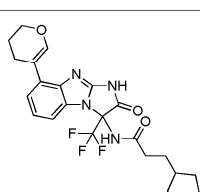
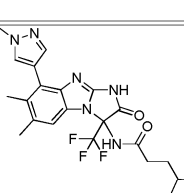
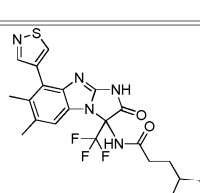
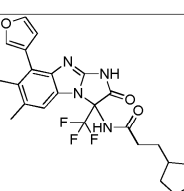
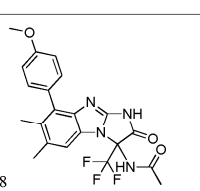
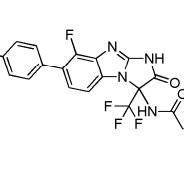
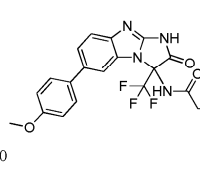
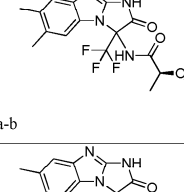
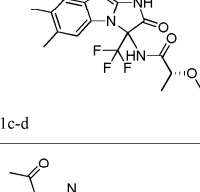
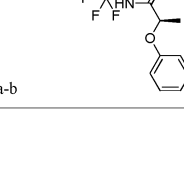
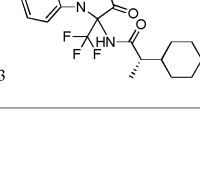
<p>Пр.</p> <p>94</p>	<p>Пр. 95</p>
<p>Пр.</p> <p>96</p>	<p>Пр. 97</p>
<p>Пр. 98</p>	<p>Пр. 99</p>
<p>Пр. 100</p>	<p>Пр. 101</p>
<p>Пр. 102</p>	<p>Пр. 103</p>
<p>Пр. 104</p>	<p>Пр. 105</p>
<p>Пр. 106</p>	<p>Пр. 107</p>
<p>Пр. 108</p>	<p>Пр. 109</p>
<p>Пр. 110</p>	<p>Пр. 111</p>
<p>Пр. 112</p>	<p>Пр. 113</p>
<p>Пр. 114</p>	<p>Пр. 115</p>
<p>Пр. 116</p>	<p>Пр. 117</p>

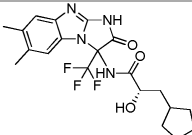
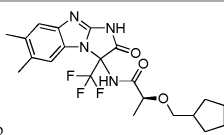
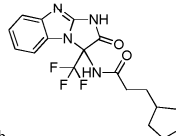
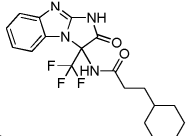
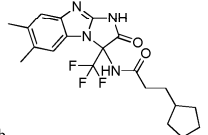
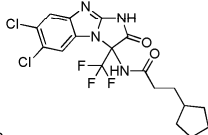
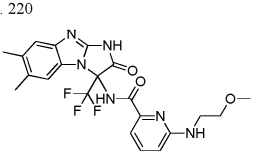
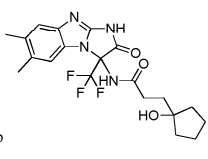
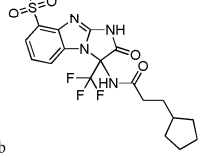
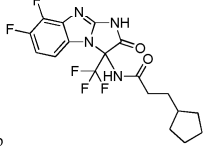
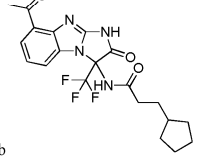
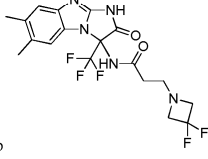
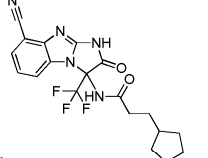
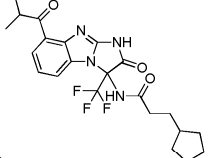
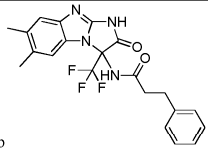
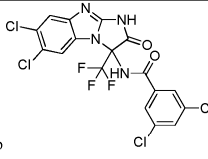
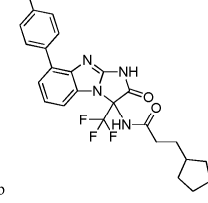
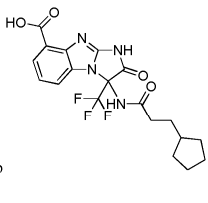
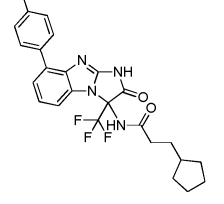
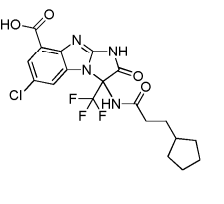
 <p>Пр. 118</p>	 <p>Пр. 119</p>
 <p>Пр. 120</p>	 <p>Пр. 121</p>
 <p>Пр. 122</p>	 <p>Пр. 123</p>
 <p>Пр. 124</p>	 <p>Пр. 125</p>
 <p>Пр. 126</p>	 <p>Пр. 127</p>
 <p>Пр. 128</p>	 <p>Пр. 129</p>
 <p>Пр. 130</p>	 <p>Пр. 131</p>
 <p>Пр. 132</p>	 <p>Пр. 133</p>
 <p>Пр. 134</p>	 <p>Пр. 135</p>
 <p>Пр. 136</p>	 <p>Пр. 137</p>

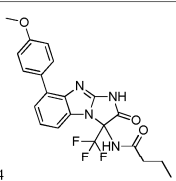
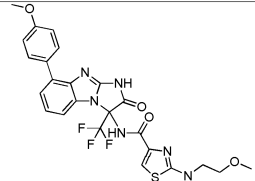
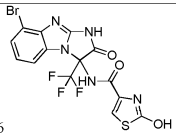
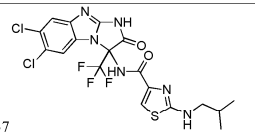
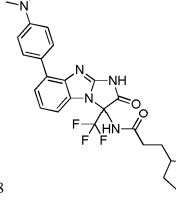
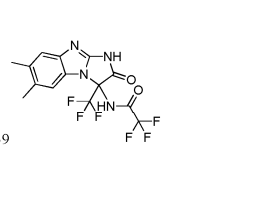
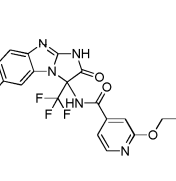
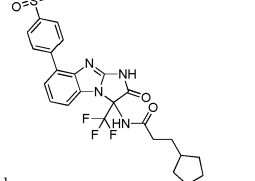
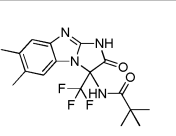
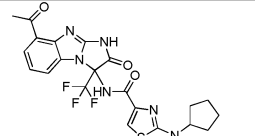
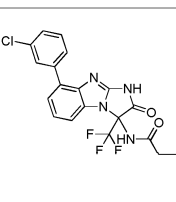
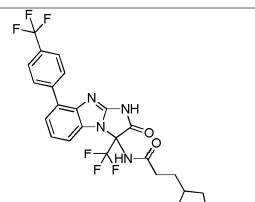
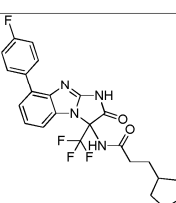
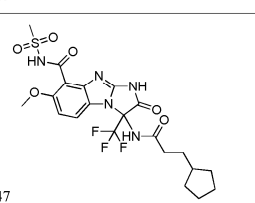
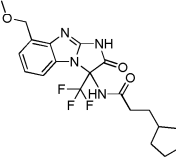
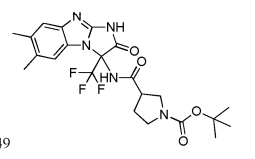
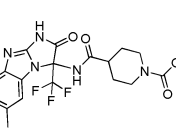
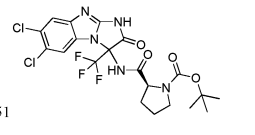
<p>Пр.</p> <p>138</p>	<p>Пр. 139</p>
<p>Пр.</p> <p>140</p>	<p>Пр. 141</p>
<p>Пр.</p> <p>142</p>	<p>Пр. 143</p>
<p>Пр. 144</p>	<p>Пр. 145a-c</p>
<p>Пр. 146 a-b</p>	<p>Пр. 147a-b</p>
<p>Пр. 148</p>	<p>Пр. 149</p>
<p>Пр. 150</p>	<p>Пр. 151</p>
<p>Пр. 152</p>	<p>Пр. 153</p>
<p>Пр. 154</p>	<p>Пр. 155</p>
<p>Пр. 156</p>	<p>Пр. 157</p>
<p>Пр. 158</p>	<p>Пр. 159</p>

 <p>Пр. 160</p>	 <p>Пр. 161</p>
 <p>Пр. 162</p>	 <p>Пр. 163</p>
 <p>Пр. 164</p>	 <p>Пр. 165</p>
 <p>Пр. 166</p>	 <p>Пр. 167</p>
 <p>Пр. 168</p>	 <p>Пр. 169</p>
 <p>Пр. 170</p>	 <p>Пр. 171</p>
 <p>Пр. 172</p>	 <p>Пр. 173</p>
 <p>Пр. 174</p>	 <p>Пр. 175</p>
 <p>Пр. 176</p>	 <p>Пр. 177</p>
 <p>Пр. 178</p>	 <p>Пр. 179</p>
 <p>Пр. 180</p>	 <p>Пр. 181</p>

 <p>Пр. 182</p>	 <p>Пр. 183</p>
 <p>Пр. 184</p>	 <p>Пр. 185a</p>
 <p>Пр. 185b</p>	 <p>Пр. 186</p>
 <p>Пр. 187</p>	 <p>Пр. 188</p>
 <p>Пр. 189</p>	 <p>Пр. 190</p>
 <p>Пр. 191</p>	 <p>Пр. 192</p>
 <p>Пр. 193</p>	 <p>Пр. 194</p>
 <p>Пр. 195</p>	 <p>Пр. 196</p>

 <p>Пр. 197</p>	 <p>Пр. 198</p>
 <p>Пр. 199</p>	 <p>Пр. 200</p>
 <p>Пр. 201</p>	 <p>Пр. 202</p>
 <p>Пр. 203</p>	 <p>Пр. 204</p>
 <p>Пр. 205</p>	 <p>Пр. 206</p>
 <p>Пр. 207</p>	 <p>Пр. 208</p>
 <p>209</p>	 <p>Пр. 210</p>
 <p>Пр. 211a-b</p>	 <p>Пр. 211c-d</p>
 <p>Пр. 212a-b</p>	 <p>Пр. 213</p>

 <p>Пр. 214</p>	 <p>Пр. 215a-b</p>
 <p>Пр. 216a-b</p>	 <p>Пр. 217a-b</p>
 <p>Пр. 218a-b</p>	 <p>Пр. 219a-b</p>
 <p>Пр. 220</p>	 <p>Пр. 221a-b</p>
 <p>Пр. 222a-b</p>	 <p>Пр. 223a-b</p>
 <p>Пр. 224a-b</p>	 <p>Пр. 225a-b</p>
 <p>Пр. 226a-b</p>	 <p>Пр. 227a-b</p>
 <p>Пр. 228a-b</p>	 <p>Пр. 229a-b</p>
 <p>Пр. 230a-b</p>	 <p>Пр. 231a-b</p>
 <p>Пр. 232</p>	 <p>Пр. 233</p>

 <p>Пр. 234</p>	 <p>Пр. 235</p>
 <p>Пр. 236</p>	 <p>Пр. 237</p>
 <p>Пр. 238</p>	 <p>Пр. 239</p>
 <p>Пр. 240</p>	 <p>Пр. 241</p>
 <p>Пр. 242</p>	 <p>Пр. 243</p>
 <p>Пр. 244</p>	 <p>Пр. 245</p>
 <p>Пр. 246</p>	 <p>Пр. 247</p>
 <p>Пр. 248</p>	 <p>Пр. 249</p>
 <p>Пр. 250</p>	 <p>Пр. 251</p>

<p>Пр.</p> <p>252</p>	<p>Пр.</p> <p>253</p>
<p>Пр.</p> <p>254</p>	<p>Пр.</p> <p>255</p>
<p>Пр. 256</p>	<p>Пр. 257</p>
<p>Пр.</p> <p>258</p>	<p>Пр. 259</p>
<p>Пр. 260</p>	<p>Пр. 261</p>

В табл. 2 представлены данные по ЯМР и масс-спектрам для примеров по изобретению.

Таблица 2

Пр.	ABR	Название	$M \pm H^+$ (m/z)	1H -ЯМР
1	239471	6-хлор- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид		1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).
2	239472	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид		1H -ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,54 (dd, 1H), 7,91-7,75 (m, 3H), 8,23-8,11 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 13,39 (s, 1H).
3	238128	<i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид	361,0	1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,13-7,21 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,49 (t, 3H), 7,61 (t, 1H), 7,83 (d, 2H), 10,57 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).
4	238883	2-циклогексил- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-ацетамид	381,0	1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,73-0,83 (m, 2H), 1,01-1,12 (m, 3H), 1,39 (dd, 2H), 1,48-1,67 (m, 4H), 2,02-2,14 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).
5	238798	3-(морфолин-4-ил)- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	398,1	1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,20-2,33 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 4H), 3,44 (t, 4H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).
6	238799	<i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид	382,0	1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).
7	238816	3-(оксан-4-ил)- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	397,0	1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90-1,03 (m, 2H), 1,08-1,17 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 3H), 1,43 (d, 1H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,98-3,10 (m, 2H), 3,70 (ddd, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 10,23 (s, 1H), 12,94 (s, 1H).
8	238803	2-бром- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид	439,1	1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,18-7,26 (m, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 10,99 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).
9	238789	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-пропанамид	381,4	1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-0,99 (m, 2H), 1,27-1,64 (m, 9H), 2,22 (t, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).

10	238802	3,5-диметокси- <i>N</i> -[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]-бензамид	421,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 3,77 (s, 6H), 6,59 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,68 (d, 1H).
11	238843	6-метил- <i>N</i> -[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]-пиридин-3-карбоксамид	376,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,53 (s, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).
12	238895	3,5-дихлор- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-бензамид	429,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,15-7,21 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,88-8,03 (m, 3H), 9,91 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).
13	238219	3-циклогексил- <i>N</i> -[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]-пропанамид	395,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,63-0,78 (m, 2H), 0,86-1,04 (m, 4H), 1,19-1,30 (m, 2H), 1,43-1,67 (m, 5H), 2,14-2,34 (m, 2H), 7,10-7,26 (m, 3H), 7,42-7,52 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).
14	238786	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-бензамид	389,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,78-7,86 (m, 2H), 10,44 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).
15	238787	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид	417,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,10-7,14 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).
16	238908	3-(2-хлорфенил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид	451,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,86-2,92 (m, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,27 (d, 1H).
17	239340	3,5-дихлор- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид	456,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,76 (d, 2H).
18	239078	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-4-фенилбензамид	-463,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 10,44 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).

19	238854	4-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бутанамид	423,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,82-0,94 (m, 2H), 0,95-1,06 (m, 1H), 1,09-1,19 (m, 1H), 1,38-1,55 (m, 6H), 1,55-1,68 (m, 3H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 7,03 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).
20	238884	2-циклогексил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло-[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид	409,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,69-0,91 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 3H), 1,41 (dd, 2H), 1,47-1,56 (m, 4H), 1,98-2,18 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 6,93 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 12,78 (s, 1H).
21	238950	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-(2,2,2-трифторэтокси)-пиридин-3-карбоксамид	487,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 5,07 (q, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,51 (s, 1H), 12,94 (s, 1H).
22	239208	1-циклопентанкарбонил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пирролидин-3-карбоксамид	478,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,51-1,94 (m, 8H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,74-2,89 (m, 1H), 3,03 (q, 2H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,37-3,62 (m, 2H), 3,69 (dd, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,17 (s, 1H).
23	238814	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(морфолин-4-ил)пропанамид	426,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,33 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,76-3,90 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).
24	239077	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пирролидин-3-карбоксамид гидрохлорид	382,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,23-1,43 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 0,5H), 2,13-2,25 (m, 0,5H), 2,28-2,34 (m, 0,5H), 2,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,39-2,46 (m, 0,5H), 2,99-3,07 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,38-3,50 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,32 (s, 1H).
25	239205	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пиперидин-4-карбоксамид гидрохлорид	396,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,35-1,45 (m, 1H), 1,57-1,89 (m, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,67-2,87 (m, 3H), 3,16 (dd, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

26	239227	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(2-метоксиацетил)-пиперидин-4-карбоксамид	468,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,25-1,45 (m, 1H), 1,46-1,73 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65-2,84 (m, 2H), 3,02-3,17 (m, 1H), 3,35 (s, 1,5H), 3,37 (s, 1,5H), 3,80 (dd, 1H), 4,00-4,17 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,25 (s, 1H); есть ротамеры.
27	238788	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	409,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,08 (m, 2H), 1,28-1,66 (m, 9H), 2,15-2,30 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 12,78 (s, 1H).
28	238911	6-хлор- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-3-карбоксамид	424,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,27 (s, 6H), 7,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).
29	238998	3-(2,6-дихлорфенил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-пропанамид	485,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,88 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,39 (d, 2H), 10,19 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).
30	239004	2-бром- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид	467,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,26 (s, 6H), 7,15 (s, 1H), 7,56-7,35 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 9,86 (s, 1H), 10,68 (s, 1H).
31	239024	6-(циклогексиламино)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пиридин-3-карбоксамид	487,6	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,22-1,41 (m, 5H), 1,66 (d, 1H), 1,77 (d, 2H), 1,97 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,67-3,79 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H).
32	239031	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид	404,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,27 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 8,13 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).
33	238804	3-циклогексил- <i>N</i> -[10,11-диметил-3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]пропанамид	423,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,64-0,78 (m, 2H), 0,85-1,07 (m, 4H), 1,19-1,30 (m, 2H), 1,43-1,63 (m, 5H), 2,10-2,33 (m, 8H), 6,92 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

34	239084	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(пиридин-3-ил)пропанамид	417,8	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,16-8,42 (m, 2H), 10,05 (s, 1H), 12,82 (s, 1H).
35	238974	6-(циклогексиламино)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	487,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,23-1,47 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,65-3,77 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 9,43 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).
36	239059	6-циклогексил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	472,6	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,34-1,42 (m, 1H), 1,46-1,67 (m, 4H), 1,81 (d, 1H), 1,92 (d, 2H), 2,02 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,82-2,92 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,83 (t, 1H).
37	239019	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид	457,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,58-2,64 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 2H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).
38	238949	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-бензамид	428,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,48 (t, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H).
39	238926	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	448,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,84-0,97 (m, 2H), 1,27-1,54 (m, 8H), 1,56-1,64 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).
40	239424	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-азаспиро[3,3]гептан-6-карбоксамид, соль TFA	447,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,11 (ddd, 1H), 2,38 (ddd, 1H), 2,47 (t, 1H), 2,55 (t, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,97-4,03 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,67 (s, 1H).

41	239426	смесь диастереомеров: (2S)- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пирролидин-2-карбоксамид, соль TFA	421,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,68-1,01 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 2H), 4,45 (ddd, 1H), 7,47 (s, 0,5H), 7,47 (s, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 7,69 (s, 0,5H).
42	239136	смесь диастереомеров: <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пирролидин-3-карбоксамид гидрохлорид	422,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,59-1,67 (m, 0,5H), 1,86-1,94 (m, 0,5H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,95-3,21 (m, 4H), 7,21 (s, 0,5H), 7,22 (s, 0,5H), 7,42-7,44 (m, 1H), 8,79 (s, 2H), 9,80 (s, 1H).
43	239206	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пиперидин-4-карбоксамид	436,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,44-1,54 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 2H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 2H), 3,17-3,27 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).
44	239228	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(2-метоксиацетил)-пиперидин-4-карбоксамид	507,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,35-1,62 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,01-3,15 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 3H), 3,71-3,86 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H); чистота около 75%; алифатическая примесь при ЯМР.
45	239229	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(3-метилбутаноил)-пиперидин-4-карбоксамид	519,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,94 (t, 6H), 1,29-1,62 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,47 (s, 1H); чистота около 75%; алифатическая примесь при ЯМР.
46	239232	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(3,3,3-трифторпропаноил)-пиперидин-4-карбоксамид	545,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,27-1,64 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,82-1,87 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,3 7-3,49 (m, 2H), 3,77-3,95 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

47	239257	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-азетидин-3-карбоксамид	407,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,72-3,80 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,11-4,24 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,43 (s, 1H).
48	239402	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(этанесульфонил)азетидин-3-карбоксамид	499,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,23 (t, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,08 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).
49	239403	1-ацетил- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]азетидин-3-карбоксамид	449,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,78 (s, 1,5H), 1,78 (s, 1,5H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,73 (dd, 0,5H), 3,94 (dd, 0,5H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,15 (t, 0,5H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,34 (t, 0,5H), 7,41 (s, 1H), 7,68 (s, 1H); есть ротамеры.
50	239137	смесь диастереомеров: 1-циклопентанкарбонил- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пирролидин-3-карбоксамид	518,1	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,40-1,88 (m, 8H), 2,03-2,36 (m, 2H), 2,68-2,95 (m, 1H), 3,35-3,86 (m, 5H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H); предположительно есть ротамеры.
51	239139	(3R)-1-(циклопентансульфонил)- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамид	553,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,45-1,83 (m, 7H), 1,83-1,99 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 3,10-3,28 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 2H), 7,42 (s, 0,75H), 7,45 (s, 0,25H), 7,67 (s, 1H).
52	239404	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(пиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксамид, соль муравьиной кислоты	484,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,66-3,73 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,20 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,65-6,69 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H).
53	239034	3-циклогексил- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	404,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,68-0,84 (m, 2H), 0,87-0,96 (m, 1H), 1,00-1,12 (m, 3H), 1,28-1,42 (m, 2H), 1,50-1,69 (m, 5H), 2,23-2,37 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).
54	239114	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-циклопентанкарбоксамид	421,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 1,14-1,30 (m, 1H), 1,36-1,59 (m, 5H), 1,64-1,80 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

55	239115	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-циклогексанкарбоксамид	435,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,95-1,24 (m, 5H), 1,49-1,73 (m, 5H), 2,30-2,41 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).
56	239414	3-хлор- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид	463,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,56 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,78-7,88 (m, 2H), 7,96 (t, 1H), 10,76 (s, 1H), 13,38 (s, 1H).
57	239427	3,5-дихлор- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-бензамид	497,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,62 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,89-8,00 (m, 3H), 10,82 (s, 1H), 13,41 (s, 1H).
58	239155	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-4-(пирролидин-1-ил)бутанамид	464,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,47-1,55 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 4H), 2,15-2,27 (m, 4H), 2,28-2,34 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).
59	239161	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-4-(морфолин-4-ил)бутанамид	480,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,53-1,63 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 4H), 3,13-3,17 (m, 3H), 3,53-3,61 (m, 4H), 4,10 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,89 (s, 1H).
60	239358	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид	452,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,35-2,44 (m, 4H), 2,96-3,12 (m, 2H), 3,50-3,61 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).
61	239259	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(морфолин-4-ил)пропанамид	466,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,21-2,37 (m, 4H), 2,39-2,48 (m, 4H), 3,48-3,60 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).
62	239356	6-хлор- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	464,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,77-7,92 (m, 4H), 8,04 (t, 1H), 10,84 (s, 1H), 13,40 (s, 1H).
63	239354	6-(азетидин-1-ил)- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид	485,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,31-2,44 (m, 2H), 3,94-4,17 (m, 4H), 6,63 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 13,43 (s, 1H).

64	239390	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(2,2,2-трифторэтокси)-пиридин-2-карбоксамид	528,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 5,16-5,38 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 9,90 (s, 1H), 13,45 (s, 1H).
65	239391	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-карбоксамид	473,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,14 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 13,41 (s, 1H).
66	239409	6-(циклогексиламино)- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пиридин-2-карбоксамид	527,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,13-1,47 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 3,74-3,86 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,83-7,00 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,48 (s, 1H).
67	239101	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(этиламино)пиридин-2-карбоксамид	433,3	¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,22 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,25-3,45 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,44-7,59 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).
68	239386	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид гидрохлорид	450,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,18-1,34 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 1H), 2,17-2,33 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,37-8,63 (m, 2H), 10,51 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).
69	239393	смесь диастереомеров: <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(пиперидин-2-ил)пропанамид гидрохлорид	464,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,05-1,28 (m, 3H), 1,45-1,79 (m, 7H), 2,58-2,84 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 7,48 (s, 0,5H), 7,50 (s, 0,5H), 7,81 (s, 1H), 8,41-8,87 (m, 2H), 10,45-10,65 (m, 1H), 13,25 (s, 1H).
70	239355	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-(этиламино)пиридин-2-карбоксамид	474,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,39 (t, 3H), 4,40-4,58 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,77-7,92 (m, 3H), 10,04 (s, 1H), 13,43 (s, 1H).

71	239432	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	503,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,31 (s, 3H), 3,47-3,66 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).
72	238928	<i>N</i> -[10,11-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-бензамид	397,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,44 (dd, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 10,62 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).
73	238925	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	417,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,91-1,06 (m, 2H), 1,36-1,74 (m, 9H), 2,32 (t, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H).
74	238929	2-циклогексил- <i>N</i> -[10,11-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид	417,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,70-0,85 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 4H), 2,07 (dd, 1H), 2,15 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 10,29 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).
75	238995	<i>N</i> -[10,11-диметокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-бензамид	421,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,72 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 10,49 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).
76	238927	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	441,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,94-1,06 (m, 2H), 1,37-1,60 (m, 7H), 1,60-1,73 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).
77	239170	<i>N</i> -[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид	467,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 10,67 (s, 1H), 13,03 (s, 1H).
78	239320	3-циклопентил- <i>N</i> -[12-оксо-11-(трифторметил)-10,13,15-триазатетрацикло[7.6.0.0 ^{3,7} .0 ^{10,14}]пентадека-1(9),2,7,14-тетраен-11-ил]-пропанамид	421,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,84-1,04 (m, 2H), 1,27-1,41 (m, 4H), 1,41-1,58 (m, 4H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 2H), 2,80-2,96 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).

79	239329	<i>N</i> -[10-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид и <i>N</i> -[11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	415,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-0,99 (m, 2H), 1,22-1,43 (m, 5H), 1,44-1,56 (m, 3H), 1,57-1,67 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 2H), 7,52 (d, 0,5H), 7,59 (s, 0,5H), 10,26 (s, 0,5H), 10,33 (s, 0,5H), 12,99 (s, 1H).
80	239330	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,10-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	409,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,05 (m, 2H), 1,28-1,44 (m, 4H), 1,44-1,60 (m, 4H), 1,60-1,69 (m, 1H), 2,22 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).
81	239343	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	395,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,01 (m, 2H), 1,26-1,42 (m, 4H), 1,42-1,59 (m, 4H), 1,59-1,68 (m, 1H), 2,23 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 7,01 (t, 2H), 7,10 (t, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).
82	239371	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	417,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-1,00 (m, 2H), 1,28-1,56 (m, 8H), 1,57-1,66 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,28 (dt, 1H), 10,41 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).
83	239375	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,10-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	448,9	¹ H-ЯМР (250 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,79-1,03 (m, 2H), 1,26-1,67 (m, 9H), 2,25 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).
84	239394	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	449,0	¹ H-ЯМР (250 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,77-1,06 (m, 2H), 1,16-1,75 (m, 9H), 2,16-2,37 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 10,39 (s, 1H), 13,26 (s, 1H).
85	239399	<i>N</i> -[9-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	415,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-0,99 (m, 2H), 1,28-1,56 (m, 8H), 1,57-1,66 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 10,41 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).
86	239422	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,11-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	416,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-1,00 (m, 2H), 1,27-1,57 (m, 8H), 1,57-1,67 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 2H), 6,87-6,96 (m, 1H), 7,16 (td, 1H), 10,38 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

87	239441	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]оксан-4-карбоксамид	437,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,15-1,27 (m, 1H), 1,35-1,47 (m, 2H), 1,59 (d, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,75 (dd, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).
88	239702	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)-пропанамид	464,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,20-1,33 (m, 2H), 1,34-1,46 (m, 4H), 1,49-1,67 (m, 4H), 2,36 (t, 2H), 4,04 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).
89	239679	диастереомер 1: (2S)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1-метансульфонилпирролидин-2-карбоксамид	460,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,68-1,93 (m, 3H), 2,08-2,23 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,21-3,26 (m, 2H), 4,40 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 12,78 (s, 1H).
90	239523	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(3-метоксипропил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	517,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,93 (p, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,45-3,61 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (s, 1H); не отмечено обменных протонов.
91	239539	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	488,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,40-3,52 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,80 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,84 (s, 2H), 9,93 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).
92	239540	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]амино} пиридин-2-карбоксамид	516,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,30 (dd, 3H), 3,38-3,49 (m, 4H), 3,53-3,57 (m, 1H), 4,29 (dq, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,54 (s, 0,5H), 7,58 (s, 0,5H), 7,66 (2s, 0,5H x 2); не отмечено обменных протонов; смесь диастереомеров.
93	239587	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[[2-(диметиламино)этил]амино} пиридин-2-карбоксамид	516,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,81 (s, 6H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,0 (br.s, 1H); соль муравьиной кислоты.

94	239537	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)(метил)-амино]пиридин-2-карбоксамид	517,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,19 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H); не отмечено обменных протонов.
95	239572	метил-6-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил}пиридин-2-карбоксилат	487,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,97 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,79 (s, 1H), 13,38 (s, 1H).
96	239588	2- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)пиридин-2,6-дикарбоксамид	531,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,44 (s, 3H), 3,64-3,74 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,09-8,18 (m, 2H), 8,33 (dd, 1H); не отмечено обменных протонов.
97	239602	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксамид	459,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 4,61-4,92 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 7,75 (t, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 10,49 (s, 1H), 13,39 (s, 1H).
98	239440	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-фторбензамид	447,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,47-7,58 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).
99	239446	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3,5-дифторбензамид	465,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,62-7,70 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 13,46 (br. s, 1H).
100	239453	3-циано- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид	454,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,05-8,16 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 13,46 (s, 1H).
101	239601	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	508,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,40 (s, 3H), 3,55-3,59 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H); не отмечено обменных протонов.

102	239437	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-карбоксамид	471,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,82 (td, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,47 (dt, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,67 (t, 1H), 5,77 (tt, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,10 (s, 2H); соль муравьиной кислоты; не отмечено обменных протонов.
103	239689	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-фторазетидин-3-карбоксамид	425,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,16-4,32 (m, 3H), 4,44 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,45 (s, 1H); не отмечено обменных протонов.
104	239705	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-пропанамид	471,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,42 (td, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,42 -3,61 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,64 (s, 1H); не отмечено обменных протонов.
105	239647	3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-пропанамид	432,4	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,25 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,38-3,49 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,76 (s, 1H).
106	239536	3-циклобутил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид	395,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,35-1,53 (m, 4H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,97 (dt, 1H), 2,13 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 6,97 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,78 (s, 1H).
107	239578	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)-пропанамид	425,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,23-1,33 (m, 2H), 1,37-1,47 (m, 4H), 1,53 (t, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28-2,37 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,71 (s, 1H).
108	239558	2-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид	395,00	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,95-1,05 (m, 2H), 1,36 -1,55 (m, 6H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,21 (dd, 2H), 2,26 (s, 6H), 6,96 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,77 (s, 1H).
109	239456	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3,5-дифторбензамид	425,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,23 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 10,57 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

110	239784	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид	408,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 10,47 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).
111	239496	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	463,6	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,62-3,46 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 9,48 (s, 1H), 13,13-12,85 (m, 1H).
112	239500	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-фенилацетамид	403,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,24 (s, 6H), 3,57 (dd, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 4H), 10,36 (s, 1H), 12,82 (s, 1H).
113	239503	2-(3,5-дихлорфенил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-ацетамид	471,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,63 (dd, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 10,41 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).
114	239529	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(3,4,5-триметоксифенил)-пропанамид	507,5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,23 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,65 (s, 6H), 6,40 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).
115	239489	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-метансульфонилбензамид	466,9	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,27 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).
116	239785	3-бром- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид	466,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,74-7,86 (m, 2H), 8,06 (t, 1H), 10,49 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).
117	239638	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-[(2-метоксиэтил)амино]-бензамид	462,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 2H), 5,90 (t, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).
118	239786	2-бром- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	473,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,23 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

119	239655	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	469,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,88-8,01 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).
120	239508	<i>N</i> -[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	458,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,01 (m, 2H), 1,28-1,42 (m, 4H), 1,42-1,58 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,24 (t, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 10,32 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).
121	239436	<i>N</i> -[9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	406,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,92-1,07 (m, 2H), 1,36-1,74 (m, 9H), 2,28-2,34 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,57 (d, 1H); не отмечено обменных протонов.
122	239448	<i>N</i> -[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	423,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87-1,02 (m, 2H), 1,29-1,42 (m, 4H), 1,42-1,58 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,24 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).
123	239521	<i>N</i> -[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	439,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87-1,04 (m, 2H), 1,27-1,44 (m, 4H), 1,44-1,71 (m, 5H), 2,10-2,24 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 9,31 (s, 1H).
124	239535	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	399,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-1,00 (m, 2H), 1,24-1,57 (m, 8H), 1,57-1,66 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,13-7,24 (m, 1H), 10,38 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).
125	239545	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	409,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88-1,02 (m, 2H), 1,28-1,43 (m, 4H), 1,43-1,60 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).
126	239559	<i>N</i> -[9-хлор-10-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	433,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89-1,04 (m, 2H), 1,28-1,45 (m, 4H), 1,44-1,61 (m, 4H), 1,61-1,70 (m, 1H), 2,10-2,27 (m, 2H), 6,68-7,02 (m, 2H), 9,26 (s, 1H).

127	239569	<i>N</i> -[10-хлор-9-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	429,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,82-1,03 (m, 2H), 1,27-1,42 (m, 4H), 1,42-1,58 (m, 4H), 1,58-1,70 (m, 1H), 2,23 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,94 (s, 1H).
128	239544	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид	448,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-0,97 (m, 2H), 1,26-1,56 (m, 8H), 1,56-1,66 (m, 1H), 2,26(t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 10,48 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).
129	239577	<i>N</i> -[11-бром-4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	526,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,88-1,10 (m, 2H), 1,32-1,79 (m, 9H), 2,28-2,38 (m, 2H), 7,63 (s, 2H); не отмечено других обменных протонов.
130	239603	<i>N</i> -[10-хлор-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	433,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,84-1,01 (m, 2H), 1,28-1,57 (m, 8H), 1,57-1,65 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).
131	239551	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-фтор-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	429,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,00 (m, 2H), 1,28-1,58 (m, 8H), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,24 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 10,28 (s, 1H), 12,96 (s, 1H).
132	239636	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(метилсульфанил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	427,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,84-1,01 (m, 2H), 1,28-1,42 (m, 4H), 1,43-1,58 (m, 4H), 1,63 (ddt, 1H), 2,24 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).
133	239639	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	459,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,00 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 4H), 1,41-1,57 (m, 4H), 1,57-1,66 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 10,53 (s, 1H), 13,35 (s, 1H).
134	239730	<i>N</i> -[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	487,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87-0,99 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 4H), 1,40-1,57 (m, 4H), 1,61 (dd, 1H), 2,25 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,01 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).

135	239538	<i>N</i> -[9,10-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид	447,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,43 (s, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,45 (s, 1H).
136	239542	<i>N</i> -[9,10-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксизтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	503,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,47-3,62 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 9,74 (s, 1H), 13,50 (s, 1H); предположительно под пиком воды скрытая группа OMe [3,30 (s, 3H)].
137	239579	<i>N</i> -[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид	439,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,49 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,18 (app. q, 1H), 11,13 (s, 1H), 13,78 (s, 1H).
138	239585	<i>N</i> -[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксизтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	494,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,42 (s, 3H), 3,55-3,67 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,60 (d, 1H); не отмечено других обменных протонов.
139	239624	<i>N</i> -[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксизтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	500,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,40 (s, 3H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,54 (d, 1H); не отмечено других обменных протонов.
140	239586	<i>N</i> -[10-хлор-9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-{[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]амино}пиридин-2-карбоксамид	508,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,29 (dd, 3H), 3,41 (s, 1,5H), 3,43 (s, 1,5H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 4,18-4,33 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,59 (t, 1H); смесь диастереомеров; не отмечено других обменных протонов.
141	239787	<i>N</i> -[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид	415,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,23 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 13,38 (s, 1H).
142	239632	<i>N</i> -[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксизтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	471,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,32 (s, 3H), 3,47-3,65 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,42-7,60 (m, 1H), 9,87 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).

143	239609	диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-фенилпропанамид	417,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,11 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,90 (q, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 10,22 (s, 1H), 12,80 (s, 1H).
144	239621	диастереомер 2: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-фенилпропанамид	417,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,22 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,91 (q, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,09 (t, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,80 (s, 1H).
145	239666	(2S)-3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метилпропанамид	423,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,78-0,85 (m, 0,5H), 0,90 (d, 1,5H), 0,94-1,03 (m, 0,5H), 1,03-1,12 (m, 2,5H), 1,16-1,26 (m, 1,5H), 1,31-1,46 (m, 1,5H), 1,46-1,69 (m, 4H), 1,68-1,89 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,54-2,65 (m, 1H), 7,02 и 7,06 (s, 1H), 7,24 (s, 1H); не отмечено обменных протонов; смесь диастереомеров.
145	239667	диастереомер 1: (2S)-3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метилпропанамид	423,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,79 (d, 3H), 0,94-1,08 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 1H), 1,38-1,59 (m, 5H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,52-2,59 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,72 (s, 1H).
145	239668	диастереомер 2: (2S)-3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метилпропанамид	423,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,74-0,83 (m, 1H), 0,85-0,92 (m, 1H), 0,94 (d, 3H), 1,00 (ddd, 1H), 1,09-1,22 (m, 2H), 1,24-1,43 (m, 4H), 1,43-1,52 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,55-2,61 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 12,71 (s, 1H).
146a	239664	диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-гидрокси-2-фенилацетамид	419,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 5,16 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,21 (dd, 3H), 7,28 (dd, 2H), 9,88 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).
146b	239665	диастереомер 2: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-гидрокси-2-фенилацетамид	419,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 5,07 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,34 (dd, 2H), 9,93 (s, 1H), 12,84 (br. s, 1H).

147a	239622	диастереомер 1: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метокси-2-фенилацетамид	433,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,13 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,19-7,27 (m, 5H), 10,33 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).
147b	239623	диастереомер 2: (2S)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-2-метокси-2-фенилацетамид	433,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,85 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 10,28 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).
148	239934	метил-3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксилат	439,4	
149	240060	3-циклопентил-N-[9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	506,9	
150	240061	N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид	470,1, 472,1	
151	240062	N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидрокси-пиридин-3-карбоксамид	456,0, 458,0	
152	240063	(2S)-N-[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-циклогексилпропанамид	473,0, 474,7	
153	240068	(2S)-2-(циклопент-1-ен-1-ил-метокси)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	437,6	
154	240064	N-[11-хлор-9-йод-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	541,0, 543,0	

155	240065	<i>N</i> -[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бутанамид	405,0, 407,0	
156	240066	<i>N</i> -[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(циклопентиламино)-1,3-тиазол-4-карбоксамид	529,0, 531,0	
157	240067	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-йод-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	537,1	
158	239922	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(гидроксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	411,6	
159	239938	<i>N</i> -[9-бутил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	437,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,83-1,01 (m, 5H), 1,28-1,41 (m, 6H), 1,41-1,56 (m, 4H), 1,56-1,67 (m, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,73-2,86 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).
160	239943	3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота	425,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,02 (m, 2H), 1,26-1,70 (m, 9H), 2,19-2,28 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,05 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
161	239950	3-циклопентил- <i>N</i> -{9-[1-(метоксинимино)этил]-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил}пропанамид	452,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,04 (m, 2H), 1,28-1,42 (m, 4H), 1,42-1,59 (m, 4H), 1,59-1,69 (m, 1H), 2,23 (t, 2H), 2,28-2,42 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,20 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).
162	239951	3-(3-циклопентилпропанамидо)- <i>N</i> -метил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксамид	438,5	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,87-1,18 (m, 2H), 1,35-1,85 (m, 9H), 2,33 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 7,20-7,36 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,92 (d, 1H); не отмечено 3 обменных.

163	239986	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-этинил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	405,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,91-1,08 (m, 2H), 1,37-1,60 (m, 7H), 1,60-1,75 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 3,84 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H); не отмечено 2 обменных.
164	239991	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-9-(трифторметокси)-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	465,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,96-1,09 (m, 2H), 1,41-1,60 (m, 7H), 1,62-1,75 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H); не отмечено 2 обменных.
165	239995	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-циклопропансульфонамидо-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	500,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,83-1,05 (m, 6H), 1,38-1,72 (m, 9H), 2,31 (t, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H); не отмечено 3 обменных.
166	239996	3-(3-циклопентилпропанамидо)- <i>N</i> -метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксамид	502,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,90-1,09 (m, 2H), 1,35-1,74 (m, 9H), 2,31 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H); не отмечено 3 обменных.
167	239999	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-метансульфонамидо-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	474,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,89-1,08 (m, 2H), 1,35-1,59 (m, 7H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,66-1,75 (m, 1H), 2,30 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,29 (d, 1H); не отмечено 3 обменных.
168	240004	<i>N</i> -[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	519,05, 521,00	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 3,40 (s, 3H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H); не отмечено 3 обменных.
169	240005	<i>N</i> -[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	483,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,73 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,80-7,89 (m, 1H); не отмечено 3 обменных.
170	239907	3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	446,4	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,09 (tt, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 4H), 2,68-2,85 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,79 (s, 1H); соль муравьиной кислоты.

171	239909	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропанамид	414,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,19-2,31 (m, 8H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,98 (dtd, 2H), 3,43 (ddt, 2H), 4,94-5,10 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 9,98 (s, 1H); соль муравьиной кислоты.
172	239911	3-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	460,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,51-1,57 (m, 2H), 1,81 (dq, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,25-2,29 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 3H), 2,51-2,55 (m, 2H), 2,59 (dd, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 12,78 (s, 1H).
173	239928	<i>N</i> -[9-ацетил-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	451,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88-0,98 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 4H), 1,57-1,63 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).
174	239987	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбонксамид	420,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 10,16 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).
175	239989	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидроксипиридин-3-карбонксамид	406,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 6,53 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 11,98 (s, 1H), 12,93 (s, 2H).
176	239914	<i>N</i> -[11-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	459,4, 461,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-0,99 (m, 2H), 1,27-1,43 (m, 5H), 1,44-1,54 (m, 3H), 1,59-1,66 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 10,21 (s, 1H), 12,98 (s, 1H); один региоизомер.
177	239927	<i>N</i> -[10-бром-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	477,0, 479,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-0,98 (m, 2H), 1,28-1,65 (m, 9H), 2,25 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,44-7,54 (m, 1H), 10,42 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).
178	239933	<i>N</i> -[9-бром-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	489,0, 491,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,92-0,96 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 3H), 1,45-1,58 (m, 4H), 1,58-1,72 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 10,33 (s, 1H), 12,96 (s, 1H).

179	239937	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-фтор-10-(1-гидроксиэтил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	443,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,95-1,10 (m, 2H), 1,39-1,80 (m, 12H), 2,24-2,39 (m, 2H), 5,20-5,29 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H); смесь диастереомеров; не отмечено 3 обменных.
180	239946	<i>N</i> -[9-ацетил-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	453,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,97-1,10 (m, 2H), 1,40-1,79 (m, 9H), 2,32 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,37 (d, 1H); не отмечено 2 обменных.
181	239916	<i>N</i> -[9-бром-11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	493,0, 494,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-0,99 (m, 2H), 1,19-1,73 (m, 9H), 2,22-2,33 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 10,38 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).
182	239936	<i>N</i> -[9-ацетил-11-хлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	457,0, 459,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,89-1,12 (m, 2H), 1,39-1,79 (m, 9H), 2,31-2,38 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); не отмечено 2 обменных.
183	239926	<i>N</i> -[11-бром-9-фтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	477,1, 478,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,84-1,01 (m, 2H), 1,29-1,43 (m, 5H), 1,43-1,57 (m, 3H), 1,57-1,67 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 10,32 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).
184	239942	<i>N</i> -[11-ацетил-4-оксо-3,9-бис(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	491,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,83-0,98 (m, 2H), 1,23-1,61 (m, 9H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 7,94-8,16 (m, 2H), 10,36 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
185	239941	<i>N</i> -[11-хлор-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	445,0, 447,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-0,99 (m, 2H), 1,26-1,66 (m, 9H), 2,18-2,33 (m, 2H), 3,82-3,90 (m, 3H), 6,98 (s, 0,5H), 7,22 (s, 0,5H), 7,32 (s, 0,5H), 7,58 (s, 0,5H), 10,08-10,33 (m, 1H), 12,85 (s, 1H); смесь региоизомеров.
186	239731	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	487,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,94-1,08 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 4H), 1,52-1,61 (m, 3H), 1,61-1,78 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,65 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.

187	239732	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-3-(трифтомметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	461,1	¹ Н-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,01 (m, 2H), 1,29-1,55 (m, 8H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).
188	239944	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-оксо-3-(трифтомметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	488,1	¹ Н-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88-0,98 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 4H), 1,43-1,57 (m, 4H), 1,60-1,66 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).
189	239948	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(3-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифтомметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	487,5	¹ Н-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90-1,02 (m, 2H), 1,34-1,42 (m, 4H), 1,44-1,60 (m, 4H), 1,60-1,64 (m, 1H), 2,27 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 10,38 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).
190	239953	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(1,3-оксазол-2-ил)-4-оксо-3-(трифтомметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	448,4	¹ Н-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-1,02 (m, 2H), 1,28-1,42 (m, 4H), 1,42-1,58 (m, 4H), 1,58-1,69 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,28-8,32 (m, 1H), 10,32 (s, 1H), 13,04 (s, 1H).
191	239954	<i>N</i> -[9-(4- <i>мет</i> -бутилфенил)-4-оксо-3-(трифтомметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	513,2	¹ Н-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 0,96-1,05 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,50-1,72 (m, 7H), 2,25-2,37 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,66 (d, 2H); не отмечен 1 обменный.
192	239956	<i>N</i> -[9-(4-цианофенил)-4-оксо-3-(трифтомметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	482,0	¹ Н-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 1,01-1,10 (m, 2H), 1,43-1,76 (m, 9H), 2,33 (dt, 1H), 2,41 (dt, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), не отмечен 1 обменный.
193	239957	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(4-нитрофенил)-4-оксо-3-(трифтомметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	502,1	¹ Н-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 1,00-1,10 (m, 2H), 1,43-1,74 (m, 9H), 2,32 (dt, 1H), 2,41 (dt, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,33 (d, 2H); не отмечен 1 обменный.

194	239965	<i>N</i> -[9-(4-аминофенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	472,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,98-1,08 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 4H), 1,56-1,65 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,71-1,77 (m, 1H), 2,35 (t, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,48 (d, 2H); не отмечено 4 обменных.
195	239967	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-9-фенил-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	457,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89-1,01 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 1,42-1,59 (m, 4H), 1,59-1,67 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,48 (t, 2H), 7,92 (s, 2H), 10,34 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).
196	239970	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(2-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	487,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,93-0,95 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 4H), 1,42-1,67 (m, 5H), 2,24 (t, 2H), 3,72 (br. s, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,10-7,22 (s, 4H), 7,25-7,48 (s, 2H), 9,92 (s, 1H), 12,66 (s, 1H).
197	239988	2-гидрокси- <i>N</i> -[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиридин-3-карбоксамид	484,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,82 (s, 3H), 6,54 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H), 8,20 (dd, 1H), 12,22 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).
198	239978	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(2-гидроксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	473,4	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,97 (m, 2H), 1,32-1,44 (m, 4H), 1,44-1,69 (m, 5H), 2,26 (t, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 12,71 (s, 1H).
199	239990	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-9-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	449,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88-1,02 (m, 2H), 1,28-1,44 (m, 4H), 1,44-1,60 (m, 4H), 1,62-1,72 (m, 1H), 2,12-2,33 (m, 2H), 6,98-7,12 (m, 2H), 7,68-7,99 (m, 1H), 9,43 (s, 1H); не отмечено 2 обменных.
200	239992	3-[3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-ил]бензойная кислота	501,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,99-1,11 (m, 2H), 1,43-1,65 (m, 7H), 1,64-1,78 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H), 8,43 (s, 1H); не отмечено 3 обменных.

201	240000	<i>N</i> -[9-(4-хлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	491,2, 493,2	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,90-1,05 (m, 2H), 1,37-1,84 (m, 9H), 2,35 (t, 2H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,80 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.
202	240001	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(4-метилфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	471,1	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,95-1,13 (m, 2H), 1,39-1,86 (m, 9H), 2,36 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,63 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.
203	240002	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(3,4-дихлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	525,0, 527,0	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,04 (s, 2H), 1,36-1,81 (m, 9H), 2,35 (t, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H); не отмечено 2 обменных.
204	239733	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	463,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,92-1,08 (m, 2H), 1,39-1,58 (m, 7H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 2,30 (t, 2H), 2,53-2,71 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,35 (q, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,11-7,25 (m, 3H); не отмечено 2 обменных.
205	239729	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	489,5	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,95-1,07 (m, 2H), 1,39-1,61 (m, 7H), 1,61-1,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (td, 2H), 2,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H); не отмечено 2 обменных.
206	239738	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-9-(1,2-тиазол-4-ил)-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	492,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89-1,05 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 4H), 1,45-1,68 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 12,66 (s, 1H).
207	239739	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(фуран-3-ил)-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	475,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89-1,03 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 4H), 1,44-1,69 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 12,61 (s, 1H).
208	239929	<i>N</i> -[9-(4-метоксифенил)-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид	433,5	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,94 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,91-7,13 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 10,23 (s, 1H), 12,50 (s, 1H).

209	239924	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-фтор-10-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	505,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,93 (m, 2H), 1,44 (m, 9H), 2,27 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,05 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 10,39 (s, 1H), 13,03 (s, 1H).
210	239923	3-циклопентил- <i>N</i> -[11-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	487,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,82-0,98 (m, 2H), 1,21-1,59 (m, 9H), 2,18-2,31 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,47-7,61 (m, 3H), 10,15 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).
211a	239949	(2S)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид	427,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 1,00 (d, 6H), 1,38 (d, 3H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,77 (dt, 1H), 2,31 (s, 6H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,79-3,84 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
211b	239952	(2S)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид	427,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 0,98 (dd, 6H), 1,23-1,25 (m, 3H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
211c	239958	(2R)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид	427,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 0,98 (dd, 6H), 1,23 (d, 3H), 1,58 (q, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,86 (q, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
211d	239959	(2R)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(3-метилбутоксипропанамид	427,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 1,00 (d, 6H), 1,38 (d, 3H), 1,58 (qd, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 3,47 (dt, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,81 (q, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
212a	239968	(2R)-2-(3-хлорфеноксипропанамид)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	467,0, 469,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,33 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,89 (q, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,99 (ddd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 10,39 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

212b	239969	(2R)-2-(3-хлорфенокси)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	467,0, 469,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,42 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,94 (q, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,01 (dd, 2H), 7,18 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).
213	239985	(2S)- <i>N</i> -[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-циклогексилпропанамид	437,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,73 (d, 3H), 0,79-0,98 (m, 2H), 1,05-1,39 (m, 4H), 1,50-1,71 (m, 5H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).
214	239994	(2S)-3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидроксипропанамид	425,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85-1,08 (m, 2H), 1,31-1,56 (m, 6H), 1,64 (dd, 2H), 1,74 (dd, 1H), 2,24 (s, 6H), 3,89-3,99 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
215a	239997	(2S)-2-(циклопентил-метокси)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	439,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87-1,01 (m, 2H), 1,07-1,16 (d, 3H), 1,21-1,30 (m, 1H), 1,30-1,38 (m, 3H), 1,39-1,46 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,83-1,95 (hept, 1H), 2,22-2,24 (s, 3H), 2,24-2,26 (s, 3H), 2,71-2,83 (t, 1H), 2,95-3,09 (dd, 1H), 3,87-4,06 (q, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).
215b	239998	(2S)-2-(циклопентил-метокси)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	439,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,09 (d, 3H), 1,12-1,23 (m, 2H), 1,38-1,57 (m, 4H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,08-3,21 (m, 2H), 3,95 (q, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).
216a	238851	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	381,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,95-1,05 (m, 2H), 1,37-1,60 (m, 7H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H), 2,31 (t, 2H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,47-7,51 (m, 1H); не отмечено 2 обменных.
216b	238856	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	381,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,93-1,05 (m, 2H), 1,36-1,59 (m, 7H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H), 2,31 (t, 2H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 1H); не отмечено 2 обменных.

217a	238924	3-циклогексил- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	395,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,70-0,87 (m, 2H), 0,97-1,20 (m, 4H), 1,23-1,42 (m, 4H), 1,54-1,69 (m, 5H), 2,25-2,38 (t, 2H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,44-7,51 (m, 1H); не отмечено 2 обменных.
217b	238941	3-циклогексил- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	395,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,71-0,87 (m, 2H), 0,97-1,21 (m, 4H), 1,27-1,43 (m, 3H), 1,53-1,70 (m, 5H), 2,21-2,38 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,44 (d, 1H); не отмечено 2 обменных.
218a	239071	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	409,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,91-1,05 (m, 2H), 1,36-1,59 (m, 7H), 1,59-1,74 (m, 2H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (s, 1H); не отмечено 2 обменных.
218b	239105	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	409,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,93-1,05 (m, 2H), 1,35-1,59 (m, 7H), 1,58-1,75 (m, 2H), 2,28-2,32 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (s, 1H); не отмечено 2 обменных.
219a	239396	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	449,0, 451,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,84-1,00 (m, 2H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,44-1,54 (m, 3H), 1,56-1,65 (m, 1H), 2,21-2,33 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).
219b	239397	3-циклопентил- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	449,0, 451,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,91 (ddt, 2H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,43-1,55 (m, 3H), 1,57-1,65 (m, 1H), 2,19-2,33 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 13,16 (br s, 1H).
220a	239662	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	463,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,55-3,74 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H); не отмечено 3 обменных.
220b	239663	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]-пиридин-2-карбоксамид	463,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,55-3,73 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H); не отмечено 3 обменных.

221a	239707	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)-пропанамид	425,5	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,24-1,34 (m, 2H), 1,37-1,47 (m, 4H), 1,53 (t, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,29-2,38 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).
221b	239714	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(1-гидроксициклопентил)-пропанамид	425,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,36-1,51 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 4H), 1,66-1,80 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,38-2,49 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (s, 1H); не отмечено 3 обменных.
222a	239709	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	459,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87-1,00 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 4H), 1,41-1,58 (m, 4H), 1,58-1,66 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 13,31 (s, 1H).
222b	239710	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-метансульфонил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	459,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88-1,00 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 4H), 1,41-1,58 (m, 4H), 1,58-1,66 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 10,42 (s, 1H), 13,30 (s, 1H).
223a	239712	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	417,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,00 (m, 2H), 1,29-1,40 (m, 4H), 1,40-1,57 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,28 (dt, 1H), 10,40 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).
223b	239713	3-циклопентил- <i>N</i> -[9,10-дифтор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	417,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,00 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,40-1,57 m, 4H), 1,57-1,65 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,28 (dt, 1H), 10,41 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).
224a	239727	<i>N</i> -[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	423,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,86-1,00 (m, 2H), 1,28-1,41 (m, 4H), 1,41-1,58 (m, 4H), 1,58-1,69 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).

224b	239728	<i>N</i> -[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	423,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87-1,00 (m, 2H), 1,29-1,41 (m, 4H), 1,41-1,58 (m, 4H), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).
225a	239825	3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	432,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,26 (s, 6H), 2,32 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,42-3,48 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,79 (s, 1H).
225b	239824	3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)- <i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	432,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,26 (s, 6H), 2,32 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,36-3,50 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 12,79 (s, 1H).
226a	239962	<i>N</i> -[9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	406,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,83-1,00 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 4H), 1,40-1,56 (m, 4H), 1,56-1,65 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 10,44 (s, 1H), 13,30 (s, 1H).
226b	239961	<i>N</i> -[9-циано-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	406,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,92-1,07 (m, 2H), 1,37-1,59 (m, 7H), 1,59-1,74 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,56 (dd, 2H); не отмечено 2 обменных.
227a	239975	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(2-метилпропаноил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	451,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,92-1,08 (m, 2H), 1,22 (d, 6H), 1,37-1,51 (m, 4H), 1,51-1,60 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 3,95 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,83 (d, 1H); не отмечено 2 обменных.
227b	239972	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(2-метилпропаноил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	451,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,90-1,10 (m, 2H), 1,21 (d, 6H), 1,37-1,60 (m, 7H), 1,60-1,75 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 3,99 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,79 (d, 1H); не отмечено 2 обменных.
228a	239976	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триаза-трицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид	417,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,33 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,69-2,50 (m, 2H), 2,93-2,71 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 3H), 7,26 (s, 1H); не отмечено 2 обменных.

228b	239974	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид	417,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,33 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,51-2,67 (m, 2H), 2,67-2,93 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (dd, 2H), 7,06-7,09 (m, 3H), 7,27 (s, 1H); не отмечено 2 обменных.
229a	239981	3,5-дихлор- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид	496,6, 498,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,52 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,83 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.
229b	239980	3,5-дихлор- <i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид	496,5, 498,8	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,82 (s, 2H); не отмечено 2 обменных.
230a	239984	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	487,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89-1,00 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 1,42-1,68 (m, 5H), 2,26 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,91 (s, 2H), 10,34 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).
230b	239979	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	487,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89-1,00 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 1,42-1,68 (m, 5H), 2,26 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,90 (s, 2H), 10,33 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).
231a	240007	3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота	425,2	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,97-1,10 (m, 2H), 1,44-1,70 (m, 9H), 2,35 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,90 (d, 1H); не отмечено 3 обменных.
231b	240006	3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота	425,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,94-1,09 (m, 2H), 1,40-1,73 (m, 9H), 2,33 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H); не отмечено 3 обменных.
232	240016	3-циклопентил- <i>N</i> -{9-[4-(метилсульфанил)фенил]-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил}пропанамид	503,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,94-1,12 (m, 2H), 1,41-1,79 (m, 9H), 2,34 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,71 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.

233	240015	11-хлор-3-(3-циклопентил-пропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоновая кислота	459,0, 461,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,91-1,10 (m, 2H), 1,37-1,79 (m, 9H), 2,25-2,41 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,82 (d, 1H); не отмечено 3 обменных.
234	240014	<i>N</i> -[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бутанамид	433,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,73 (t, 3H), 1,39 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,04 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,91 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.
235	240013	2-[(2-метоксизтил)амино]- <i>N</i> -[9-(4-метоксифенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	547,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,29 (s, 3H), 3,46-3,54 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 7,06 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,86-7,96 (m, 3H), 9,84 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).
236	240018	<i>N</i> -[9-бром-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-гидрокси-1,3-тиазол-4-карбоксамид	461,9, 463,9	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,13 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (s, 1H); не отмечено 3 обменных.
237	240019	<i>N</i> -[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метилпропил)амино]-1,3-тиазол-4-карбоксамид	507,1, 509,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 1,04 (d, 6H), 1,94-2,02 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 5,28 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
238	240028	3-циклопентил- <i>N</i> -{9-[4-(диметиламино)фенил]-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил}пропанамид	500,7	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,03 (ddd, 2H), 1,38-1,80 (m, 9H), 2,34 (t, 2H), 3,02 (s, 6H), 6,91 (d, 2H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,58 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.
239	240031	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2,2,2-трифторацетамид	381,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,28 (s, 6H), 6,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 12,05 (s, 1H); не отмечен 1 обменный.
240	240032	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(2-метоксизтокси)пиридин-4-карбоксамид	464,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 2,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,46-4,50 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,26 (d, 1H); не отмечено 2 обменных.

241	240029	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(4-метансульфонилфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	535,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87-1,02 (m, 2H), 1,29-1,69 (m, 9H), 2,27 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 7,24-7,43 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,20 (s, 2H), 10,41 (s, 1H), 12,96 (s, 1H).
242	240030	<i>N</i> -[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2,2-диметилпропанамид	369,1	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,08 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 12,69 (s, 1H).
243	240024	<i>N</i> -[9-ацетил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-(циклопентиламино)-1,3-тиазол-4-карбоксамид	493,0	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,43-1,75 (m, 7H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 13,26 (s, 1H).
244	240025	<i>N</i> -[9-(3-хлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид	491,2, 493,2	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,95-1,13 (m, 2H), 1,40-1,78 (m, 9H), 2,35 (t, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,85 (t, 1H); не отмечено 2 обменных.
245	240022	3-циклопентил- <i>N</i> -[4-оксо-3-(трифторметил)-9-[4-(трифторметил)фенил]-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	525,2	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,03 (d, 2H), 1,32-1,93 (m, 9H), 2,35 (t, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,02 (d, 2H); не отмечено 2 обменных.
246	240023	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(4-фторфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид	475,1	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 1,05 (s, 2H), 1,41-1,77 (m, 9H), 2,35 (t, 2H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,76-7,84 (m, 2H); не отмечено 2 обменных.
247	240026	3-(3-циклопентилпропанамидо)- <i>N</i> -метансульфонил-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксамид	532,1	¹ H-ЯМР (250 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,95-1,12 (m, 2H), 1,44-1,73 (m, 9H), 2,33 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,41 (d, 1H); не отмечено 3 обменных.
248	240027	3-циклопентил- <i>N</i> -[9-(метоксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]-додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-пропанамид	425,3	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 0,81-0,93 (m, 2H), 1,24-1,66 (m, 9H), 2,20 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 4,59-4,68 (m, 2H), 7,05-7,17 (m, 3H); не отмечено 2 обменных.

249	240049	<i>трет</i> -бутил-3-([10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат	426,1 ⁽¹⁾	
250	240050	<i>трет</i> -бутил-4-([10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-пиперидин-1-карбоксилат	440,1 ⁽¹⁾	
251	240051	<i>трет</i> -бутил-(2S)-2-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат	465,8, 467,8 ⁽¹⁾	
252	240052	<i>трет</i> -бутил-3-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат	466,1, 468,1 ⁽¹⁾	
253	240053	<i>трет</i> -бутил-4-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-пиперидин-1-карбоксилат	480,1, 482,1 ⁽¹⁾	
254	240054	<i>трет</i> -бутил-3-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-азетидин-1-карбоксилат	451,8, 453,8 ⁽¹⁾	
255	240055	<i>трет</i> -бутил-4-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-метилпиперидин-1-карбоксилат	450,4, 452,4 ⁽²⁾	
256	240056	<i>трет</i> -бутил-2-(2-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)-этил)пиперидин-1-карбоксилат	463,4, 465,4 ⁽²⁾	
257	240057	<i>трет</i> -бутил-3-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат	469,8, 471,8 ⁽¹⁾	
258	240058	метил-3-[3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-ил]-бензоат	515,3	
259	238786	N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-ацетамид	327,0	
260	240059	N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид	404,8, 406,8	
261	239626	N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксизтил)амино]-пиримидин-4-карбоксамид	464,10	1H-ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,56-3,72 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

(1) -^tBu;(2) -CO₂^tBu.

Биологические анализы

Получение и очистка биологических реагентов для анализов, связанных с S100A9

Рекомбинантный S100A9 дикого типа человека.

Культивирование. Экспрессирование rhS100A9 дикого типа осуществляли путем культивирования в качалочных колбах клеток из рабочего банка BL21(DE3)/pET1120 (pLR757) с индукцией при 0,25 mM IPTG. Клеточные осадки замораживали.

Очистка тельца включения

Осадки клеток *E. coli* оттаивали при комнатной температуре в 150 мл буфера для лизиса (50 mM трис/HCl, 1 mM ЭДТА, 25% сахарозы, pH 8,0) и обрабатывали ультразвуком 3×15 с в мензурке во льду. После этого добавляли 10 мкл 1M раствора MgCl₂ (конечная конц. 10 mM) на 1 мл осадка, 1 мкл 1M MnCl₂ (конечная конц. 1 mM) на 1 мл осадка и 1 мкл ДНКазы I в 10 мг/мл (конечная конц. 10 мкг/мл) на 1 мл осадка. После 30 мин инкубации при комнатной температуре добавляли буфер с детергентом (20 mM трис/HCl, pH 7,5, 2 mM ЭДТА, 1% Nonidet P-40) и ингибиторами протеаз (Complete Mini Protease Inhibitors, Roche) в виде 1-2 таблеток на 25 мл в объемном соотношении 1:1. Раствор центрифугировали при 14000×g, 5°C, в течение 20 мин. Осадок ресуспендировали в 90 мл 0,5% Triton X-100, 1 mM ЭДТА для обработки ультразвуком 3×15 с и снова осаждали. Эту процедуру промывки и обработки ультразвуком повторяли еще 5 раз.

Ресуспендирование и ренатурация

Во всех растворах и на всех стадиях диализа использовали воду Milli-Q. Конечный осадок ресуспендировали в 100 мл 8 M мочевины, 40 mM DTT в 500 mM буфере с NaH₂PO₄, pH 1,8. Когда раствор становился прозрачным, его центрифугировали при 20000×g, 5°C, в течение 25 мин. Супернатант, содержащий ресуспендированные тельца включения, доводили до pH 2 с помощью 500 mM фосфатного буфера, pH 1,8.

Первый диализ надосадочной жидкости проводили против 5 л 50 mM NaH₂PO₄ буфера, 1,5 mM DTT, pH 2 в течение 6 ч. Второй диализ - против 5 л 10 mM Na-ацетатного буфера, 150 mM NaCl, 1,5 mM DTT, pH 4 в течение 15 ч. Третий диализ - против 5 л 10 mM Na-ацетатного буфера, 150 mM NaCl, 1,5 mM DTT, pH 4 в течение 8 ч. Четвертый диализ - против 5 л 20 mM трис/HCl, 150 mM NaCl, 1,5 mM DTT, pH 7,2 в течение 16 ч. Пятый диализ - против 5 л 20 mM трис/HCl, 1 mM ЭДТА, 1 mM EGTA, 1,5 mM DTT, pH 8,5 в течение 6 ч. Центрифугирование проводили при 22000×g, 5°C, в течение 30 мин.

Очистка методом хроматографии

Все хроматографические колонки и смолы приобретали у GE Healthcare, Швеция. DTT добавляли до конечной концентрации 1,5 mM. Анионообменную хроматографию на колонке HiPrep Q FF 16/10 проводили при скорости потока в 1,5 мл/мин, используя для элюирования белков градиент 0-1 M NaCl в 20 mM трис, 1 mM ЭДТА, 1 mM EGTA, 1,5 mM DTT, pH 8,5. Тот же буфер, только без NaCl, использовали для уравнивания и промывания перед элюированием. Объединенные фракции, содержащие rhS100A9wt, концентрировали до 1,5 мл с помощью Cen-триггер YM-3 (Amicon, USA).

Вытеснительную хроматографию проводили на колонке Superdex 75 16/790 при скорости потока 0,5 мл/мин, используя буфер HBS-H (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,4) с добавлением 10 mM DTT. Для замены буфера на 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,5 использовали PD-10.

Анализ связывания методом Biacore

Исследовали зависимое от Ca²⁺ и Zn²⁺ взаимодействие S100A9 с его предполагаемыми целевыми рецепторами - например, RAGE и TLR4, используя технологию поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (Bjork et al., 2009). Вкратце, S100A9 впрыскивали над RAGE и TLR4, иммобилизованными по первичным аминам на сенсорном чипе Biacore, при физиологических концентрациях Ca²⁺ и Zn²⁺, что позволяет проводить анализ этих взаимодействий в отсутствие метки и в режиме реального времени. Разумеется, метод может проводиться и в обратном направлении, когда иммобилизован S100A9, а впрыскиваются RAGE и TLR4. На фиг. 1 представлен анализ ингибирующего влияния на взаимодействие между S100A9 и RAGE - этот анализ подробно описан далее. Рядовой специалист в данной области сможет выполнить практически такой же анализ в отношении взаимодействия S100A9 и TLR4.

Анализ показал ингибирующее действие исследуемых соединений по изобретению на белок-белковые взаимодействия между S100A9 и RAGE или TLR4, соответственно, см. фиг. 2.

Анализ ингибирования, biot-hS100A9:hRAGE-Fc

Принцип.

В методе AlphaScreen (однородный проксимитетный анализ с усилением люминесценции) имеется два типа бусинок: бусины Альфа-доноры и бусины Альфа-акцепторы (PerkinElmer). При возбуждении лазером при 680 нм фотосенсибилизатор в бусинах доноров преобразует окружающий кислород в более возбужденное синглетное состояние. Синглетные молекулы кислорода диффундируют (максимум 200 нм) и вступают в реакцию с производным тиоксена в акцепторных бусинах, запуская реакцию хемилюминесценции. При этом флуорофоры в акцепторных бусинах излучают свет при 520-620 нм, который можно детектировать на считывающем устройстве для планшетов EnVision® Multilabel Reader (PerkinElmer). Бусины светочувствительны, поэтому все работы с ними выполняются в условиях слабой освещенности.

щенности или с использованием зеленых фильтров на источниках света (Roscolux Chroma Green # 389, Rosco).

При анализе ингибирования описанным здесь методом AlphaScreen используются конъюгированные с белком А (*Staphylococcus aureus*) акцепторные бусины вместе с покрытыми стрептавидином донорскими бусинами (PerkinElmer 6760617M). Акцепторные бусины предварительно инкубируют с помеченным Fc рекомбинантным RAGE человека (rhRAGE-Fc), что вызывает связывание rhRAGE-Fc с белком А на бусинах. Биотинилированный S100A9 человека (biot-hS100A9) предварительно инкубируют с исследуемыми низкомолекулярными соединениями. Затем эти смеси вносят в лунки микропланшета и инкубируют, что вызывает связывание между biot-hS100A9 и rhRAGE-Fc. Последующее добавление покрытых стрептавидином донорских бусин вызывает связывание стрептавида с биотинилированным hS100A9. После дополнительной инкубации измеряют сигнал.

В отсутствие ингибирующих соединений взаимодействие biot-hS100A9 с rhRAGE-Fc будет приводить акцепторные и донорские бусы в непосредственную близость, при этом генерируется сильный сигнал. В присутствии ингибитора комплекс не образуется, что приводит к снижению сигнала.

Химические вещества и реагенты

Набор AlphaScreen® General IgG (Protein A) Detection Kit (PerkinElmer 6760617M).

Буфер HBS-P (GE Healthcare, BR-1003-68).

Буфер HBS-N (GE Healthcare, BR-1003-69).

CaCl₂ в HBS-P.

ZnCl₂ в воде Milli-Q.

DMSO.

Биотинилированный hS100A9 (биотинилированный по цистеину при помощи реагента EZ-link IA-PEO₂-Biotin, Pierce Biotechnology) в HBS-N.

rhRAGE-Fc (R&D Systems, 1145-RG-50) в HBS-P.

Процедура.

Метод анализа AlphaScreen применяется для скрининга ингибирующего действия образцов различных соединений при фиксированных концентрациях или же для определения IC₅₀ при варьировании концентрации соединений. Образцы исследуемых и контрольных соединений готовят из растворов в DMSO. Соответствующие стандартные ингибиторы и DMSO используются в качестве контроля для определения ингибирования и отсутствия ингибирования, соответственно, при анализе. Рассчитывается процент ингибирования при анализе для исследуемых и контрольных соединений путем сравнения полученных при анализе сигналов со значениями сигналов для контроля только с DMSO (без соединений).

Концентрации биотинилированного hS100A9 и rhRAGE-Fc при анализе зависят от партии и определяются в отдельных экспериментах с перекрестным титрованием данным методом ингибирования AlphaScreen для проверки оптимальной постановки опытов в отношении мощности сигнала и достижения определенной степени ингибирования с соответствующими контрольными соединениями. Конечные концентрации акцепторных и донорских бусин при анализе составляли 20 мкг/мл.

Схема экспериментов по скринингу, приготовление растворов и бусин

Буфер для анализов готовили путем добавления CaCl₂ и ZnCl₂ в HBS-P и использовали свежеприготовленным в экспериментах.

Раствор biot-hS100A9 для эксперимента готовили путем разбавления соответствующего количества маточного раствора biot-hS100A9 буфером для анализа (с CaCl₂ и ZnCl₂) и инкубации при комнатной температуре в течение 30 мин.

Раствор rhRAGE-Fc для эксперимента готовили путем разбавления соответствующего количества маточного раствора rhRAGE-Fc буфером для анализа.

Акцепторные бусины с белком А разводили буфером для анализа и вносили в равный объем готового разведенного раствора rhRAGE-Fc. Бусины чувствительны к свету. Флакон закрывали алюминиевой фольгой и инкубировали при комнатной температуре в темноте вплоть до окончания инкубации biot-hS100A9 + соединение (см. ниже).

Покрытые стрептавидином донорские бусины разводили буфером для анализа. Бусины очень чувствительны к свету. Флакон закрывали алюминиевой фольгой и инкубировали при комнатной температуре в темноте до использования (см. ниже).

Разведение образцов и инкубация с biot-hS100A9

Образцы исследуемых соединений, соответствующие стандарты и контроль на DMSO разводили буфером для анализа.

Разведения исследуемых соединений, стандарты и контроль на DMSO вносили в лунки 96-луночного микропланшета Greiner (PP с U-образным дном (по. 650201)) и в каждую лунку с образцами добавляли соответствующее количество разбавленного раствора biot-hS100A9 (конечная конц. DMSO ≤ 1,25% (об/об)). Планшет закрывали герметичной крышкой и инкубировали в темноте на круговой качалке для планшетов 1 ч при комнатной температуре.

Инкубация проб biot-hS100A9 + соединение и акцепторных бусин с rhRAGE-Fc в Optiplate

По окончании инкубации biot-hS100A9 + соединение растворы переносили в Optiplate (Optiplate 384 white, Perkin Elmer no. 6007299) и в каждую лунку добавляли раствор акцепторных бусин с rhRAGE-Fc (при освещении с зеленым фильтром). Планшет закрывали герметичной крышкой и инкубировали в темноте в инкубаторе для планшетов при 25°C номинально в течение 40 мин.

Инкубация проб biot-hS100A9 + соединение, акцепторных бусин с rhRAGE-Fc и донорских бусин в Optiplate

По окончании инкубации в каждую лунку добавляли раствор донорских бусин (при освещении с зеленым фильтром). Планшет закрывали герметичной крышкой и инкубировали в темноте в инкубаторе для планшетов номинально при 25°C. Через 50 мин планшет инкубировали (в темноте) на рабочем столе рядом с прибором EnVision® в течение 10 мин для уравнивания температуры.

Считывание Optiplate в считывающем устройстве EnVision® MultiLabel Plate Reader

Снимали герметичную крышку и ставили планшет в EnVision® на 5 мин перед считыванием.

Вычисления. Рассчитывали степень (%) ингибирования для каждого образца (исследуемого соединения или стандарта) по формуле:

$$1 - (\text{сигнал образца} / \text{сигнал DMSO}) \times 100\%.$$

Значения IC₅₀ для целого ряда соединений по изобретению при анализе ингибирования S100A9-RAGE представлены в табл. 3.

Таблица 3

Пример	ABR	IC ₅₀ (мкМ)	Пример	ABR	IC ₅₀ (мкМ)
9	238789	10,2	88	239702	1,61
10	238802	5,9	89	239679	5,90
12	238895	3,0	91	239539	0,26
13	238219	5,1	93	239587	0,60
14	238786	3,5	94	239537	1,59
15	238787	1,4	95	239572	1,08
16	238908	1,3	97	239602	0,19
18	239078	2,0	100	239453	2,02
19	238854	0,4	103	239689	3,97
20	238884	1,7	104	239705	4,02
21	238950	4,0	111	239496	1,62
27	238788	0,4	119	239655	1,82
28	238911	3,7	122	239448	1,50
29	238998	5,4	129	239577	2,26
33	238804	3,0	139	239624	1,27
35	238974	2,7	140	239586	1,45
36	239059	3,7	144	239621	6,41
37	239019	0,8	145	239666	3,12
38	238949	1,0	146a	239664	5,39
39	238926	0,5	147b	239623	3,44
40	239424	3,3	160	239943	0,74
41	239426	2,0	164	239991	1,47
42	239136	2,0	165	239995	1,43
44	239228	4,7	166	239996	0,40
45	239229	3,0	177	239927	1,63
46	239232	3,8	181	239916	1,45
47	239257	3,9	182	239936	1,12
49	239403	3,9	185	239941	0,84
50	239137	2,3	186	239731	0,58
51	239139	1,2	188	239944	0,94
52	239404	0,7	189	239948	0,95
53	239034	0,7	191	239954	1,49
54	239114	1,6	193	239957	1,56
55	239115	1,7	195	239967	1,27
56	239414	1,4	198	239978	1,97
57	239427	2,8	199	239990	0,92
60	239358	4,0	201	240000	0,85
61	239259	2,9	202	240001	0,70
62	239356	1,1	203	240002	1,34

Пример	ABR	IC ₅₀ (мкМ)	Пример	ABR	IC ₅₀ (мкМ)
64	239390	1,3	212a	239968	0,61
65	239391	2,2	212b	239969	4,58
66	239409	0,4	215a	239997	1,44
67	239101	2,0	215b	239998	2,66
69	239393	4,9	218a	239071	3,13
70	239355	1,3	218b	239105	0,73
71	239432	0,2	219a	239396	0,94
73	238925	2,8	219b	239397	0,23
74	238929	3,6	220a	239662	1,93
76	238927	11,4	220b	239663	4,00
77	239170	4,3	224a	239727	0,88
78	239320	1,2	224b	239728	10,1
79	239329	2,8	230a	239984	0,26
80	239330	7,4	230b	239979	2,88
81	239343	5,6	231a	240007	0,66
82	239371	1,4	231b	240006	0,84
83	239375	0,6	232	240016	0,54
84	239394	1,4	233	240015	0,49
85	239399	2,6	234	240013	0,92
86	239422	6,4	237	240019	1,81

Анализ на клеточную токсичность

Принцип.

Описанным здесь методом анализа изучали и прямую токсичность (инкубация 24 ч), и антипролиферативный эффект (инкубация 72 ч). После инкубации клеток при различных концентрациях исследуемых соединений добавляли реагент для пролиферации клеток. Затем на спектрофотометре измеряли образование формазана, производимого метаболически активными клетками.

Химические вещества и реагенты. Клетки Jurkat, DMSO, реагент для пролиферации клеток (Roche, кат. № 11644807001).

Растворы. Среда R10 = среда RPMI 1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 5% Na-пируват (Lonza, Бельгия). 0,4% раствор трипанового синего (Sigma). Маточные растворы исследуемых соединений в DMSO. Маточный раствор в DMSO положительного контроля на антипролиферативное действие. Маточный раствор отрицательного контроля в DMSO.

Процедура. Клетки Jurkat переносили в пробирку на 50 мл. Небольшой объем разбавляли раствором трипанового синего и подсчитывали клетки. Концентрацию клеток доводили до конечной концентрации $0,2 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки высевали в 96-луночные плоскодонные стерильные планшеты (10000 клеток на лунку), добавляя суспензию клеток во все лунки за исключением тех лунок, куда добавляли только R10 без клеток (холостые пробы).

Делали серийные разведения маточных растворов в 96-луночных планшетах до концентраций в интервале 0,070–25 мМ. Затем растворы в планшетах с разведениями в DMSO еще разбавляли средой R10 так, чтобы получить концентрации в интервале 0,28–200 мкМ.

Растворы из планшетов с разведениями в R10 вносили в лунки планшетов с засеянными клетками за исключением лунок, содержащих только R10. Конечные концентрации соединений составляли 0,14–100 мкМ, а конечная концентрация DMSO в планшетах с культурами составляла 0,2%, что не должно существенно повлиять на пролиферацию клеток. Готовили два идентичных планшета, один для инкубации 24 ч и один для инкубации 72 ч. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ и относительной влажности 90%.

Измерения.

После 24-часовой инкубации в один из двух идентичных планшетов добавляли по 10 мкл реагента для пролиферации клеток на лунку, а затем планшеты инкубировали (при 37°C, 5% CO₂ и относительной влажности 90%). После 2-часовой инкубации измеряли поглощение при 450 нм на спектрофотометре. Эту процедуру повторяли для другого планшета после инкубации 72 ч.

Вычисления.

Рассчитывали значение фона. Измеренные значения поглощения для каждой концентрации, включая контроль (лунки с клетками без соединений), подвергали коррекции на фон. Для каждой концентрации скорректированное значение поглощения делили на скорректированное значение поглощения для контроля и строили графики значений "% от контроля" в зависимости от концентрации. Затем вычисляли значение IC₅₀.

Модель MC38 на мышах in vivo.

Приобретали самок мышей C57BL/6 в возрасте около семи недель. Перед началом исследования мышей акклиматизировали в лаборатории по меньшей мере одну неделю. Мышей обычно использовали в возрасте от 8 до 12 недель. Во всех экспериментах случайным образом отбирали контрольную группу мышей. Контрольная группа подвергалась такой же обработке, как и опытная группа, но не получала никаких препаратов соединений. Возникновение опухолей вызывали подкожным введением примерно 500000 клеток MC38-C215 в 100 мкл матригеля (день 0). Эта линия клеток представляет собой трансфицированные C215 клетки аденокарциномы MC38 толстой кишки мыши, которые культивировали в среде

R10 (среда RPMI-1640 Ultraglutamine с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 50 мкМ Р-меркаптоэтанола и 0,5 мг/мл G418 сульфата). Начиная с 7-го дня измеряли рост опухолей штангенциркулем по три раза в неделю и вычисляли их объем. Объем опухолей рассчитывали как $V = L \times W^2 \times 0,4$, где V - объем (мм³), L - длина (мм) и W - ширина (мм), причем L > или = W (Attia 1966). Когда опухоли в контрольной группе достигали подходящего размера, эксперимент завершали и всех мышей забивали (обычно на 12-16-й день), извлекали опухоли и определяли их массу. На фиг. 3 представлены результаты, полученные при использовании соединения из примера 218a.

Сокращения

aq - водный
 CHRM - криоконсервированная среда восстановления гепатоцитов
 DCE - 1,2-дихлорэтан
 DCM - дихлорметан
 DME - диметоксиэтан
 DMF - N,N-диметилформамид
 DMSO - диметилсульфоксид
 DMPU - 1,3-диметилтетрагидропиримидин-2(1H)-он
 dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен
 DTT - дитиотреитол
 EDC-HCl - N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (1:1)
 EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота
 EGTA - этиленгликольтетрауксусная кислота
 EtOAc - этилацетат
 EtOH - этанол
 FACS - активируемая флуоресценцией сортировка клеток
 h - ч
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография
 IPA - пропан-2-ол
 IPTG - изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозид
 KHB - бикарбонатный буфер Krebs-Henseleit
 MeCN - ацетонитрил
 MeOH - метанол
 min - мин
 NaHMDS - бис(триметилсилил)амид натрия
 NBS - 1-бром-2,5-пирролидиндион
 NMP - 1-метилпирролидин-2-он
 Ph - фенил
 NMR - ядерный магнитный резонанс
 PBS - фосфатно-солевой буфер
 PBST - фосфатно-солевой буфер с Tween-20
 RT - комнатная температура
 SCX - сильный катионообменник
 SFC - хроматография в сверхкритической жидкости
 SPhos дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфан
^tBu - трет-бутил
 TFA - трифторуксусная кислота
 THF - тетрагидрофуран
 TLC - тонкослойная хроматография
 wt - вес

Библиография

- Acharyya S et al. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell* 2012, 150(1): 165-7.
- Arai K et al. S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast. *Curr Cancer Drug Targets* 2008, 8(4): 243-52.
- Attia M et al. (1966) *Cancer Res.*, 26: 1787-1800.
- Bhardwaj RS et al. The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane-associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. *Eur J Immunol* 1992, 22:1891-97.
- Björk P et al. Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. *PLoS Biol.* 2009, 7(4):e97.
- Carta A et al. Design, synthesis and preliminary in vitro and in silico antiviral activity of [4,7]фенантролины and 1-оксо-1,4-дигидро-[4,7]фенантролины against single-stranded positive-sense RNA genome viruses. *Bioorg. Med. Chem.* (2007) 15:1914-1927.
- Chang KA et al. The role of S100a9 in the pathogenesis in Alzheimer's disease: the therapeutic effects of S100a9 knockdown or knockout. *Neurodegener Dis* 2012, 10(1-4):27-9.
- Chaudhari K et al. Novel and facile transformation of N,N-дисубституи́рованных глицила́мидов into corresponding цианамидов by using pentavalent iodine reagents in combination with tetraethylammonium bromide. *Synlett* 2007, 18, 2815-2818.
- Cheng P et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med* 2008, 205(10), 2235-49.
- Deane R et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid b-mediated brain

disorder in a mouse model of Alzheimer disease. J Clin Invest 2013, 122(4):1377-92.

Foell D et al. S100 proteins in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. J Leukoc Biol 2007, 81:28-37.

Foell D et al. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. Arthritis Rheum 2004, 50, 3762-3771.

Ghavami S et al. S100A8/S100A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. J Leukoc Biol 2008, 83(6), 1484-92.

Ha T et al. S100a9 knockdown decreases the memory impairment and neuropathology in Tg2576 mice, AD animal model. PLoS one 2010, 5(1):e8840.

Hibino T et al. S100A9 is a novel ligand of EMMPRIN that promotes melanoma metastasis. Cancer Res 2012 Nov 7. Epub ahead of print.

Hiratsuka S et al. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. Nat Cell Biol. 8(12), 1369-75 (2006).

Int. Appl. No. PCT/US2007/020982 (Publ. No. WO2008042282).

Int. Appl. No. PCT/US2009/050797 (Publ. No. WO2010009290).

Int. Appl. No. PCT/US2008/003935 (Pub. No. WO2008118454).

Marenholz I et al. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). BBRC 2004, 322:1111-22.

Ryckman C et al. Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9 and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion. J. Immunol. 170, 3233-42 (2003).

Shepherd CE et al. Inflammatory S100A9 and S100A12 proteins in Alzheimers disease. Neurobiol Aging 2006, 27:1554-1563.

Sinha P et al. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. J Immunol 2008, 181:4666-4675.

Srikrishna G et al. S100A8 and S100A9: New insights into their roles in malignancy. J Innate Immun 2012, 4:31-40.

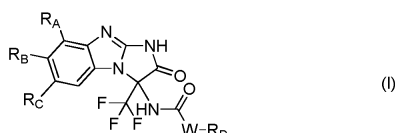
Vogl T et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nat Med 2007, 13(9):1042-9.

Wang L et al. Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins. J Immunol 2013, 190:794-804.

You L et al. Silica gel accelerated aza-Michael addition of amines to α,β -unsaturated amides. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 5147-5149.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



либо его фармацевтически приемлемая соль, где

R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена, циано, R_1O , C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , $R_2C(O)$, R_3S , $R_4S(O)_2$, $R_5OC(O)$, $(R_6ON)C(R_7)$, $R_8R_9NC(O)$, $R_{10}R_{11}N$, $R_{12}S(O)_2NR_{13}$, $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} , и 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, где указанный гетероцикл необязательно замещен одной или несколькими группировками R_{16} , или же

один из R_A и R_C вместе с R_B образует бирадикал $-(CH_2)_m-$, где m - целое число от 3 до 5, а другой из R_A и R_C выбран из H, галогена, циано, R_1O , C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного R_1O , C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного R_1O , $R_2C(O)$, R_3S , $R_4S(O)_2$, $R_5OC(O)$, $(R_6ON)C(R_7)$, $R_8R_9NC(O)$,

$R_{10}R_{11}N$, $R_{12}S(O)_2NR_{13}$, $R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$, фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группировками R_{16} , и 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, где указанный гетероцикл необязательно замещен одной или несколькими группировками R_{16} ;

каждый R_{16} выбран независимо из галогена, циано, нитро, $R_{17}O$, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного $R_{17}O$, $R_{18}C(O)$, $R_{19}S$, $R_{20}S(O)_2$, $R_{21}OC(O)$, $(R_{22}ON)C(R_{23})$, $R_{24}R_{25}NC(O)$, $R_{26}R_{27}N$, $R_{28}S(O)_2NR_{29}$ и $R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$;

каждый из R_{17} - R_{31} выбран независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

W означает прямую связь либо X_1 - X_2 - X_3 ;

X_1 означает C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$;

X_2 означает O или отсутствует;

X_3 означает прямую связь или C_1 - C_2 -алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкилом или $R_{32}O$;

R_{32} выбран из H и C_1 - C_4 алкила;

R_D означает C_1 - C_6 -алкил или циклическую группировку, выбранную из фенила, 4-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N и O, тиазолила, 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 N в кольце, и C_4 - C_6 -циклоалкила, причем данная циклическая группировка необязательно замещена 1-3 группировками R_{33} ;

каждый R_{33} выбран независимо из галогена, циано, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного $R_{34}O$, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, пиридила, $R_{34}O$, $R_{35}OC(O)$, $R_{36}S(O)_2$, $R_{37}C(O)$, $R_{38}R_{39}N$, $R_{40}R_{41}N(CO)$; или два R_{33} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, могут образовывать бирадикал $-CH_2-L-CH_2-$, где L означает CH_2 , NH или O;

R_{34} выбран независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{42}O$;

каждый из R_{35} и R_{36} выбран независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R_{37} выбран независимо из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{43}O$;

R_{38} и R_{39} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{44}R_{45}N$ или $R_{46}O$, или R_{38} и R_{39} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, не содержащее других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом;

R_{40} и R_{41} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, причем данный алкил или циклоалкил необязательно замещен $R_{47}R_{48}N$ или $R_{49}O$, или R_{40} и R_{41} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, не содержащее других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом;

R_{44} и R_{45} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила или R_{44} и R_{45} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, не содержащее других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом;

R_{47} и R_{48} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила или R_{47} и R_{48} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, не содержащее других гетероатомов и необязательно замещенное C_1 - C_6 -алкилом;

R_{42} , R_{43} , R_{46} и R_{49} выбраны независимо из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

а любой алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами F.

2. Соединение по п.1 либо его фармацевтически приемлемая соль, где R_D означает циклическую группировку, выбранную из фенила, 4-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N и O, тиазолила, 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 N в кольце, и C_4 - C_6 -циклоалкила, причем данная циклическая группировка необязательно замещена 1-3 группировками R_{33} .

3. Соединение по п.1 или 2 либо его фармацевтически приемлемая соль, где R_D означает циклическую группировку, выбранную из 4-6-членного гетероцикла, причем данная циклическая группировка необязательно замещена 1-3 группировками R_{33} .

4. Соединение по любому из пп.1-3 либо его фармацевтически приемлемая соль, где R_D означает циклическую группировку, выбранную из тиазолила и 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 N в кольце, причем данная циклическая группировка необязательно замещена 1-3 группировками R_{33} .

5. Соединение по п.1 или 2 либо его фармацевтически приемлемая соль, где R_D означает циклическую группировку, выбранную из C_4 - C_6 -циклоалкила, причем данная циклическая группировка необязательно замещена 1-3 группировками R_{33} .

6. Соединение по п.1 или 2 либо его фармацевтически приемлемая соль, где R_D означает фенил, необязательно замещенный 1-3 группировками R_{33} .

7. Соединение по любому из пп.1-6 либо его фармацевтически приемлемая соль, где R_A , R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена, C_1 - C_4 -алкила и $R_2C(O)$.

8. Соединение по любому из пп.1-6 либо его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_A , R_B и R_C означает фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группировками R_{16} , либо 5-

или 6-членный гетероцикл, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, где указанный гетероцикл необязательно замещен одной или несколькими группировками R₁₆, а два других из R_A, R_B и R_C выбраны независимо из H, галогена и C₁-C₄-алкила.

9. Соединение по любому из пп.1-8 либо его фармацевтически приемлемая соль, где W означает прямую связь.

10. Соединение по любому из пп.1-8 либо его фармацевтически приемлемая соль, где W означает X₁-X₂-X₃.

11. Соединение по п.1, выбранное из числа следующих:

6-хлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пиридин-2-карбоксамид;

N-[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-6-фторпиридин-2-карбоксамид;

N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид;

2-циклогексил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид;

3-(морфолин-4-ил)-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид;

N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

3-(оксан-4-ил)-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид;

2-бром-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид;

3-циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид;

3,5-диметокси-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]бензамид;

6-метил-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]пиридин-3-карбоксамид;

3,5-дихлор-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]бензамид;

3-циклогексил-N-[3-оксо-4-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-4-ил]пропанамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-3-фенилпропанамид;

3-(2-хлорфенил)-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]пропанамид;

3,5-дихлор-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бензамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-4-фенилбензамид;

4-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]бутанамид;

2-циклогексил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]ацетамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]-6-(2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбоксамид;

1-циклопентанкарбонил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-(морфолин-4-ил)пропанамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пирролидин-3-карбоксамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-карбоксамид;

3-циклопентил-N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

N-[9-(3-хлорфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-3-циклопентилпропанамид;

3-циклопентил-N-[4-оксо-3-(трифторметил)-9-[4-(трифторметил)фенил]-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид;

3-циклопентил-N-[9-(4-фторфенил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид;

3-(3-циклопентилпропанамидо)-N-метансульфонил-10-метокси-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-карбоксамид;

3-циклопентил-N-[9-(метоксиметил)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]пропанамид;

трет-бутил-3-{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил} пирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-{[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил} пиперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-(2S)-2-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил} пирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-3-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил} пирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил} пиперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-3-{[10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил} азетидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)метилпиперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-2-(2-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]карбамоил)этил)пиперидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-3-([10,11-дихлор-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(8),6,9,11-тетраен-3-ил]карбамоил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат;

метил-3-[3-(3-циклопентилпропанамидо)-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-9-ил]бензоат;

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид;

N-[9-бром-10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]ацетамид и

N-[10,11-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-2,5,7-триазатрицикло[6.4.0.0^{2,6}]додека-1(12),6,8,10-тетраен-3-ил]-2-[(2-метоксиэтил)амино]пиримидин-4-карбоксамид;

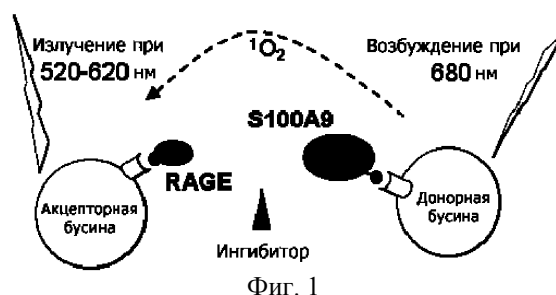
либо его фармацевтически приемлемая соль.

12. Применение соединения либо его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 в терапии заболеваний, связанных с белком S100A9.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 либо его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

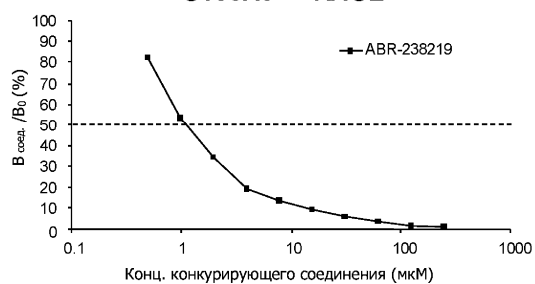
14. Применение соединения либо его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для лечения рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или нейродегенеративного заболевания.

15. Способ лечения рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или нейродегенеративного заболевания путем введения терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

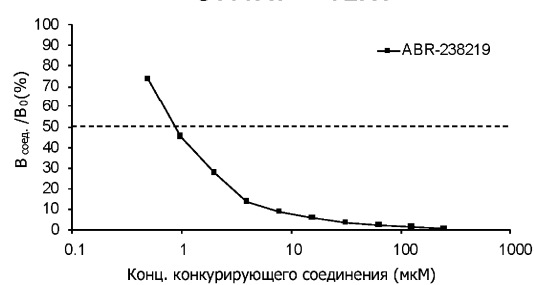


A

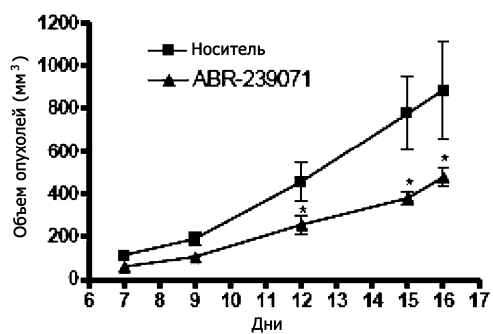
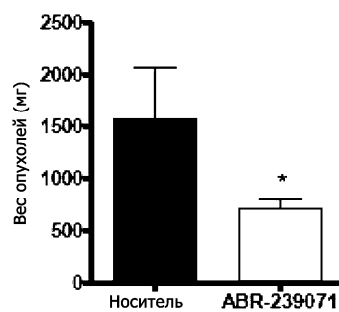
Связывание S100A9 с RAGE

**B**

Связывание S100A9 с TLR4



Фиг. 2

A**B**

Фиг. 3

