

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045324**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.15

(21) Номер заявки
202190732

(22) Дата подачи заявки
2019.09.19

(51) Int. Cl. *C07D 239/36* (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **62/734,173; 62/767,313**

(32) **2018.09.20; 2018.11.14**

(33) **US**

(43) **2021.11.25**

(86) **PCT/US2019/052021**

(87) **WO 2020/061375 2020.03.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФОРДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Тэн Минь, Наммалвар Баскар, Ли
Сяомин, Перез Кристиан, Пуэрта
Дэвид Т. (US), Йуле Йан, Фолкнер
Адель, Аттон Холли, Паркес Аластер,
Конверс-Ренье Серж, Саути Мишель
(GB)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A2-2017083431
US-A1-20140038990
WO-A1-2012151567
WO-A2-2015024010
US-A1-20120329741**

(57) В изобретении представлены соединения-гетероциклические производные и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, которые являются полезными в подавлении роста грамотрицательных бактерий. Кроме того, соединения и композиции являются полезными для лечения бактериальной инфекции, такой как инфекция мочевыводящих путей и т.п.

B1**045324****045324****B1**

Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/734173, поданной 20 сентября 2018 года, и предварительной заявке на патент США № 62/767313, поданной 14 ноября 2018 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

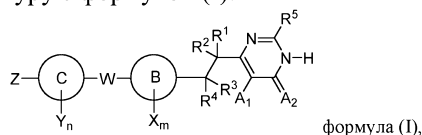
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

В области медицины существует потребность в эффективном лечении заболевания, вызванного бактериальной инфекцией.

Сущность настоящего изобретения

В данном документе представлены соединения-гетероциклические производные и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, которые являются полезными в подавлении роста грамотрицательных бактерий. Кроме того, данные соединения и композиции являются полезными для лечения бактериальной инфекции, такой как инфекция мочевыводящих путей и т.п.

В данном документе представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, имеющие структуру с формулой (I):



в которой n составляет 0-4; m составляет 0-4;

A₁ представляет собой OH или SH; A₂ представляет собой O или S;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂,

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R⁵ представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро;

кольцо B представляет собой арил, карбоцикл, гетероарил или гетероцикл;

W представляет собой связь, -C≡C-, бицикло[1.1.1]пентанилен, -C≡C-C≡C-, -CH=CH- или -CH₂CH₂;

кольцо C представляет собой арил, карбоцикл, гетероарил или гетероцикл;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, -N(R¹³)₂ или -OR¹³;

или R³ и один X, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный карбоцикл или необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C₁-C₄алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный

арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{COR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{O}-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2-\text{OR}^{13}$ или $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{14})(\text{R}^{13})$;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или

два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл;

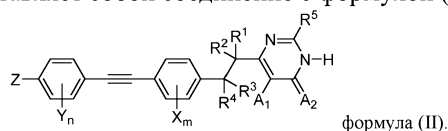
каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероциклалкил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или

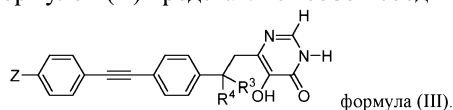
два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл; и

каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероциклалкил.

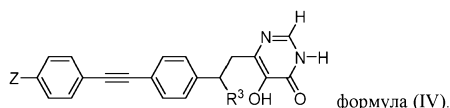
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (II):



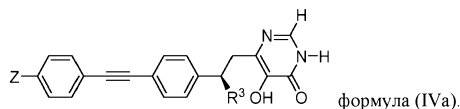
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I) или формулой (II) представляет собой соединение с формулой (III):



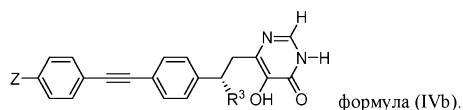
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I), или формулой (II), или формулой (III) представляет собой соединение с формулой (IV):



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I), или формулой (II), или формулой (III) представляет собой соединение с формулой (IVa):



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I), или формулой (II), или формулой (III) представляет собой соединение с формулой (IVb):



Еще один аспект относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлен способ лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или проле-

карство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек.

В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлен способ ингибирования фермента УДФ- $\{3\text{-O-}[(R)\text{-}3\text{-гидроксимиристоил}]\}$ -N-ацетилглюкозамин-деацетилазы, предусматривающий обеспечение контакта фермента с соединением, описанным в данном документе.

В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлен способ лечения бактериальной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки для конкретных целей, идентифицированных в данном документе.

Подробное описание изобретения

При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы в единственном числе включают в себя соответствующие формы во множественном числе, если контекст явно не предписывает иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает в себя множество таких средств, а ссылка на "клетку" включает в себя ссылку на одну или более клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и так далее. Если в данном документе для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, применяют диапазоны, предусмотрено включение в них всех комбинаций и подкомбинаций диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин "приблизительно" применительно к числу или диапазону числовых значений означает, что число или относящийся к нему диапазон числовых значений представляет собой приблизительную величину в пределах колебаний показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, следовательно, число или диапазон числовых значений в некоторых случаях будет варьировать от 1% до 15% от указанного числа или диапазона числовых значений. Термин "содержащий" (и связанные термины, такие как "содержат", или "содержит", или "имеющий", или "включающий в себя") не предполагает исключение того, что в соответствии с другими определенными вариантами осуществления, например, в варианте осуществления любой композиции материала, композиция, способ, или процесс, или подобное, описанные в данном документе, "состоят из" или "состоят, по существу, из" описанных элементов.

Определения

В контексте данного описания и пунктов приложенной формулы изобретения, если не определено противоположное, следующие термины имеют значение, указанное ниже. "Амино" относится к -NH_2 радикалу. "Циано" относится к CN радикалу. "Нитро" относится к NO_2 радикалу. "Окса" относится к -O- радикалу. "Оксо" относится к =O радикалу. "Тиоксо" относится к =S радикалу. "Имино" относится к =N-H радикалу. "Оксимо" относится к =N-OH радикалу. "Гидразино" относится к =N-NH_2 радикалу.

"Алкил" относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей, имеющей от одного до пятнадцати атомов углерода (например, $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ алкил). В соответствии с определенными вариантами осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, $\text{C}_1\text{-C}_{13}$ алкил). В соответствии с определенными вариантами осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C_1 алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, $\text{C}_5\text{-C}_8$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, $\text{C}_3\text{-C}_5$ алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкильная группа является выбранной из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изо-бутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), 1-пентила (н-пентила). Алкил прикреплен к остальной части молекулы с

помощью одинарной связи. Если в данном описании специально не указано иное, алкильная группа обязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкокси" или "алкоксил" относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-O$ -алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, которая определена выше.

"Алкенил" относится к радикальной группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В соответствии с другими вариантами осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил прикреплен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если в данном описании специально не указано иное, алкенильная группа обязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкинил" относится к радикальной группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В соответствии с другими вариантами осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. Алкинил прикреплен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексирил и т.п. Если в данном описании специально не указано иное, алкинильная группа обязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключи-

тельно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенную связь и имеющей от одного до двух атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь прикреплена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. Точками прикрепления алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе являются один углерод в алкиленовой цепи или любые два углерода в цепи. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C₁-C₈алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C₁-C₅алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C₁-C₄алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C₁-C₃алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C₁-C₂алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C₁алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅алкилен). Если в данном описании специально не указано иное, алкиленовая цепь необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2) и S(O)_tN(R^a)₂ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом). "Алкенилен" или "алкениленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, связывающей остальную часть молекулы молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкениленовая цепь прикреплена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до восьми атомов углерода (например, C₂-C₈алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C₂-C₄алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до трех атомов углерода (например, C₂-C₃алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅алкенилен). Если в данном описании специально не указано иное, алкениленовая цепь необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2) и S(O)_tN(R^a)₂ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, связывающей остальную часть молекулы молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-

углеродную тройную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь прикреплена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (например, C_2 - C_8 алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C_2 - C_4 алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от двух до трех атомов углерода (например, C_2 - C_3 алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит два атома углерода (например, C_2 алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 алкинилен). Если в данном описании специально не указано иное, алкиниленовая цепь необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Арил" относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы посредством удаления атома водорода из атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод, от пяти до восемнадцати атомов углерода, причем по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую систему с делокализованными $(4n+2)$ π -электронами в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получают арильные группы, включает в себя, без ограничения, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в данном описании специально не указано иное, термин "арил" или префикс "ар" (как например, в термине "аралкил") подразумевает включение арильных радикалов, необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Аралкил" относится к радикалу с формулой R^c -арил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть аралкильного радикала в виде алкиленовой цепи необязательно является замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы. "Аралкенил" относится к радикалу с формулой $-R^d$ -арил, в которой R^d представляет

собой алкениленовую цепь, которая определена выше. Арильная часть аралкенильного радикала обязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы.

Часть аралкенильного радикала в виде алкениленовой цепи обязательно является замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

"Аралкинил" относится к радикалу с формулой R^c -арил, в которой R^c представляет собой алкиниленовую цепь, которая определена выше. Арильная часть аралкинильного радикала обязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала в виде алкиниленовой цепи обязательно является замещенной, как определено выше для алкиниленовой группы.

"Аралкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-OR^c$ -арил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше, например, метил, этилен и т.п. Часть аралкильного радикала в виде алкиленовой цепи обязательно является замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала обязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы.

"Карбоциклил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. В соответствии с другими вариантами осуществления карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил прикреплен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Карбоциклил является насыщенным (т.е. содержащим только одинарные С-С связи) или ненасыщенным (т.е. содержащим одну или более двойных связей или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклильный радикал также называется "циклоалкилом". Примеры моноциклических циклоалкилов включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклил также называется "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают в себя, например, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклильные радикалы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Если в данном описании специально не указано иное, термин "карбоциклил" подразумевает включение карбоциклильных радикалов, которые обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного аралкила, обязательно замещенного аралкенила, обязательно замещенного аралкинила, обязательно замещенного карбоциклила, обязательно замещенного карбоциклилалкила, обязательно замещенного гетероциклила, обязательно замещенного гетероциклилалкила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероарилалкила, R^b-OR^a , $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (не обязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Карбоциклилалкил" относится к радикалу с формулой $-R^c$ -карбоциклил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал обязательно являются замещенными, как определено выше. "Карбоциклилалкинил" относится к радикалу с формулой $-R^c$ -карбоциклил, в которой R^c представляет собой алкиниленовую цепь, которая определена выше. Алкиниленовая цепь и карбоциклильный радикал обязательно являются замещенными, как определено выше.

"Карбоциклилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-OR^c$ -карбоциклил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал обязательно являются замещенными, как определено выше.

В контексте данного документа "биоизостер карбоновой кислоты" относится к функциональной группе или фрагменту, который проявляет физические, биологические и/или химические свойства, по-

циклических радикалов. Примеры таких С-гетероциклических радикалов включают в себя, без ограничения, 2-морфолинил, 2-, или 3-, или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил и т.п.

"Гетероциклический алкил" относится к радикалу с формулой $-R^c$ -гетероциклический, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероциклический представляет собой азотсодержащий гетероциклический, гетероциклический необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероциклическом радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероциклического радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероциклической группы. "Гетероциклический алкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-O-R^c$ -гетероциклический, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероциклический представляет собой азотсодержащий гетероциклический, гетероциклический необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероциклическом-радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероциклического-радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероциклической группы.

"Гетероарил" относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, причем по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую систему с делокализованными $(4n+2)$ π -электронами в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(гетероатомы) в гетероарильном радикале необязательно являются окисленными. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероарил прикреплен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры гетероарилей включают в себя, без ограничения, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b] [1,4] диоксепинил, бензо[b] [1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[4,5]тиено[2,3d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуоро[3,2c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[c1]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2d]пиримидинил, пиридо[3,4d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3d]пиримидинил, тиено[3,2d]пиримидинил, тиено[2,3c]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в данном описании специально не указано иное, термин "гетероарил" подразумевает включение гетероарильных радикалов, которые определены выше и которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероа-

рил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

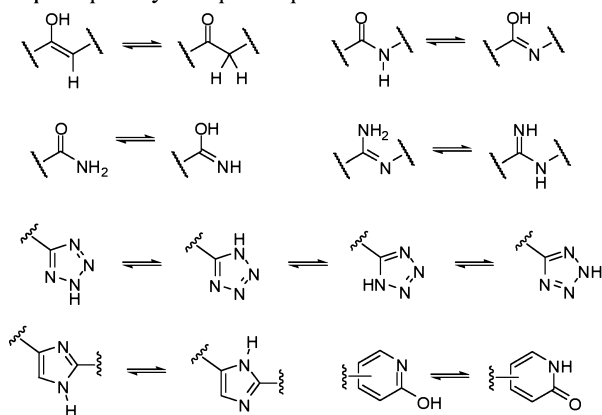
"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, который определен выше, содержащему по меньшей мере один азот, и в котором точкой прикрепления гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"C-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, который определен выше, и в котором точкой прикрепления гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероарильном радикале. C-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов. "Гетероарилалкил" относится к радикалу с формулой $-R^c$ -гетероарил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероарилалкильном радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

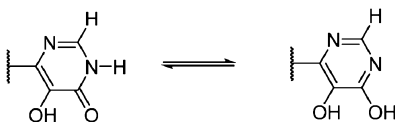
"Гетероарилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-O-R^c$ -гетероарил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероарилалкокси-радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси-радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или более асимметрических центров и, следовательно, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с учетом абсолютной стереохимической конфигурации как (R) или (S). Если не указано иное, предполагается, что в настоящее раскрытие включены все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в данном документе. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и если не определено иное, предполагается, что настоящее раскрытие включает в себя как E-, так и Z-геометрические изомеры (например, цис- или транс-). Аналогично, также предусмотрено включение всех возможных изомеров, а также их рацемических и оптически чистых форм и всех таутомерных форм. Термин "геометрический изомер" относится к E- или Z-геометрическим изомерам (например, цис- или транс-) по алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам относительно центрального кольца, таким как орто-, мета- и пара-изомеры относительно бензольного кольца.

"Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен перенос протонов от одного атома в молекуле к другому атому в той же молекуле. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, представленные в данном документе, существуют в виде таутомеров. В условиях, когда возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе от физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают в себя:



В некоторых случаях гетероциклические соединения-ингибиторы LpxC, раскрытые в данном документе, существуют в таутомерных формах. Структуры указанных соединений проиллюстрированы в одной таутомерной форме для упрощения. В настоящее раскрытие однозначно включены альтернативные таутомерные формы, такие как, например, структуры, проиллюстрированные ниже.



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытые в данном документе, применяют в различных обогащенных изотопами формах, например, в обогащенных содержанием ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В соответствии с одним конкретным вариантом осуществления соединение является дейтерированным по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены с помощью процедуры, описанной в патентах США № 5846514 и № 6334997. Как описано в патентах США № 5846514 и № 6334997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильность и/или эффективность, тем самым повышая продолжительность действия лекарственных средств.

Если не указано иное, предполагается, что структуры, представленные в данном документе, включают в себя соединения, которые отличаются только присутствием одного или более обогащенных изотопами атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, находятся в рамках объема настоящего раскрытия.

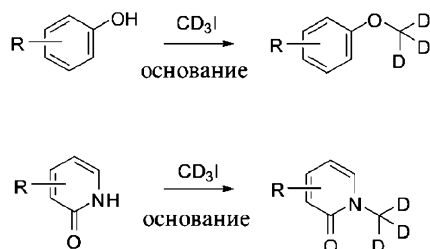
Соединения согласно настоящему раскрытию необязательно содержат в одном или более атомах, которые составляют такие соединения, отличные атомные изотопы в соотношениях, отличных от естественных. Например, соединения могут являться мечеными изотопами, такими как, например, дейтерием (^2H), тритием (^3H), йодом-125 (^{125}I) или углеродом-14 (^{14}C). Также предусмотрены замены изотопов на ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I . В объем настоящего раскрытия включены все изотопные варианты соединений согласно настоящему раскрытию, или радиоактивные, или не радиоактивные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления у соединений, раскрытых в данном документе, некоторые или все из атомов ^1H заменены на атомы ^2H . Способы синтеза содержащих дейтерий соединений являются известными в уровне техники и включают, только в качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза.

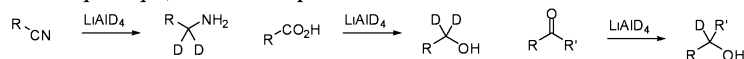
Замещенные дейтерием соединения синтезируют с применением различных способов, таких как описанные в: Dean, Dennis C; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

Дейтерированные исходные материалы являются легкодоступными, и их подвергают способам синтеза, описанным в данном документе, с обеспечением синтеза содержащих дейтерий соединений. Большие количества содержащих дейтерий реактивов и структурных элементов являются коммерчески доступными от поставщиков химических продуктов, таких как Aldrich Chemical Co.

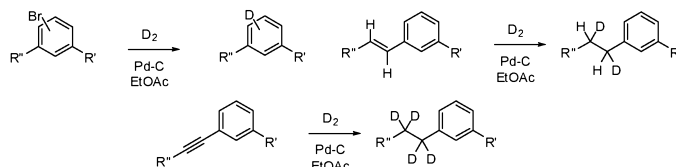
Реактивы для переноса дейтерия, подходящие для применения в реакциях нуклеофильного замещения, такие как йодметан- d_3 (CD_3I), являются легкодоступными, и их можно применять для переноса замещенного дейтерием атома углерода в условиях реакции нуклеофильного замещения на реакционный субстрат. Применение CD_3I проиллюстрировано, только в качестве примера, на схемах реакций ниже.



Реактивы для переноса дейтерия, такие как алюмодейтерид лития (LiAlD_4), используют для переноса дейтерия в восстановительных условиях на реакционный субстрат. Применение LiAlD_4 проиллюстрировано, только в качестве примера, на схемах реакций ниже.



Газообразный дейтерий и палладиевый катализатор используют для восстановления ненасыщенных углерод-углеродных мостиков и для осуществления восстановительного замещения связей углерод-галоген в ариле, как проиллюстрировано, только в качестве примера, на схемах реакций ниже.



В соответствии с одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один атом дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат два атома дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат три атома дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат четыре атома дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат пять атомов дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат шесть атомов дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат более шести атомов дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытое в данном документе, является полностью замещенным атомами дейтерия и не содержит необмениваемые атомы водорода ^1H . В соответствии с одним вариантом осуществления уровень включения дейтерия определяется способами синтеза, при которых в качестве исходного материала для синтеза применяют дейтерированные структурные элементы.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или более атомов бора, атомов кремния или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на атом бора, атом кремния или любую их комбинацию.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на атом бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один атом углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменен на атом бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления два атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на два атома бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления три атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на три атома бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления четыре атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на четыре атома бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пять атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на пять атомов бора.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на атом кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один атом углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменен на атом кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления два атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на два атома кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления три атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на три атома кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления четыре атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на четыре атома кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пять атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на пять атомов кремния. "Фармацевтически приемлемая соль" включает в себя как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Предполагается, что фармацевтически приемлемая соль любого из гетероциклических соединений-ингибиторов LpxC, описанных в данном документе, включает любые и все подходящие с фармацевтической точки зрения солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания. "Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые образованы с неорганическими кислотами, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т.п. Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенол-замещенные алкановые кислоты, гидроксикарбоновые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают в себя, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Таким образом, иллюст-

ративные соли включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинатсубераты, себацинаты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, манаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соли присоединения кислоты основных соединений получают посредством обеспечения контакта форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты с получением соли в соответствии со способами и методиками, которые знакомы квалифицированному специалисту в данной области техники.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Эти соли получают в результате присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты образованы с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные с неорганическими основаниями, включают в себя, без ограничения, натриевые, калиевые, литиевые, аммониевые, кальциевые, магниевые соли, соли железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные с органическими основаниями, включают в себя, без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в естественных условиях замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, N,N-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамина, этилендианилина, N-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина, полиаминных смол и т.п. См. Berge et al., выше.

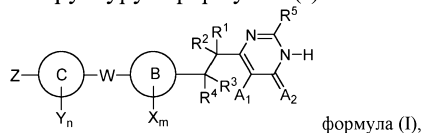
В контексте данного документа "лечение", или "осуществление лечения", или "временное облегчение", или "ослабление" используют взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу к получению благоприятных или желаемых результатов, в том числе, без ограничения, благоприятное терапевтическое воздействие и/или благоприятное профилактическое воздействие. Под "благоприятным терапевтическим воздействием" подразумевают устранение или ослабление лежащего в основе нарушения, лечение которого осуществляют. Кроме того, благоприятное терапевтическое воздействие достигается при устранении или ослаблении одного или более из физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе нарушением, вследствие чего у пациента наблюдается улучшение несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе нарушением. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для благоприятного профилактического воздействия композиции вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщаящему об одном или более из физиологических симптомов заболевания, даже если это заболевание не было диагностировано.

Подразумевается, что "пролекарство" означает соединение, которое в соответствии с некоторыми вариантами осуществления превращается в физиологических условиях или посредством сольволиза в биологически активное соединение, описанное в данном документе. Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство, как правило, является неактивным при введении субъекту, но оно превращается *in vivo* в активное соединение, например, посредством гидролиза. Соединение-пролекарство часто дает преимущества в растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 79, 2124 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Термин "пролекарство" также подразумевает включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства активного соединения, которое описано в данном документе, получают посредством модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, чтобы модифицированные фрагменты отщеплялись либо при стандартной манипуляции, либо *in vivo* с получением исходного активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, в которых гидроксильная, амино или меркапто-группа является связанной с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения субъекту-млекопитающему отщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино- или свободной меркапто-группы, соответственно. Примеры пролекарств включают в себя, без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или аминных функциональных групп в активных соединениях и т.п.

Соединения-ингибиторы LpxC.

В данном документе представлены гетероциклические соединения-ингибиторы LpxC и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Данные соединения и композиции являются полезными для ингибирования УДФ- $\{3\text{-O-}[(R)\text{-}3\text{-гидроксимиристоил}]\}$ -N-ацетилглюкозамин-деацетилазы (LpxC) и для лечения бактериальной инфекции.

В данном документе также представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, имеющие структуру с формулой (I):



в которой

n составляет 0-4;

m составляет 0-4;

A₁ представляет собой OH или SH;

A₂ представляет собой O или S;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂; R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R⁵ представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро;

кольцо B представляет собой арил, карбоциклил, гетероарил или гетероциклил;

W представляет собой связь, -C≡C-, бицикло[1.1.1]пентанилен, -C≡C-C≡C-, -CH=CH- или -CH₂CH₂-;

кольцо C представляет собой арил, карбоциклил, гетероарил или гетероциклил;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, -N(R¹³)₂ или -OR¹³;

или R³ и один X, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный карбоциклил или необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C₁-C₄алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, -CN, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂R¹³, -N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-CO₂R¹³, -O-CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂, -O-SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³ или -C(=N-OR¹⁴)(R¹³);

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно

замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или

два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил;

каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

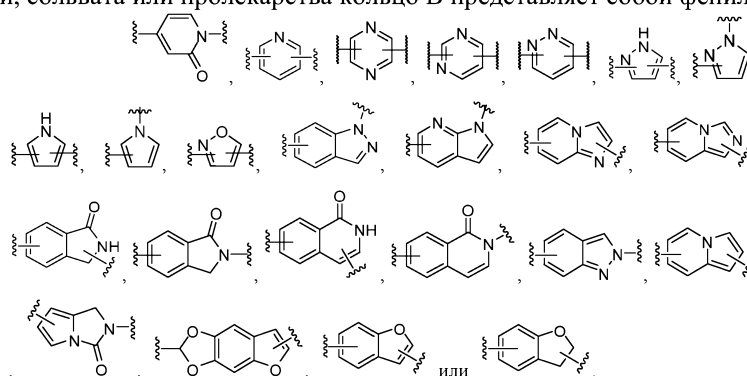
каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный

арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или

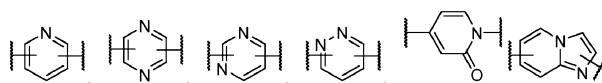
два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

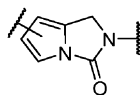
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой моноциклический или бициклический арил, моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, или моноциклический или бициклический 5-12-членный гетероцикллил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой фенил,



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой фенил,

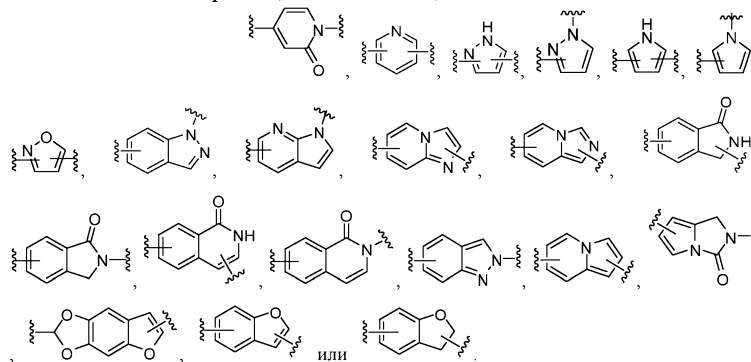


или

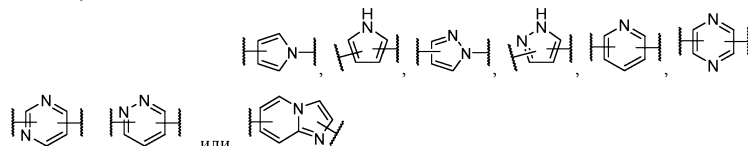


В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой карбоцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой гетероцикллил.

ский 3-6-членный карбоциклил или моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой фенил, циклогексил,



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой фенил, циклогексил,

[illegible]

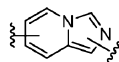
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой



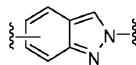
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой



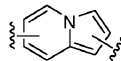
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой



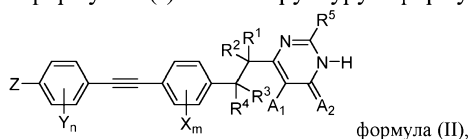
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой фенил; и кольцо С представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение с формулой (I) имеет структуру с формулой (II):



в которой

n составляет 0-4;

m составляет 0-4;

A₁ представляет собой OH или SH;

A₂ представляет собой O или S;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены к =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O, или =S;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂,

необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R⁵ представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро;

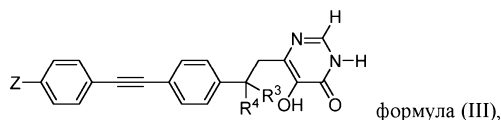
каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро-N(R¹³)₂ или -OR¹³;

или R³ и один X, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный карбоциклил или необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C₁-C₄алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, не-



в которой

R^3 представляет собой optionally замещенный алкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный аралкил, optionally замещенный гетероарил, optionally замещенный гетероаралкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероциклилалкил, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- COR^{11} , optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- CO_2R^{11} , optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $CON(R^{11})_2$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- CN , optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- OR^{11} , optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $N(R^{11})_2$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $N(R^{12})-COR^{11}$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $N(R^{12})-CO_2R^{11}$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $N(R^{12})-CON(R^{11})_2$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $O-SO_2N(R^{11})_2$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $N(R^{11})-PO$ (optionally замещенный C_1 - C_4 алкил) $_2$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- SO_2R^{11} , optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $O-SO_2R^{11}$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $N(R^{12})-SO_2R^{11}$, optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $C(=N-OR^{11})(R^{11})$ или optionally замещенный (C_0 - C_4 алкилен)- $OP(=O)(OR^{11})_2$;

R^4 представляет собой H или optionally замещенный алкил;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$, $=NR^{11}$, $=O$ или $=S$;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют optionally замещенный 3-6-членный карбоцикл или optionally замещенный 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или optionally замещенный C_1 - C_4 алкилен;

G представляет собой optionally замещенный алкил, optionally замещенный алкенил, optionally замещенный алкинил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероарил, -CN, - $N(R^{13})_2$, - OR^{13} , - COR^{13} , - CO_2R^{13} , - $CON(R^{13})_2$, - $N(R^{14})-COR^{13}$, - SO_2R^{13} , - $SO_2N(R^{13})_2$, - $N(R^{14})-SO_2R^{13}$, - $N(R^{14})-CON(R^{13})_2$, - $N(R^{14})-CO_2R^{13}$, - $O-CON(R^{13})_2$, - $N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$, - $O-SO_2N(R^{13})_2$, - $N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ или - $C(=N-OR^{14})(R^{13})$;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, optionally замещенный алкил, optionally замещенный алкенил, optionally замещенный алкинил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный аралкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероциклилалкил, optionally замещенный гетероарил или optionally замещенный гетероарилалкил;

или два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют optionally замещенный N-гетероцикл;

каждый R^{12} независимо представляет собой H, optionally замещенный алкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный гетероцикл или optionally замещенный гетероциклилалкил;

каждый R^{13} представляет собой H, optionally замещенный алкил, optionally замещенный алкенил, optionally замещенный алкинил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный аралкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероциклилалкил, optionally замещенный гетероарил или optionally замещенный гетероарилалкил;

или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют optionally замещенный N-гетероцикл; и

каждый R^{14} независимо представляет собой H, optionally замещенный алкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный гетероцикл или optionally замещенный гетероциклилалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$, $=NR^{11}$, $=O$ или $=S$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный алкенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или

или два R¹¹ на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл;

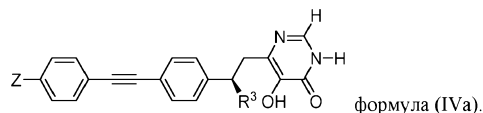
каждый R¹² независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоцикллилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероцикллилалкил;

каждый R¹³ представляет собой H, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный алкенил, обязательно замещенный алкинил, обязательно замещенный карбоцикл, обязательно замещенный карбоциклалкил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный аралкил, обязательно замещенный гетероцикл, обязательно замещенный гетероциклалкил, обязательно замещенный гетероарил или обязательно замещенный гетероарилалкил;

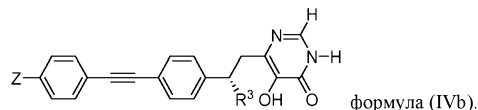
или два R¹³ на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл; и

каждый R¹⁴ независимо представляет собой H, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный карбоцикл, обязательно замещенный карбоциклалкил, обязательно замещенный гетероцикл или обязательно замещенный гетероциклалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение имеет формулу (IVa):



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение имеет формулу (IVb):



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CN$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})-PO(\text{необязательно замещенный } C_1-C_4\text{алкил})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ или необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OP(=O)(OR^{11})$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой необязательно замещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой незамещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой необязательно замещенный карбоциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически

- 25 -

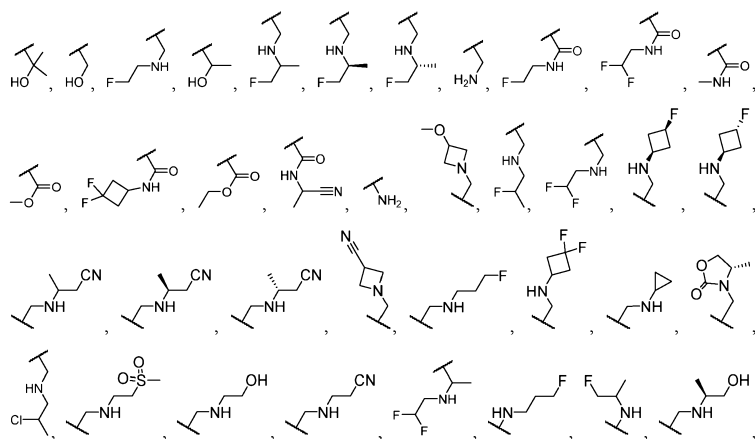
- 26 -

[illegible]

единения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероциклоалкил, который является замещенным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен -F, оксо, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен -F, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен -CN, -OH или -OMe.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный или замещенный азетидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют замещенный азетидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -F, оксо, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -F, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -OH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -OMe.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{12} независимо представляет собой H или незамещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{12} независимо представляет собой H или незамещенный C_1 - C_4 алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой:



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляет собой -L-G.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{COR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{O}-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2-\text{OR}^{13}$ или $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{14})(\text{R}^{13})$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{COR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ или $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2\text{R}^{13}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ или $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{COR}^{13}$.

- 29 -

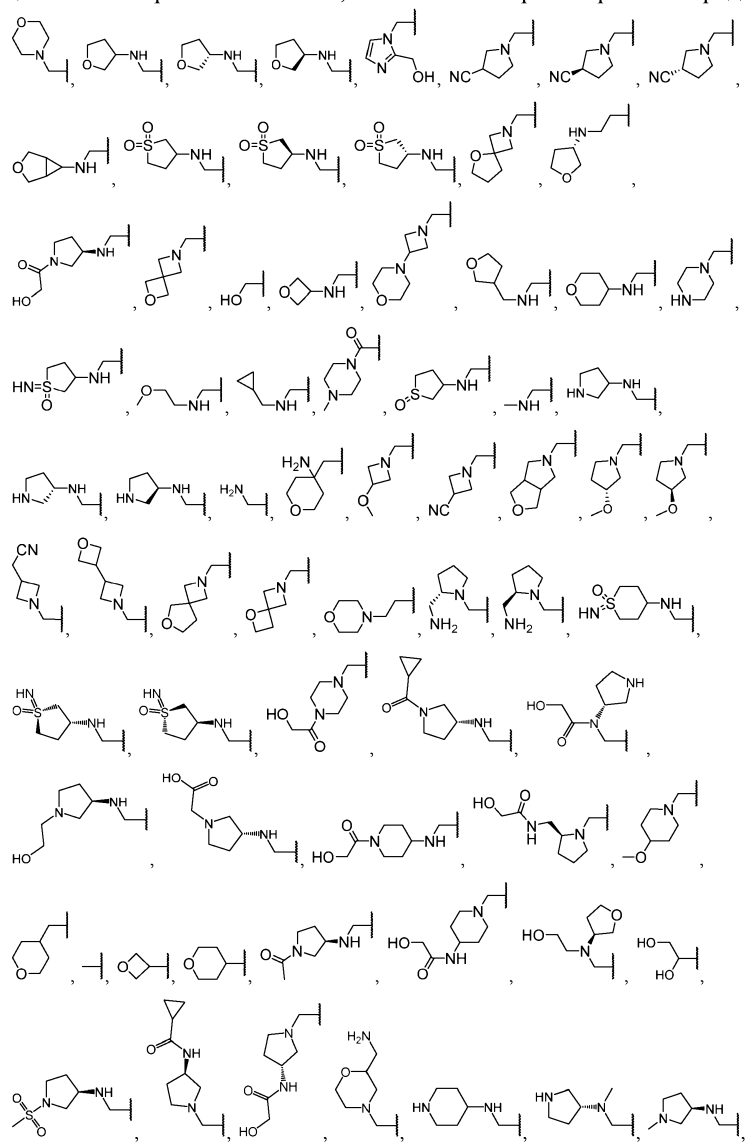
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{14} независимо представляет собой H, незамещенный алкил или незамещенный гетероциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{14} представляет собой H.

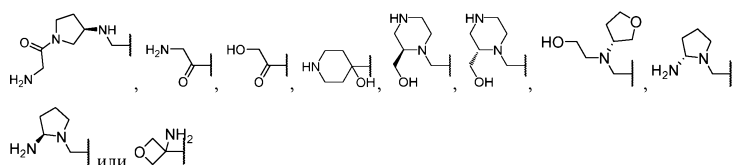
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный гетероцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный моноциклический гетероцикл, конденсированный бициклический гетероцикл или спиро-бициклический гетероцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный гетероцикл, выбранный из морфолина, пирролидина, азетидина, пиперидина, тетрагидропиранила и оксетанила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный гетероцикл, выбранный из морфолина и пирролидина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный морфолин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой морфолин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный пирролидин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой не обязательно замещенный гетероцикл, который представляет собой бициклический гетероцикл, который является конденсированным или спироциклическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой гетероцикл, который не обязательно замещен алкилом, $-R^b-CN$, гетероциклилом, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-OR^a$, $-R^b-C(O)R^a$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$; при-

чем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой гетероцикл, который является незамещенным или замещен алкилом, необязательно замещенным гетероциклилом, $-R^b-OR^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-CN$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом, или карбоцикл, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой гетероцикл, который является незамещенным или замещен метилом, оксетаном, морфолином, $-OMe$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-C(O)CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2OH$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления G представляет собой необязательно замещенный морфолин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления G представляет собой незамещенный морфолин.

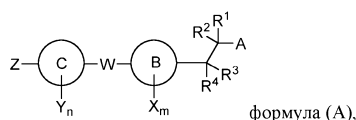
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляет собой:





В данном документе раскрыты отличные от гидроксамовой кислоты ингибиторы LpxC, содержащие основной фрагмент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличные от гидроксамовой кислоты ингибиторы LpxC содержат основной фрагмент с рКа, составляющей менее 8. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличные от гидроксамовой кислоты ингибиторы LpxC содержат основной фрагмент с рКа, составляющей менее 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксамовой кислоты ингибитор LpxC содержит морфолинил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксамовой кислоты ингибитор LpxC представляет собой соединение с формулой (A) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство:



в которой

A представляет собой отличный от гидроксамата цинк-связывающий фрагмент;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой группу, содержащую 1-50 атомов, отличных от водорода, которые выбраны из группы, состоящей из C, N, O, S, P и галогена;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$, $=NR^{11}$, $=O$ или $=S$;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CN$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})-PO$ (необязательно замещенный $C_1-C_4\text{алкил})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ или необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OPO_2OR^{11}$;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$, $=NR^{11}$, $=O$ или $=S$;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

кольцо B представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

W представляет собой связь, $-C\equiv C-$, бицикло[1.1.1]пентанилен, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2CH_2-$;

кольцо C представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, $-N(R^{13})_2$ или $-OR^{13}$;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

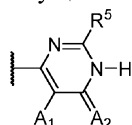
или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл; и

n составляет 0-4;

m составляет 0-4 и

Z содержит основную группу с рКа, составляющей менее 8.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления A представляет собой



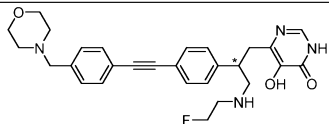
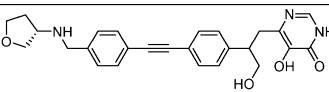
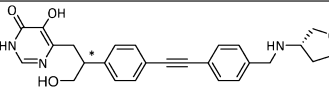
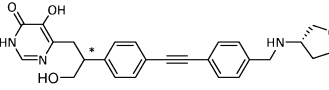
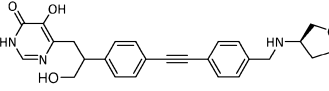
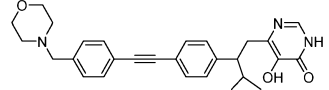
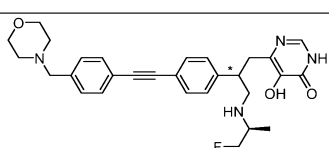
A_1 представляет собой OH или SH; A_2 представляет собой O или S; и R^5 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Z содержит основную группу с рКа, составляющей менее 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Z содержит морфолинил.

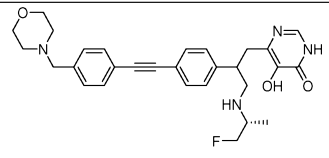
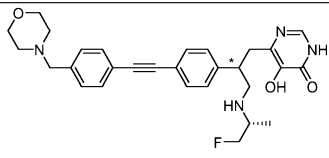
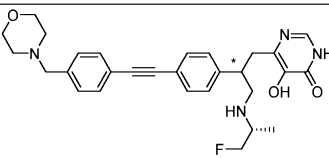
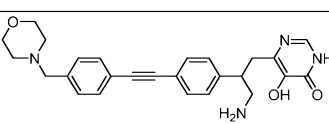
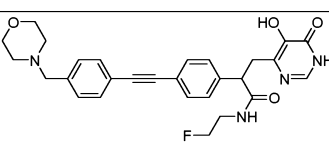
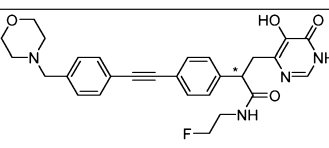
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксисоединения ингибитор LpxC имеет минимальную токсичность. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксисоединения ингибитор LpxC имеет минимальную кардиотоксичность.

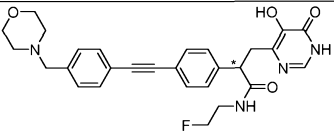
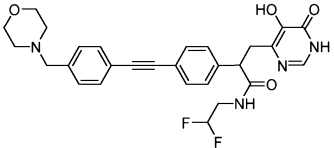
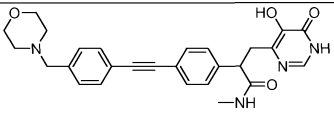
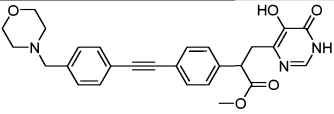
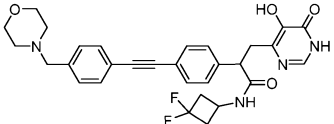
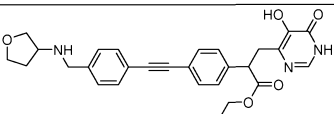
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, описанное в данном документе, имеет структуру, представленную в табл. 1.

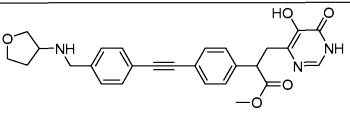
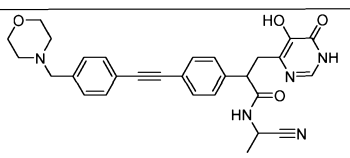
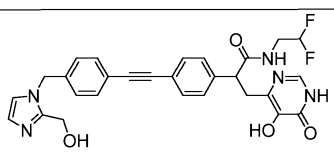
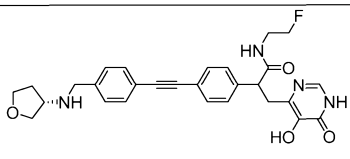
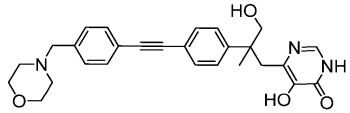
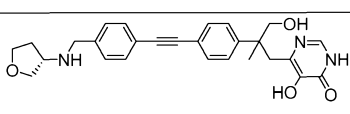
Таблица 1

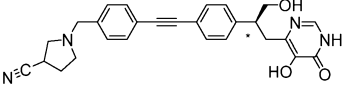
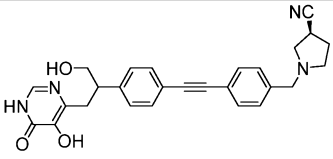
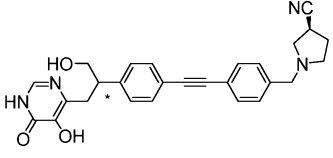
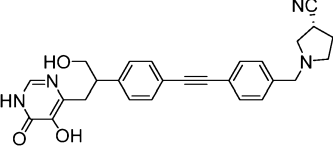
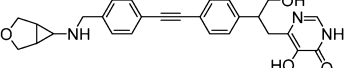
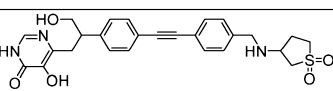
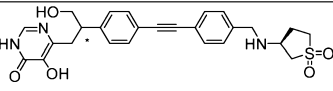
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
1	 Рацемическая смесь	474,4
2	 Рацемическая смесь	446,5
3	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	446,5
4	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	446,5
5	 Рацемическая смесь	491,2
6	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	491,2

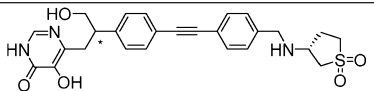
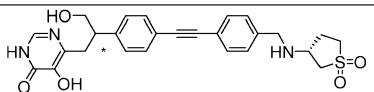
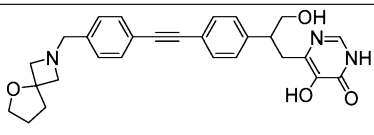
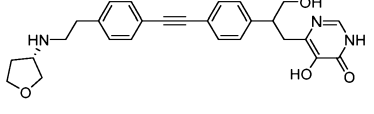
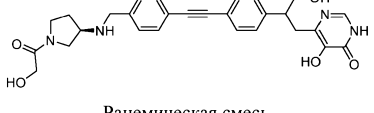
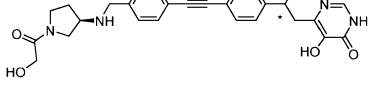
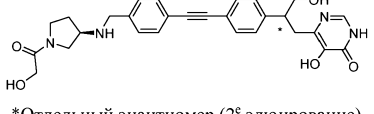
7	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	491,2
8	 Рацемическая смесь	446,2
9	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	446,2
10	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	446,2
11	 Рацемическая смесь	446,4
12	 Рацемическая смесь	460,5
14	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	505,6

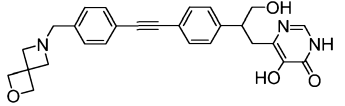
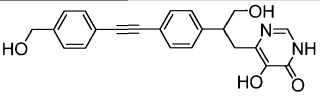
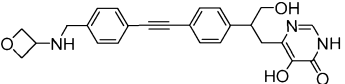
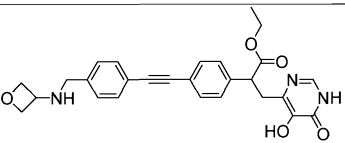
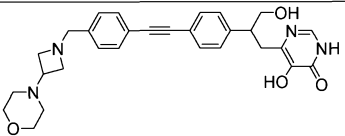
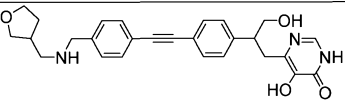
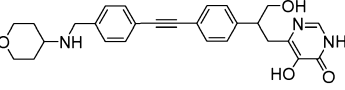
15	 Рацемическая смесь	505,6
16	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	505,4
17	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	505,6
18	 Рацемическая смесь	445,4
19	 Рацемическая смесь	505,6
20	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	505,6

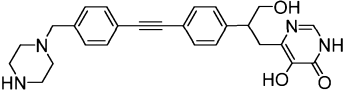
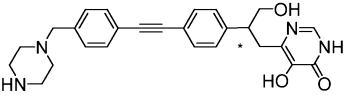
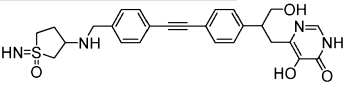
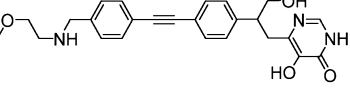
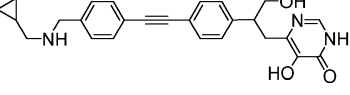
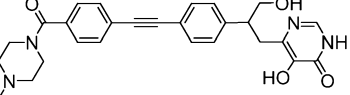
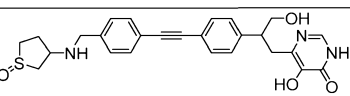
21	 *Отдельный энантиомер (2^е элюирование)	505,6
22	 Рацемическая смесь	523,4
23	 Рацемическая смесь	473,5
24	 Рацемическая смесь	474,5
25	 Рацемическая смесь	549,4
26	 Рацемическая смесь	488,5

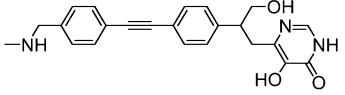
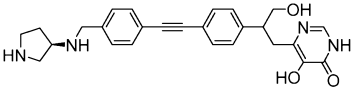
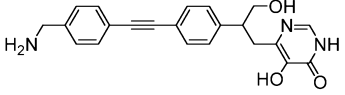
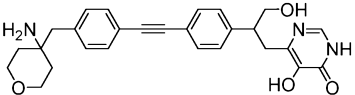
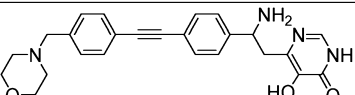
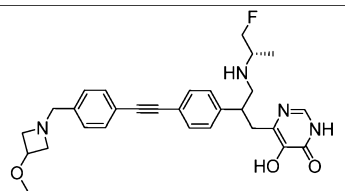
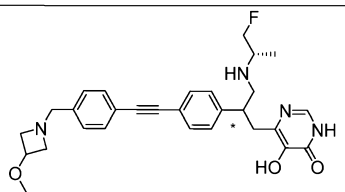
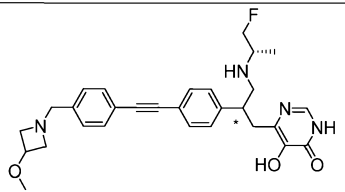
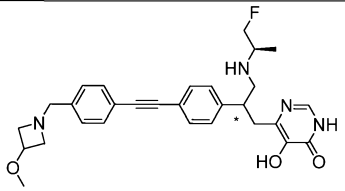
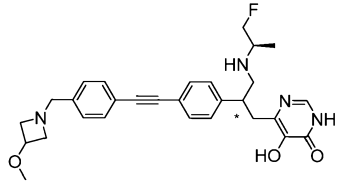
27	 Рацемическая смесь	474,3
28	 Рацемическая смесь	512,5
29	 Рацемическая смесь	534,5
30	 Рацемическая смесь	505,6
31	 Рацемическая смесь	460,3
32	 Рацемическая смесь	460,5

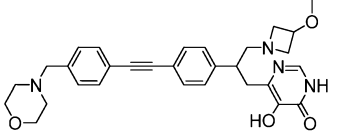
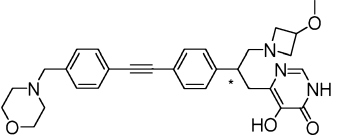
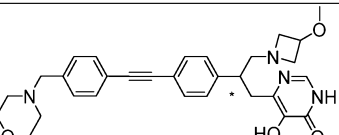
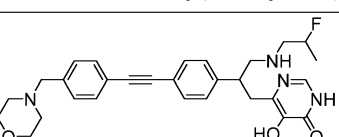
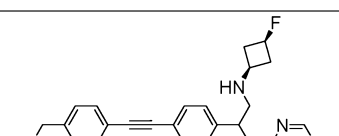
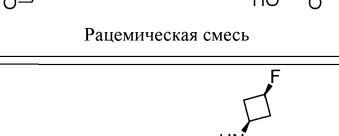
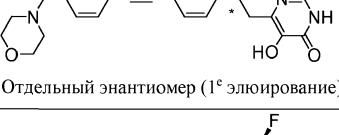
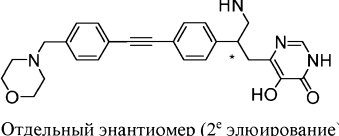
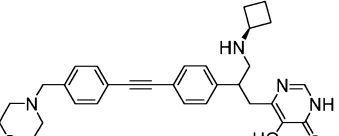
33		455,2
34	 Рацемическая смесь	455,4
35	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	455,4
36	 Рацемическая смесь	455,5
37	 Рацемическая смесь	458,3
38	 Рацемическая смесь	494,2
39	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	494,2

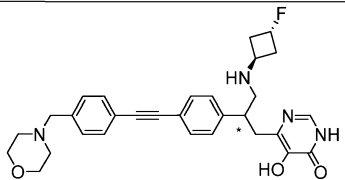
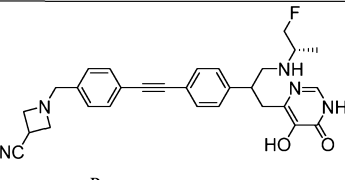
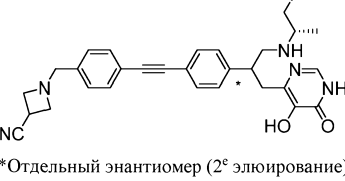
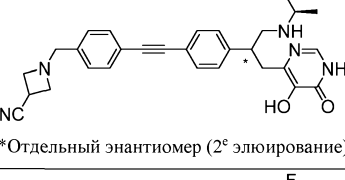
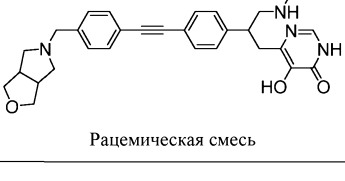
40	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	494,2
41	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	494,2
42	 Рацемическая смесь	472,6
43	 Рацемическая смесь	160,3
44	 Рацемическая смесь	503,1
45	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,1
46	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,1

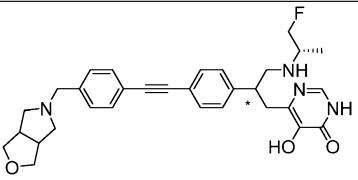
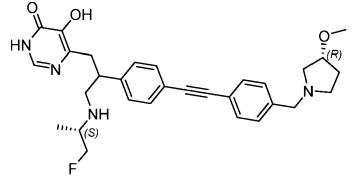
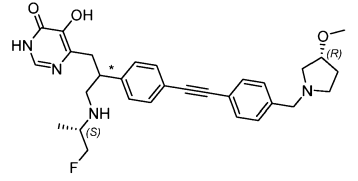
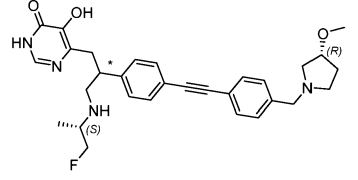
47	 Рацемическая смесь	458,4
48	 Рацемическая смесь	477,5
49	 Рацемическая смесь	432,4
50	 Рацемическая смесь	474,3
51	 Рацемическая смесь	501,5
52	 Рацемическая смесь	460,6
53	 Рацемическая смесь	460,3

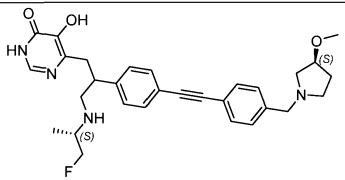
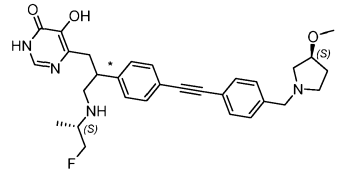
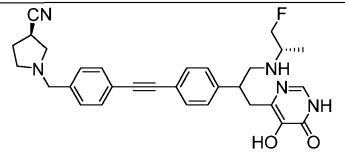
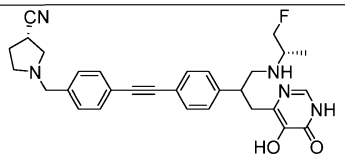
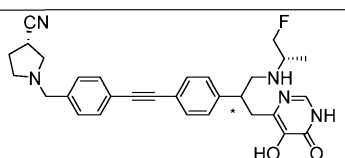
54	 Рацемическая смесь	445,3
55	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	445,3
56	 Рацемическая смесь	493,2
57	 Рацемическая смесь	434,2
58	 Рацемическая смесь	430,5
59	 Рацемическая смесь	473,6
60	 Рацемическая смесь	478,3

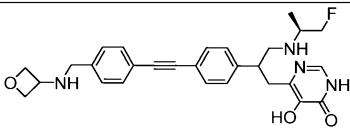
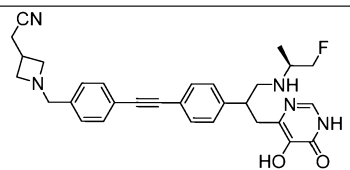
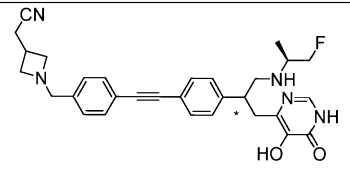
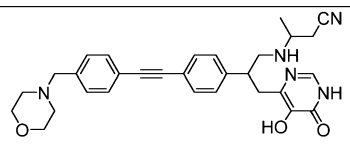
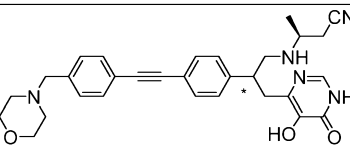
61	 Рацемическая смесь	390,2
62	 Рацемическая смесь	445,3
63	 Рацемическая смесь	376,1
64	 Рацемическая смесь	460,2
65	 Рацемическая смесь	431,3
66	 Рацемическая смесь	505,5
67	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	505,5
68	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	505,5
69	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	505,7
70	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	505,7

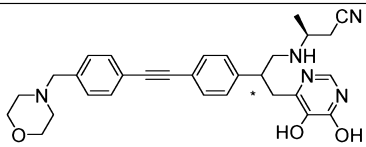
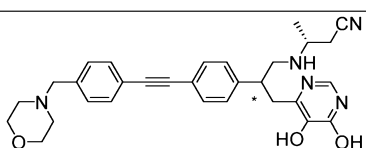
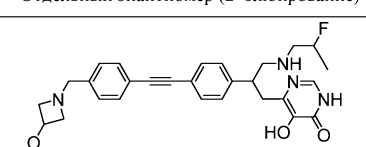
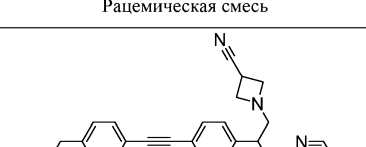
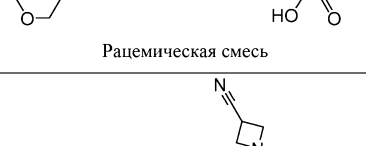
71	 Рацемическая смесь	515,2
72	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	515,2
73	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	515,2
74	 Рацемическая смесь	505,6
75	 Рацемическая смесь	517,5
76	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	517,5
77	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	517,5
78	 Рацемическая смесь	517,6
79	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	517,6

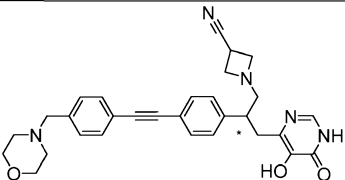
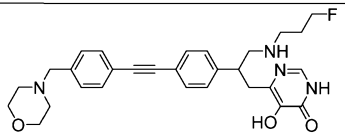
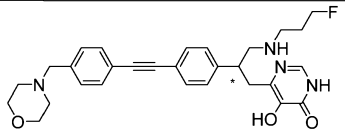
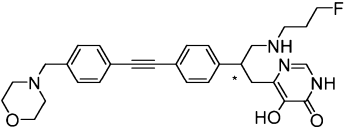
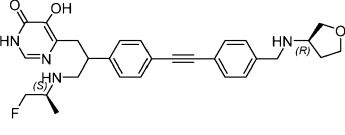
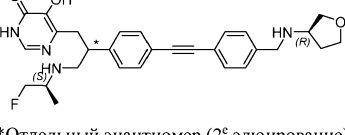
80	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	517,6
81	 Рацемическая смесь	500,5
82	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	500,5
83	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	500,5
84	 Рацемическая смесь	531,4

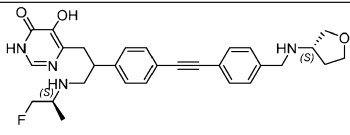
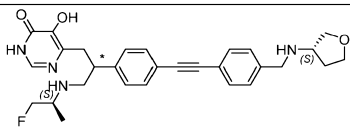
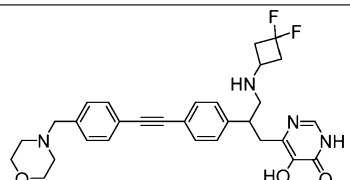
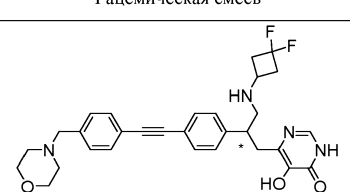
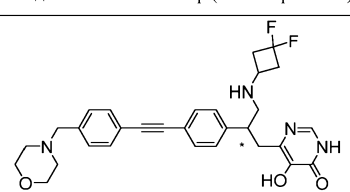
85	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	531,4
86	 Рацемическая смесь	519,7
87	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	519,4
88	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,4

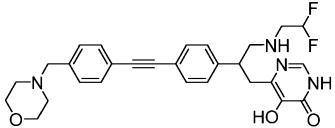
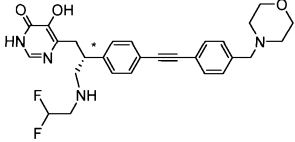
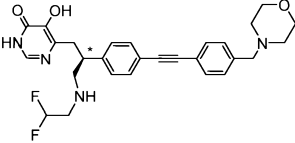
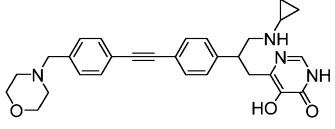
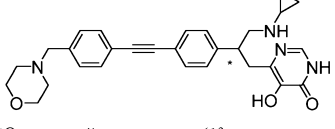
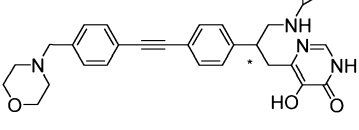
89	 Рацемическая смесь	519,4
90	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,4
91	 Рацемическая смесь	514,3
92	 Рацемическая смесь	514,6
93	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	514,6

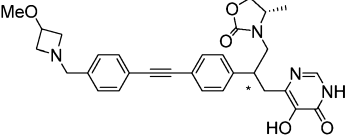
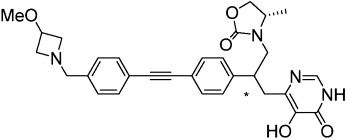
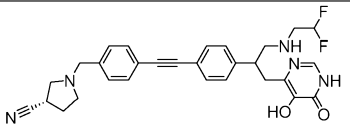
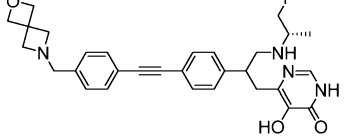
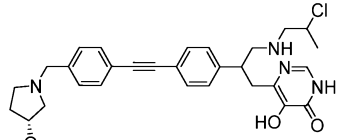
94	 Рацемическая смесь	491,6
95	 Рацемическая смесь	514,5
96	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	514,5
97	 Рацемическая смесь	512,4
98	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	512,4

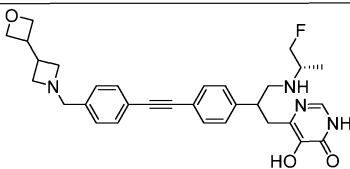
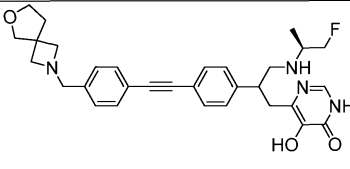
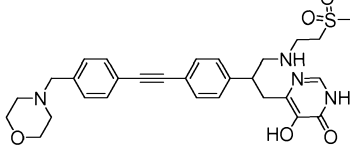
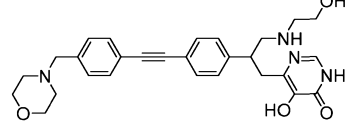
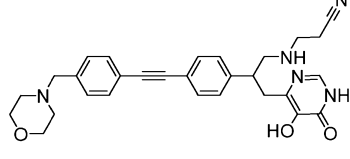
99	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	512,4
100	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	512,4
101	 Рацемическая смесь	505,5
102	 Рацемическая смесь	510,4
103	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	510,4

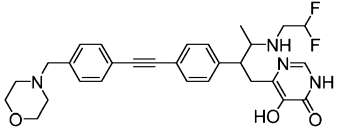
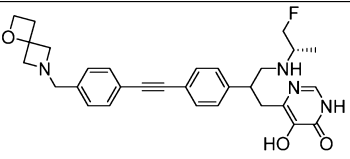
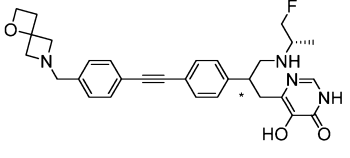
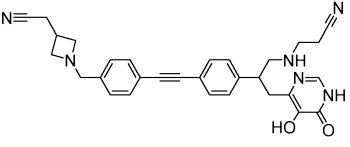
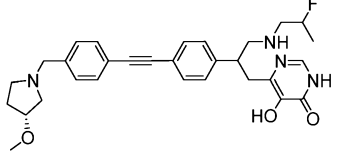
104	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	510,4
105	 Рацемическая смесь	505,6
106	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	505,6
107	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	505,6
108	 Рацемическая смесь	505,4
109	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	505,4

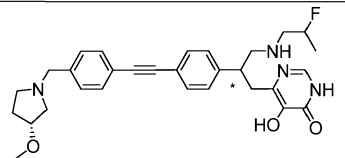
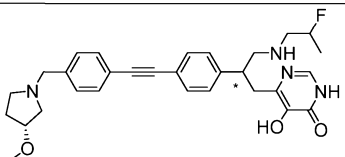
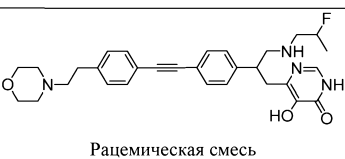
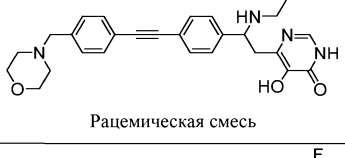
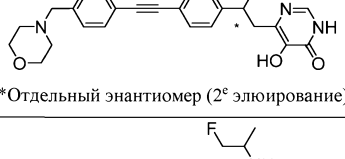
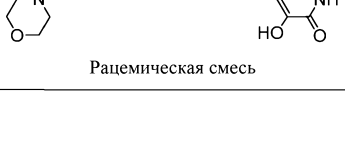
110	 Рацемическая смесь	505,5
111	 *Отдельный энантиомер (2^c элюирование)	505,5
112	 Рацемическая смесь	535,6
113	 *Отдельный энантиомер (1^c элюирование)	535,6
114	 *Отдельный энантиомер (2^c элюирование)	535,6

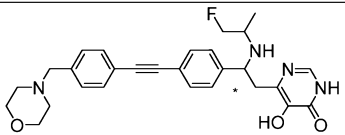
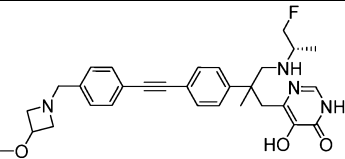
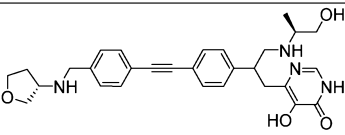
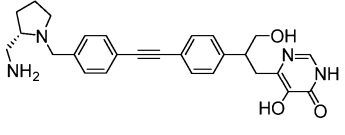
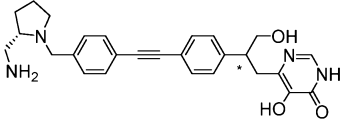
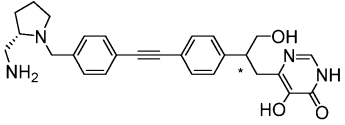
115	 Рацемическая смесь	509,3
116	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	509,3
117	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	509,3
118	 Рацемическая смесь	485,5
119	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	485,5
120	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	485,5

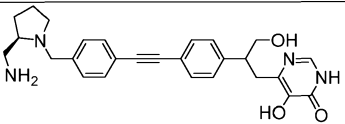
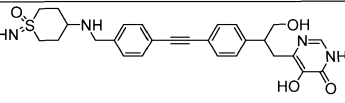
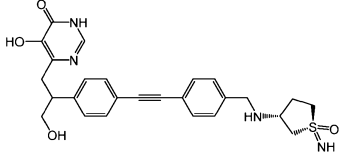
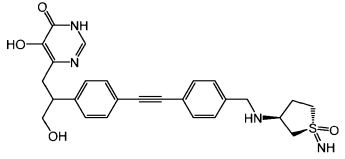
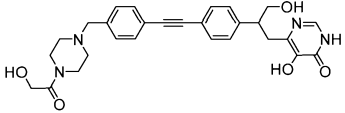
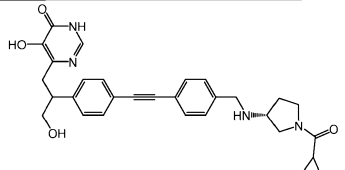
121	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	529,3
122	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	529,3
123	 Рацемическая смесь	518,6
124	 Рацемическая смесь	517,7
125	 Рацемическая смесь	536,2

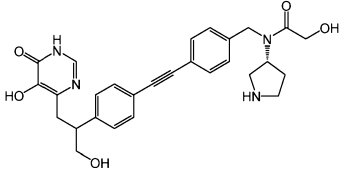
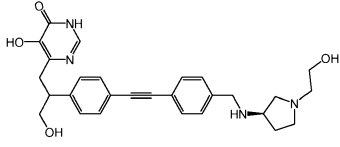
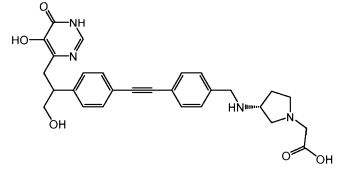
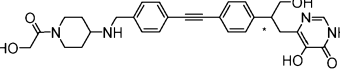
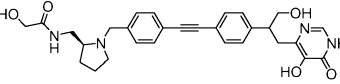
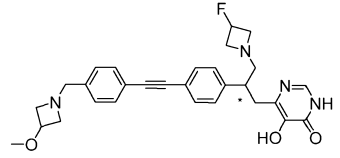
126	 Рацемическая смесь	531,7
127	 Рацемическая смесь	531,5
128	 Рацемическая смесь	551,6
129	 Рацемическая смесь	489,5
130	 Рацемическая смесь	498,4

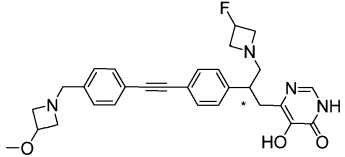
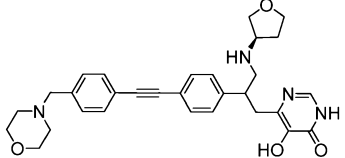
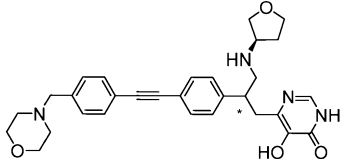
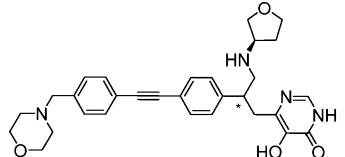
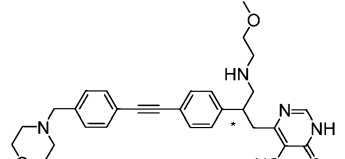
131	 Рацемическая смесь	523,3
132	 Рацемическая смесь	517,6
133	 *Отдельный энантиомер	517,6
134	 Рацемическая смесь	507,4
135	 Рацемическая смесь	519,7

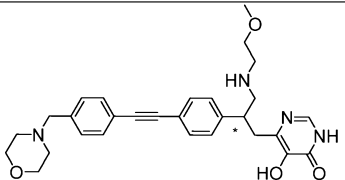
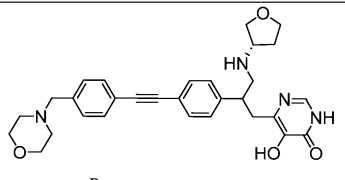
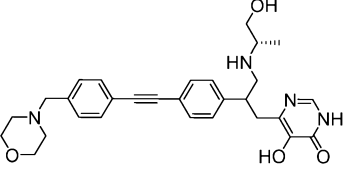
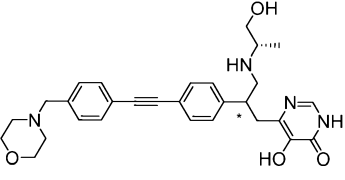
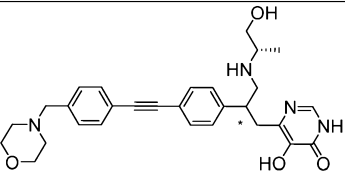
136	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	519,7
137	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,7
138	 Рацемическая смесь	519,3
139	 Рацемическая смесь	491,4
140	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	491,4
141	 Рацемическая смесь	491,7

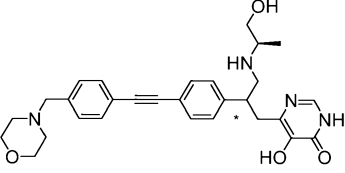
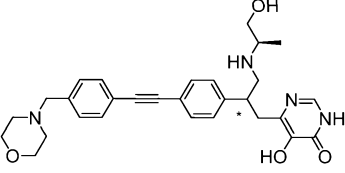
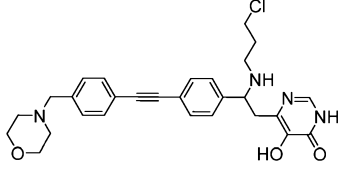
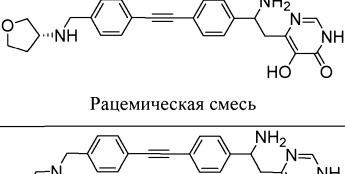
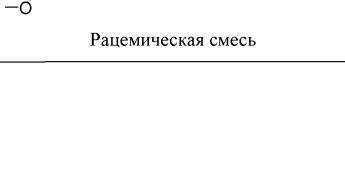
142	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	491,7
143	 Рацемическая смесь	519,6
144	 Рацемическая смесь	503,6
145	 Рацемическая смесь	459,3
146	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	459,3
147	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	459,3

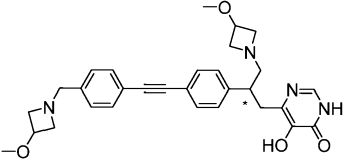
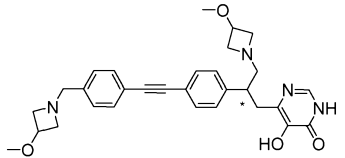
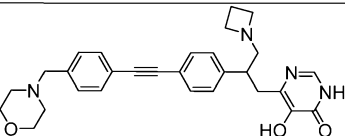
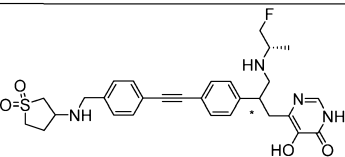
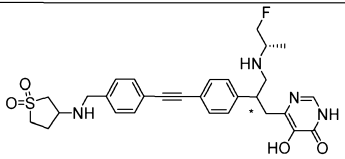
148	 Рацемическая смесь	459,3
149	 Рацемическая смесь	507,2
150	 Рацемическая смесь	493,2
151	 Рацемическая смесь	493,2
152	 Рацемическая смесь	503,2
153		513,3

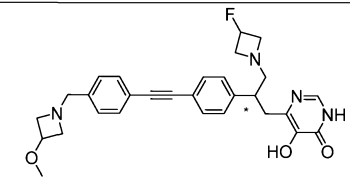
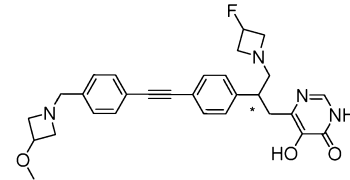
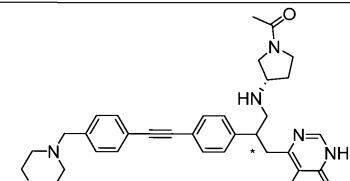
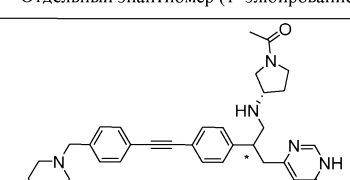
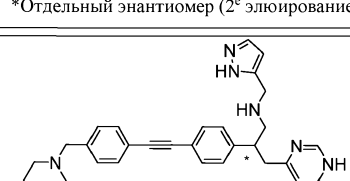
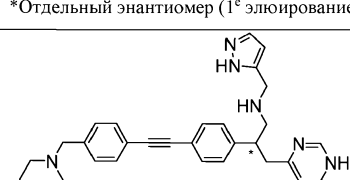
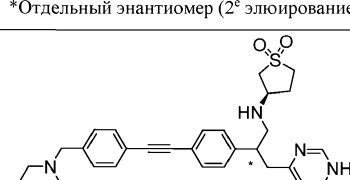
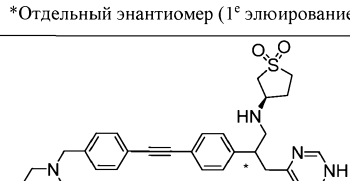
154	 Рацемическая смесь	503,2
155	 Рацемическая смесь	489,2
156	 Рацемическая смесь	503,2
157	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	517,4
158	 Рацемическая смесь	517,2
159	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,5

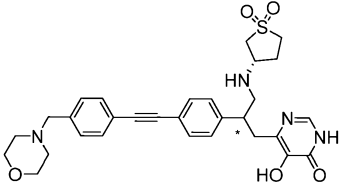
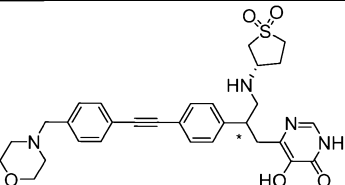
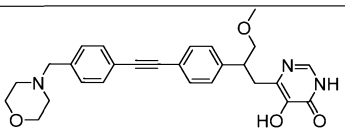
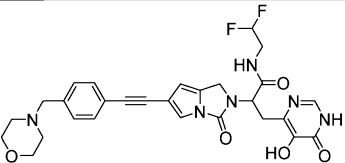
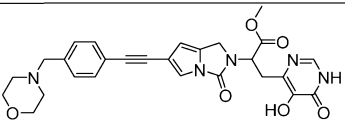
160	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,5
161	 Рацемическая смесь	515,6
162	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	515,6
163	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	515,6
164	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,3

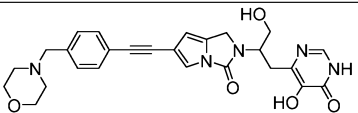
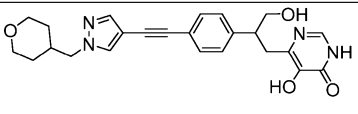
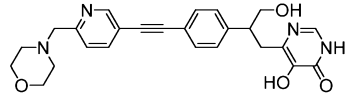
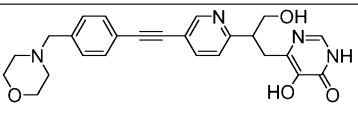
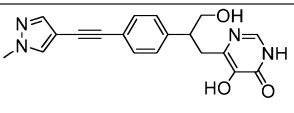
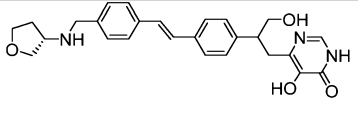
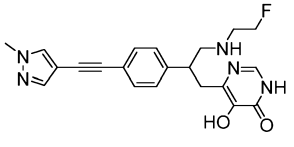
165	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,3
166	 Рацемическая смесь	515,6
167	 Рацемическая смесь	503,4
168	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,4
169	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,4

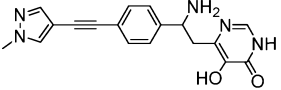
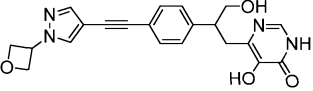
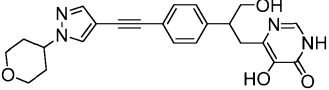
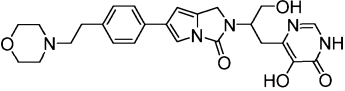
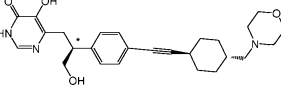
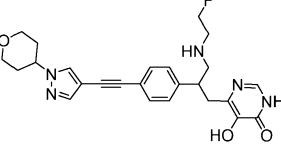
170	 *Отдельный энантиомер (1^е элюирование)	503,4
171	 *Отдельный энантиомер (2^е элюирование)	503,4
172	 Рацемическая смесь	507,3
173	 Рацемическая смесь	431,3
174	 Рацемическая смесь	459,1

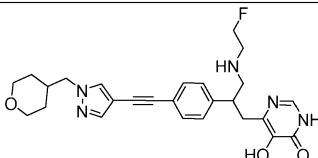
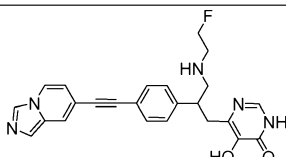
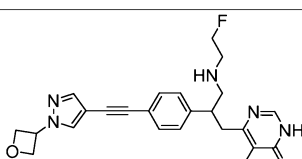
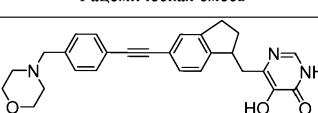
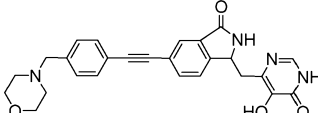
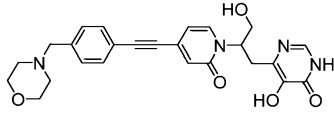
175	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	515,3
176	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	515,3
177	 Рацемическая смесь	485,6
178	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	553,6
179	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	553,6

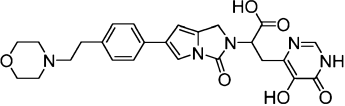
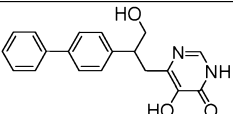
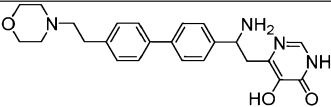
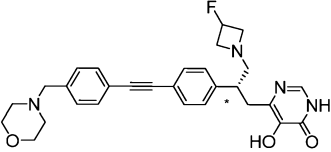
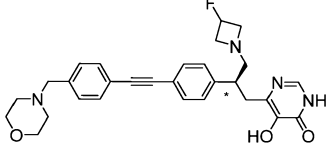
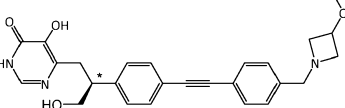
180	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,4
181	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,4
182	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	556,7
183	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	556,7
184	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	525,6
185	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	525,6
186	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	563,5
187	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	563,5

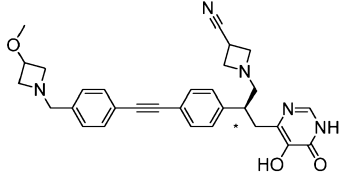
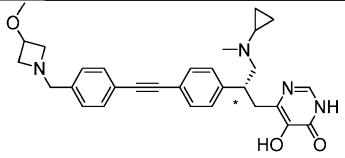
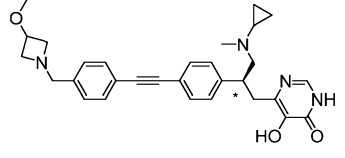
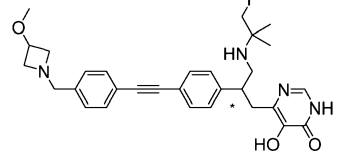
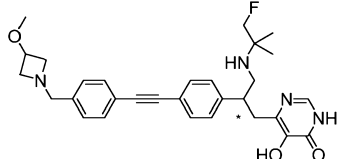
188	 *Отдельный энантиомер (1^е элюирование)	563,7
189	 *Отдельный энантиомер (2^е элюирование)	563,7
190	 Рацемическая смесь	460,1
191	 Рацемическая смесь	567,2
192	 Рацемическая смесь	518,3

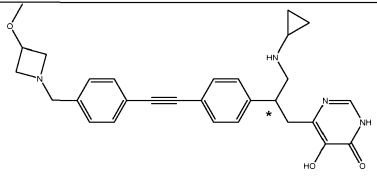
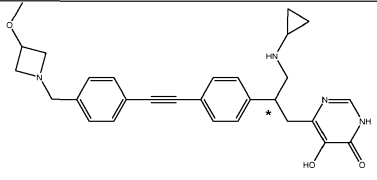
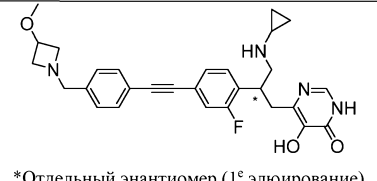
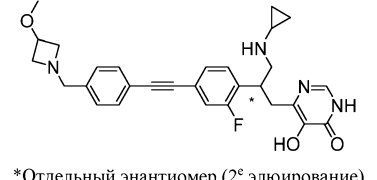
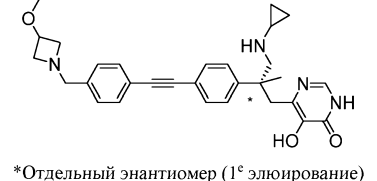
193	 Рацемическая смесь	490,4
194	 Рацемическая смесь	435,3
195	 Рацемическая смесь	447,5
196	 Рацемическая смесь	447,4
197	 Рацемическая смесь	351,2
198	 Рацемическая смесь	448,5
199	 Рацемическая смесь	396,2

200	 Рацемическая смесь	336,1
201	 Рацемическая смесь	393,2
202	 Рацемическая смесь	421,3
203	 Рацемическая смесь	480,2
204	 *Отдельный энантиомер	452,6
205	 Рацемическая смесь	466,3

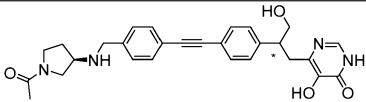
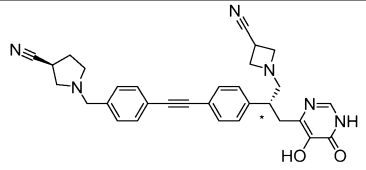
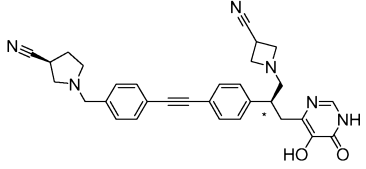
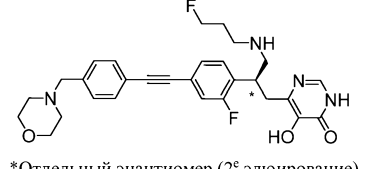
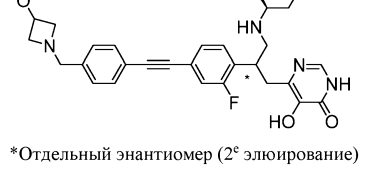
206	 Рацемическая смесь	480,2
207	 Рацемическая смесь	431,41
208	 Рацемическая смесь	438,3
209		442,3
210		457,3
211	 Рацемическая смесь	463,3

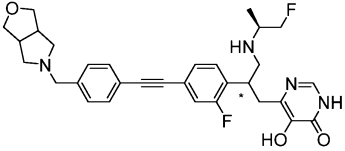
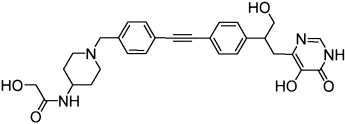
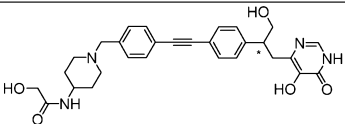
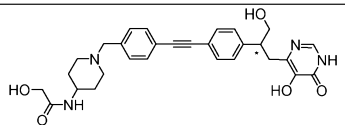
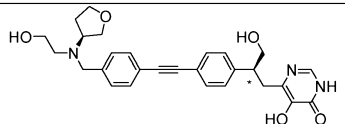
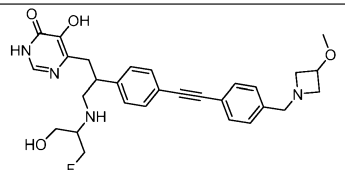
212	 Рацемическая смесь	494,2
213	 Рацемическая смесь	323,4
214	 Рацемическая смесь	421,1
215	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,6
216	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,6
217	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	446,3

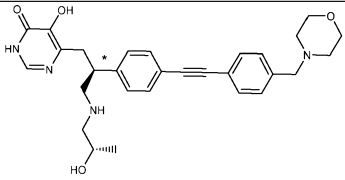
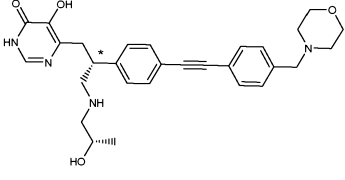
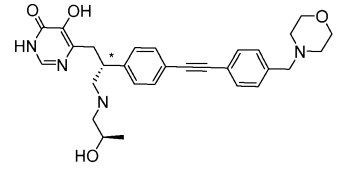
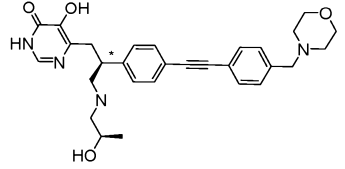
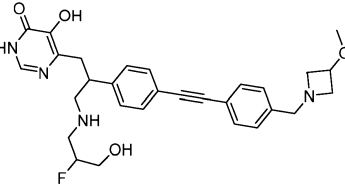
218	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	510,4
219	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	499,7
220	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	499,7
221	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	519,5
222	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,5

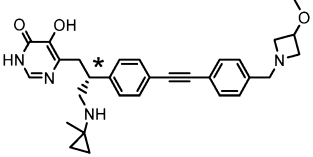
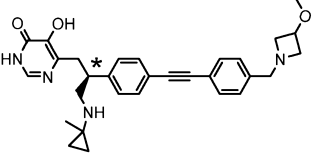
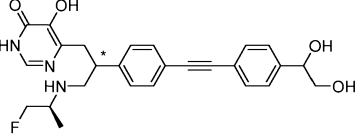
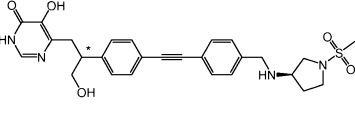
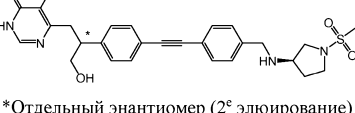
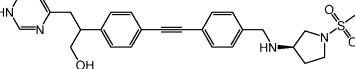
223	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	485,5
224	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	485,5
225	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,4
226	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,4
227	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	499,6

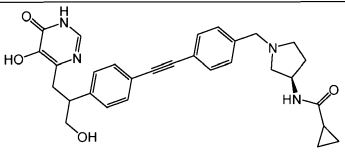
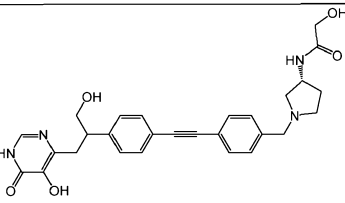
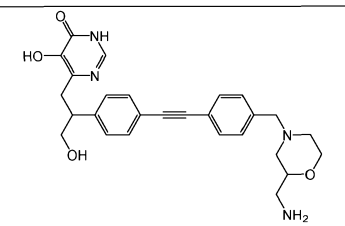
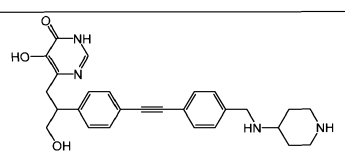
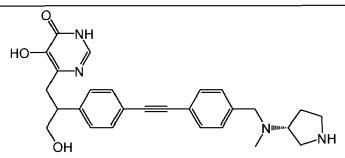
228	*Отдельный энантиомер (2° элюирование)	499,6
229	*Отдельный энантиомер (1° элюирование)	501,5
230	*Отдельный энантиомер (2° элюирование)	501,5
231	*Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,4
232	Рацемическая смесь	487,5
233	*Отдельный энантиомер (1° элюирование)	487,5

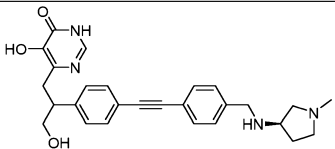
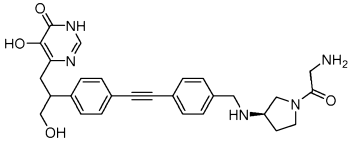
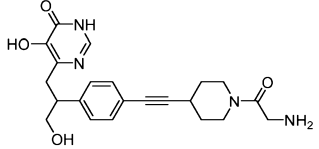
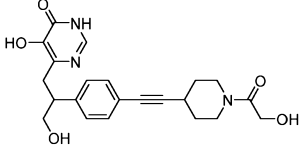
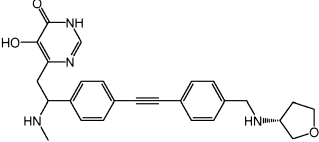
234	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	487,5
235	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	519,5
236	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,5
237	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	523,4
238	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	523,2

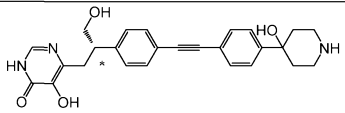
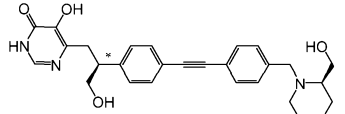
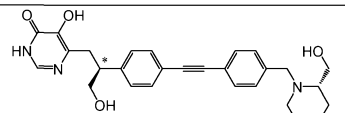
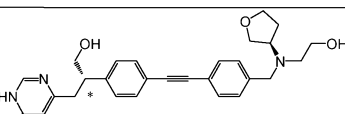
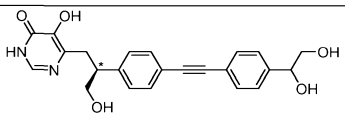
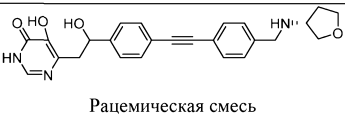
239	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	549,3
240	 Рацемическая смесь	517,3
241	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	517,3
242	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	517,3
243	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	490,3
244	 Рацемическая смесь	521,6

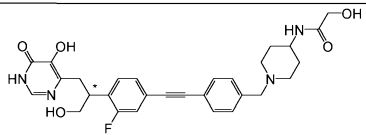
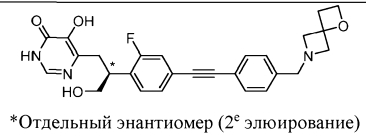
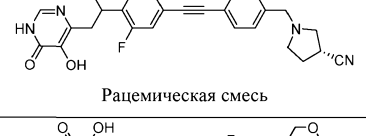
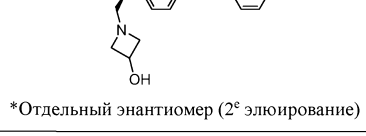
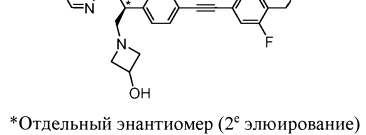
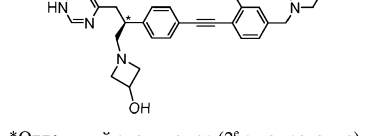
245	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,3
246	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,6
247	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	503,4
248	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	503,4
249	 Рацемическая смесь	521,3

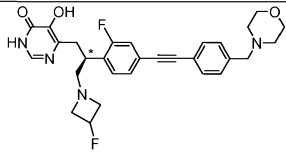
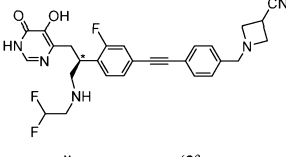
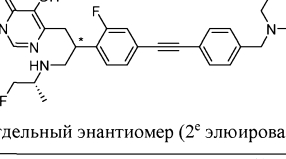
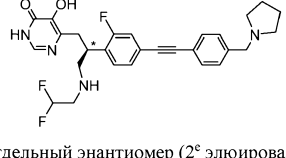
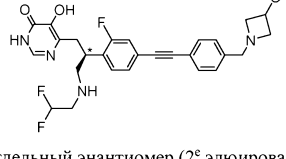
250	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	499,3
251	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	499,3
252	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	466,5
253	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	523,3
254	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	523,3
255	 Рацемическая смесь	523,3

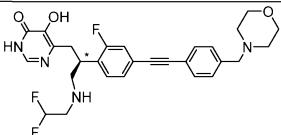
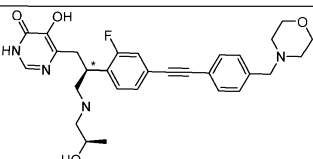
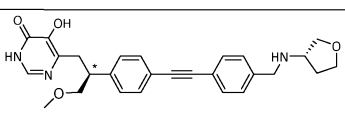
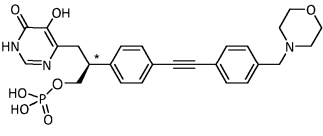
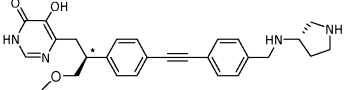
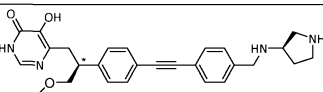
256	 Рацемическая смесь	513,3
257	 Рацемическая смесь	503,3
258	 Рацемическая смесь	475,2
259	 Рацемическая смесь	459,3
260	 Рацемическая смесь	459,2

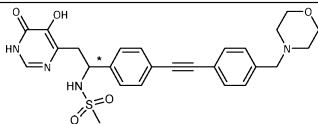
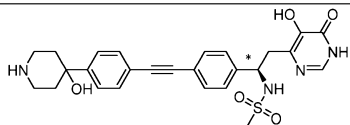
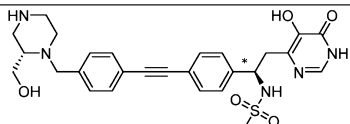
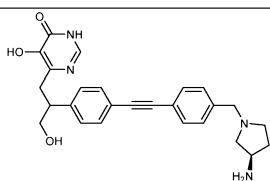
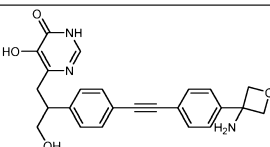
261	 Рацемическая смесь	459,3
262	 Рацемическая смесь	502,2
263	 Рацемическая смесь	411,1
264	 Рацемическая смесь	412,1
265	 Рацемическая смесь	445,2

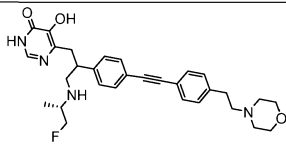
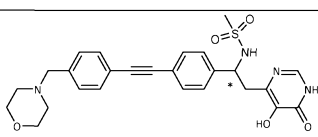
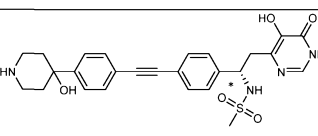
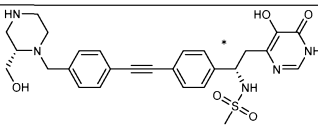
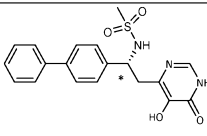
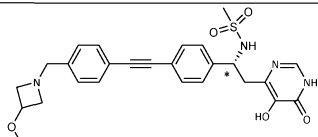
266	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	446,3
267	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	475,3
268	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	475,3
269	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	490,3
270	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	407,4
271	 Рацемическая смесь	432,3

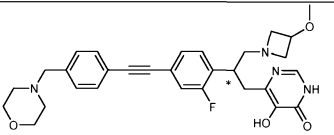
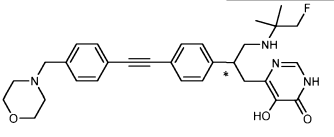
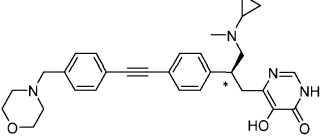
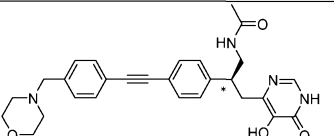
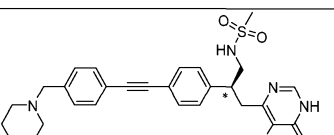
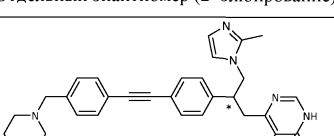
272	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	535,4
273	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	476,6
274	 Рацемическая смесь	473,3
275	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,4
276	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,6
277	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	519,5

278	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	521,3
279	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	522,5
280	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	523,6
281	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	536,5
282	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	527,3

283	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	527,6
284	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	521,5
285	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	460,3
286	 *Отдельный энантиомер	526,2
287	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	459,4
288	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	459,4

289	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	509,2
290	 *Отдельный энантиомер (1° элюирование)	509,3
291	 *Отдельный энантиомер	538,4
292	 Рацемическая смесь	445,3
293	 Рацемическая смесь	418,2

294	 Рацемическая смесь	518,53
295	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	508,45
296	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	508,54
297	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	537,54
298	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	409,45
299	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	508,51

300	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	532,52
301	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	518,60
302	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	498,46
303	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	486,55
304	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	522,61
305	 *Отдельный энантиомер (2° элюирование)	509,56

Наименования соединений в табл. 1 следующие:

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-3-метил-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)бутил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)бутил)пиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-амино-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 (R)-N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 (S)-N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 N-(2,2-дифторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-N-метил-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 метил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;
 N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 этил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(((тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;
 метил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(((тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;
 N-(1-цианозтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 N-(2,2-дифторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-((2-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-метил-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-метил-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 1-(4-((4-((S)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

1-4-((4-((R)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(3S)-1-4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(3S)-1-4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-4-((4-((S)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-4-((4-((R)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(3R)-1-4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил ;

6-(2-(4-((4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(4-((4-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(4-((4-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(4-((4-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(4-((4-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-((5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-2-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)этил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((гидроксиметил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((оксетан-3-иламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

этил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-((оксетан-3-иламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-имино-1-оксидотетрагидро-1H-116-тиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((2-метоксиэтил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-(((4-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-(((1-оксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((метиламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(аминометил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-(((4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-((цис-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((R)-3-((цис-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((S)-3-((цис-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-((транс-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((R)-3-((транс-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((S)-3-((транс-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 1-(4-((4-(1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-
 дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;
 1-(4-((4-((R)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-
 дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;
 1-(4-((4-((S)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-
 дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;
 1-(4-((4-(1-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-
 дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;
 1-(4-((4-((R)-1-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-
 дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;
 1-(4-((4-((S)-1-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-
 дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;
 6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-
 5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((2R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-
 с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((2S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-
 с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-
 ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(3R)-1-(4-((4-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(3S)-1-(4-((4-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(4-((4-((R)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(4-((4-((S)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((оксетан-3-иламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

2-(1-(4-((4-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-ил)ацетонитрил;

2-(1-(4-((4-((R)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-ил)ацетонитрил;

2-(1-(4-((4-((S)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-ил)ацетонитрил;

3-((3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(3S)-3-((3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(S)-3-(((S)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(S)-3-(((R)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(3R)-3-((3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(R)-3-(((S)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(R)-3-(((R)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрил;

6-(3-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (S)-6-(3-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (R)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (S)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (R)-6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (S)-6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (4S)-3-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-4-метилоксазолидин-2-он;
 (S)-3-((S)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-4-метилоксазолидин-2-он;
 (S)-3-((R)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-4-метилоксазолидин-2-он;
 (3S)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;
 6-(2-(4-((4-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-((2-хлорпропил)амино)-2-(4-((4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-(оксетан-3-ил)азетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(2-(4-((4-((6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 5-гидрокси-6-(3-(2-(метилсульфонил)этил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 3-((3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)пропаннитрил;
 6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)бутил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-
 1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((R)-2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-
 (((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((S)-2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-
 (((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 3-(2-(4-((4-((3-(цианометил)азетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(5-
 гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропил)амино)пропаннитрил;
 6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-
 ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((2R)-3-(2-фторпропил)амино)-2-(4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-
 ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((2S)-3-(2-фторпропил)амино)-2-(4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-
 ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(2-
 морфолиноэтил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(2-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-
 5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (R)-6-(2-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (S)-6-(2-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(2-((1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((2R)-2-((1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((2S)-2-((1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-
 (морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-2-метилпропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 5-гидрокси-6-(3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 6-(2-(4-(4-(((S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((R)-2-(4-(4-(((S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-((S)-2-(4-(4-(((S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(2-(4-(4-(((R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-имино-1-оксидогексагидро-1H-тиопиран-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1S,3R)-1-имино-1-оксидотетрагидро-1H-1H6-тиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1R,3S)-1-имино-1-оксидотетрагидро-1H-1H6-тиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(2-гидроксияцетил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 6-(2-(4-(4-(((R)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 2-гидрокси-N-(4-(4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)-N-((R)-пирролидин-3-ил)ацетамид;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 2-((3R)-3-(4-(4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)амино)пирролидин-1-ил)уксусная кислота;
 5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-(2-гидроксияцетил)пиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 (R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-(2-гидроксияцетил)пиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 (S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-(2-гидроксияцетил)пиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

2-гидроксид-N-(((2S)-1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-2-ил)метил)ацетамид;

6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(2-метоксизтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-(2-метоксизтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-(2-метоксизтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-((3-хлорпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-(((4-(метоксиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксiazетидин-1-ил)-2-(4-(((3-метоксiazетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксiazетидин-1-ил)-2-(4-(((3-метоксiazетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(азетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((1H-пиразол-5-ил)метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((1H-пиразол-5-ил)метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((1H-пиразол-5-ил)метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-3-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

N-(2,2-дифторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)пропанамид;

метил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)пропаноат;

2-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-1,2-дигидро-3H-пирроло[1,2-с]имидазол-3-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((6-(морфолинометил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(5-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((E)-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)стирил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

2-(1-гидроксигидрокси-3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-6-(4-(2-морфолиноэтил)фенил)-1,2-дигидро-3Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3-он;

5-гидроксигидрокси-6-((S)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((транс-4-(морфолинометил)циклогексил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

5-гидроксигидрокси-6-((R)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((транс-4-(морфолинометил)циклогексил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-илэтинил)фенил)пропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(5-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)метил)пиримидин-4(3Н)-он;

3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)-6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)изоиндолин-1-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(6-(4-(2-морфолиноэтил)фенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)пропановая кислота;

6-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(2-амино-2-(4'-(2-морфолиноэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

(R)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

(S)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксигидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он ;

[illegible]

(R)-6-(3-(циклопропиламино)-2-4-((4-(3-метоксiazетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-2-метилпропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-(циклопропиламино)-2-4-((4-(3-метоксiazетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-2-метилпропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(4-((4-(((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(4-((4-(((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-1-4-((4-((R)-1-(3-цианоазетидин-1-ил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-4-((4-((S)-1-(3-цианоазетидин-1-ил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((3-фторпропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((3-фторпропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((3-фторпропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксiazетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(2-фтор-4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(2-фтор-4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

2-гидрокси-N-(1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

(R)-2-гидрокси-N-(1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

(S)-2-гидрокси-N-(1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-((2-гидроксиэтил)(S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-((2-гидроксиэтил)(S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((S)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((S)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фтор-3-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидроксигидрокси-6-(2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-((1-метилциклопропил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидроксигидрокси-6-(2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-((1-метилциклопропил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-((R)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-((S)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

N-(((3R)-1-(4-((4-(1-гидроксигидрокси-3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;

2-гидроксигидрокси-N-(((3R)-1-(4-((4-(1-гидроксигидрокси-3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-ил)ацетамид;

6-(2-(4-((4-((2-(аминометил)морфолино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-((пиперидин-4-иламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-((метил((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-1-глицилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((1-глицилпиперидин-4-ил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(2-(метиламино)-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)этил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-((S)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((R)-2-(гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-((S)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((S)-2-(гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-(3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((2-гидроксиэтил)((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-((S)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((2-гидроксиэтил)((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидроксигидрокси-6-((R)-3-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((2-гидроксиэтил)((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-гидроксигидрокси-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)этил)пиримидин-4,5-диол;

N-(1-(4-((3-фтор-4-(1-гидроксигидрокси-3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамид;

(R)-N-(1-(4-((3-фтор-4-(1-гидроксигидрокси-3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамид;

(S)-N-(1-(4-((3-фтор-4-(1-гидроксигидрокси-3-(5-гидроксигидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамид;

6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(3R)-1-(4-(3-фтор-4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-(2-(4-((2-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(4-((2-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(4-((2-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(4-((3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(4-((3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(3-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(3-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(3-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(4-((4-((S)-1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(4-((4-((R)-1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксизетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксизетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксизетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((R)-2-гидроксипропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((R)-2-гидроксипропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((R)-2-гидроксипропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-метокси-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-метокси-2-(4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропилдигидрофосфат;

(S)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропилдигидрофосфат;

(R)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропилдигидрофосфат;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-(((S)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-метокси-2-(4-(((S)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-метокси-2-(4-(((S)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-метокси-2-(4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-метокси-2-(4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(R)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(S)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

6-(3-((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3Н)-он;
 (R)-6-(3-((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3Н)-он;
 (S)-6-(3-((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3Н)-он;
 6-(3-(циклопропил(метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3Н)-он;
 (S)-6-(3-(циклопропил(метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3Н)-он;
 (R)-6-(3-(циклопропил(метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3Н)-он;
 1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетат;
 (S)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетат;
 (R)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетат;
 N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамид;
 (S)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамид;
 (R)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамид;
 N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамид;
 (S)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамид;
 (R)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамид;
 5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;
 (S)-5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он; и
 (R)-5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он.

Получение соединений

Соединения, применяемые в химических реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с методиками органического синтеза, известными квалифицированным специалистам в данной области техники, начиная с коммерчески доступных химических продуктов и/или с соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические продукты" получают из стандартных коммерческих источников, включающих Acros Organics (Питтсбург, Пенсильвания, США), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, США, в том числе Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, Пенсильвания, США), Crescent Chemical Co. (Хаапподж, Нью-Йорк, США), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Рочестер, Нью-Йорк, США), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания, США), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта, США), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния, США), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Гемпшир, США), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта, США), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотерберри, Коннектикут, США), Polyorganix (Хьюстон, Техас, США), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Иллинойс, США), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Spectrum Quality Product, Inc. (Нью-Брансуик, Нью-Джерси, США), TCI America (Портленд, Орегон, США), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд, США) и Wako Chemicals USA, Inc. (Ричмонд, Виргиния, США). Подходящая справочная литература и учебники, в которых подробно описан синтез реактивов, пригодных в получении соединений, описанных в данном документе, или представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo

Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., WileyInterscience, New York, 1992. Дополнительная подходящая справочная литература и учебники, в которых подробно описывается синтез реактивов, пригодных в получении соединений, описанных в данном документе, или представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, более чем в 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах. В качестве альтернативы, специфические и аналогичные реактивы можно идентифицировать с помощью индексов известных химических продуктов и реакций, присваиваемых Химической реферативной службой (Chemical Abstract Service) Американского химического общества (American Chemical Society), которые доступны в большинстве общественных и университетских библиотек, а также с помощью доступных в режиме реального времени баз данных (обратитесь в American Chemical Society, Washington, D.C. для получения дополнительной информации). Химические продукты, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают с помощью лабораторий, осуществляющих специализированный химический синтез, причем многие из лабораторий-поставщиков стандартных химических продуктов (например, поставщиков, представленных выше) предоставляют услуги по специализированному синтезу. Ссылка на получение и выбор фармацевтических солей гетероциклического соединения-ингибитора LpxC, описанного в данном документе, приведена в P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Фармацевтические композиции.

В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, вводят в виде чистого химического продукта. В соответствии с другими вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, описанное в данном документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или N-оксид вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(носители) (или вспомогательное(вспомогательные) вещество(вещества)) является(являются) приемлемым(приемлемыми) или подходящим(подходящими), если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и не оказывает вредное воздействие на реципиента композиции (т.е. субъекта или пациента).

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, раскрытое в данном документе является практически чистым в том отношении, что оно содержит менее чем приблизительно 5%, или менее чем приблизительно 1%, или менее чем приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или более из стадий способа синтеза.

Подходящие пероральные лекарственные формы включают в себя, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого подходящего материала, который легко растворяется в пищеварительном тракте. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления применяют подходящие нетоксичные твердые носители, которые включают в себя, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния с классом чистоты для применения в фармацевтике и т.п. (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Доза компози-

ции, содержащей по меньшей мере одно гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, отличается в зависимости от состояния пациента, то есть от стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

Фармацевтические композиции вводят таким образом, который соответствует заболеванию, подлежащему лечению (или предупреждению). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, соответствующая доза и схема лечения обеспечивает композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения благоприятного терапевтического и/или профилактического воздействия (например, улучшенного клинического результата) или уменьшения тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови у пациента. Пероральные дозы, как правило, находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг от одного до четырех раз в сутки или чаще.

LpxC, липид А и граммотрицательные бактерии.

Металлопротеины оказывают влияние на широкий спектр биологических систем, биологических процессов и заболеваний. Например, УДФ- $\{3\text{-O-}[(R)\text{-}3\text{-гидроксимиристоил}]\}$ -N-ацетилглюкозамин-деацетилаза (LpxC) представляет собой необходимый фермент, вовлеченный в первую стадию биосинтеза липида А для граммотрицательных бактерий. Липид А является необходимым компонентом внешней мембраны граммотрицательной бактерии. LpxC представляет собой цинк(II)-зависимый металлофермент, в котором два гистидина и остаток аспарагиновой кислоты связываются с ионом цинка(II). Структуры LpxC демонстрируют ион цинка(II), связанный с двумя молекулами воды, обе из которых были вовлечены в механизм действия фермента. LpxC является высококонсервативной у штаммов граммотрицательных бактерий, что делает LpxC привлекательной мишенью для лечения инфекций граммотрицательными бактериями. В последние годы отмечено увеличение количества резистентных и мультирезистентных штаммов бактерий. Следовательно, существует потребность в новых антибиотиках, в особенности, с новыми механизмами действия. Сохраняется потребность в модуляторах металлопротеинов LpxC, пригодных в терапевтических, диагностических областях и в исследованиях.

Один вариант осуществления относится к способу ингибирования фермента УДФ- $\{3\text{-O-}[(R)\text{-}3\text{-гидроксимиристоил}]\}$ -N-ацетилглюкозамин-деацетилазы, предусматривающему обеспечение контакта фермента с соединением, раскрытым в данном документе.

Одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (III) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (IV) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Способы лечения.

В данном документе раскрыты способы лечения заболевания, при котором показано ингибирование роста бактерий. Такое заболевание включает в себя инфекцию граммотрицательными бактериями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения инфекции граммотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция граммотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожных инфекций и инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция граммотрицательными бактериями представляет собой инфекцию мочевыводящих путей (UTI), госпитальную/ИВЛ-ассоциированную пневмонию (HAP/VAP) или интраабдоминальную инфекцию (IAI). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция граммотрицательными бактериями является выбранной из хронических инфекций мочевыводящих путей, осложненных инфекций мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для

лечения хронических инфекций мочевыводящих путей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей. В соответствии с другими вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения осложненной интраабдоминальной инфекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения хронической интраабдоминальной инфекции. В соответствии с другими вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения госпитальной пневмонии (НАР) или ИВЛ-ассоциированной пневмонии (ВАР). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение предназначено для лечения существующей инфекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение обеспечивают в качестве профилактики.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, применяют для лечения состояний, вызванных выработкой эндотоксина бактериями и, в частности, грамотрицательными бактериями и бактериями, которые используют LpxC в биосинтезе липополисахарида (LPS) или эндотоксина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения состояния, вызванного воздействием эндотоксина или LPS, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с еще одним вариантом осуществления гетероциклические соединения-ингибиторы LpxC, которые описаны в данном документе, являются пригодными в лечении состояний, которые вызваны или обострены выработкой бактериями липида А и LPS или эндотоксина, таких как сепсис, септический шок, системное воспаление, локализованное воспаление, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и острые приступы хронического бронхита (АЕСВ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения состояния, вызванного воздействием эндотоксина или LPS, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, причем состояние, вызванное воздействием эндотоксина или LPS, является выбранным из сепсиса, септического шока, системного воспаления, локализованного воспаления, хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и острых приступов хронического бронхита (АЕСВ).

В соответствии с другими вариантами осуществления соединения согласно настоящему раскрытию можно применять для лечения тяжелой или хронической инфекции дыхательных путей или осложненных инфекций мочевыводящих путей, в том числе тяжелых легочных и внутрибольничных инфекций, таких как вызванные *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Kuyvera ascorbata*, *Kuyvera cryocrescense*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonnet*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Providencia stuartii* и *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, виды из рода *Kluyvera*, виды из рода *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, виды из рода *Enterobacter*, виды из рода *Acinetobacter*, виды из рода *Klebsiella*, виды из рода *Burkholderia* и виды из рода *Proteus*, и инфекций, вызванных другими видами бактерий, такими как виды из рода *Neisseria*, виды из рода *Shigella*, виды из рода *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrionaceae* и виды из рода *Bordetella*, а также инфекций, вызванных видами из рода *Brucella*, *Francisella tularensis* и/или *Yersinia pestis*.

В соответствии с одним вариантом осуществления в данном документе представлен способ лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек. Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой хронические инфекции мочевыводящих путей. Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой осложненные инфекции мочевыводящих путей. Один вариант осуществления относится к способу, в котором введение предназначено для лечения существующей инфекции. Один вариант осуществления относится к способу, в котором введение обеспечивают в качестве профилактики.

Один вариант осуществления относится к способу лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту фармацевтической

композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с еще одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой хронические инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с еще одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой осложненные инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с одним вариантом осуществления введение предназначено для лечения существующей инфекции. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления введение обеспечено в качестве профилактики.

В соответствии с другими вариантами осуществления соединения согласно настоящему раскрытию не являются активными против грамположительных бактерий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения согласно настоящему раскрытию не являются активными против *Staphylococcus aureus*.

Другие варианты осуществления и применения будут очевидными специалисту в данной области техники в свете настоящих раскрытий. Следующие примеры представлены только в качестве иллюстраций различных вариантов, и они не будут истолкованы как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Примеры

I. Химический синтез.

Если не указано иное, применяли реактивы и растворители, которые получали от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и высушенную в сухожаровом шкафу лабораторную посуду применяли в случае синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не оптимизировали. Значения времени реакции являются приблизительными и не оптимизировались. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляли на силикагеле, если не указано иное. Спектры представлены в виде ppm (частей на миллион) (δ) и констант взаимодействия, J представлена в герцах. Для протонных спектров пики растворителей применяли в качестве эталонного пика.

Следующие аббревиатуры и термины имеют указанные значения в данном документе:

AcOH = уксусная кислота

B₂pin₂ = бис-(пинаколато)дибор

Boc = трет-бутоксикарбонил

DCC = дициклогексилкарбодиимид

DIEA = N,N-диизопропилэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

EDC = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

экв. = эквивалент(эквиваленты)

Et = этил

EtOAc или EA = этилацетат

EtOH = этанол

г = грамм

ч. или час = час

HBTU = O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония

гексафторфосфат

HOBT = гидроксibenзотриазол

HPLC = жидкостная хроматография высокого давления

кг = килограмм

л = литр

LC/MS = LCMS = жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

LRMS = масс-спектрометрия с низким разрешением

m/z = отношение массы к заряду

Me = метил

MeOH = метанол

мг = миллиграмм

мин. = минута

мл = миллилитр

ммоль = миллимоль

NaOAc = ацетат натрия

PE = петролейный эфир

Ph = фенил

Prep = препаративный

quant. = количественный

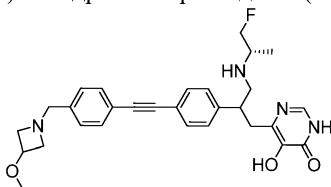
RP-HPLC = обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления

rt или RT = комнатная температура

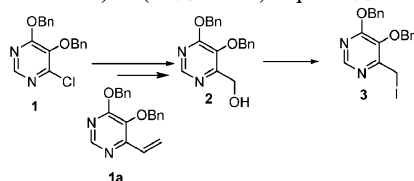
THF = тетрагидрофуран

UV = ультрафиолет

Пример 1. Синтез 6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((3-метоксiazетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-она (соединение 68)



Стадия 1. Синтез 4,5-бис-(бензилокси)-6-(йодметил)пиримидин

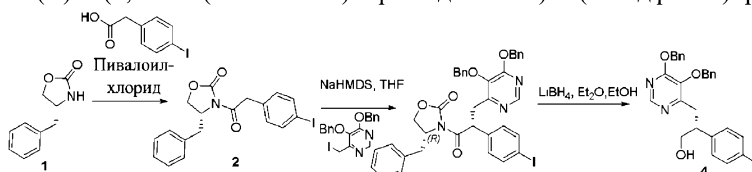


К раствору 1 (35 г, 0,107 ммоль) в DMF (350 мл) добавляли трибутилвинилолово (37,4 г, 0,0117 моль) и продували азотом в течение 10 мин. К этой реакционной смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ (7,5 г, 0,010 моль) и нагревали до 100°C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали EtOAc (2·750 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением чистого 1a в виде бесцветной жидкости. Выход: 23 г, 76%

Раствор 1a (23 г, 0,072 моль) в смеси DCM: MeOH (500 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали озоном в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь барботировали с использованием кислорода в течение 10 мин. Добавляли диметилсульфид (12 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Реакционную смесь подогрели до -30°C и осторожно по порциям добавляли боргидрид натрия (5,34 г, 0,144 моль) и перемешивали в течение 10 мин. Растворитель удаляли и реакционную смесь растворяли в дихлорметане и промывали водой (100 мл) и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2 в виде грязно белого твердого вещества. Выход: 16 г, 69,5%. LC-MS = расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ составляет 322,36, наблюдаемое = 323,2.

К охлажденному до 0°C раствору 2 (4 г, 0,0124 моль) в DCM (40 мл) добавляли триэтиламин (2,5 г, 0,0248 моль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (2,1 г, 0,0186 моль). После завершения реакции реакционную смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,96 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт (4,96 г, 0,0124 моль) растворяли в ацетоне (50 мл) и охлаждали до 0°C , и к этой смеси добавляли NaI (3,7 г, 0,0248 моль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь растворяли в воде с экстрагированием с использованием DCM. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3 в виде бледно желтого твердого вещества. Выход: 4,0 г, 74,7%. LCMS = расчетное значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_2$ составляет 432,26, наблюдаемое = 433,1.

Стадия 2. Синтез (R)-3-(5,6-бис-(бензилокси)пиримидин-4-ил)-2-(4-йодфенил)пропан-1-ола



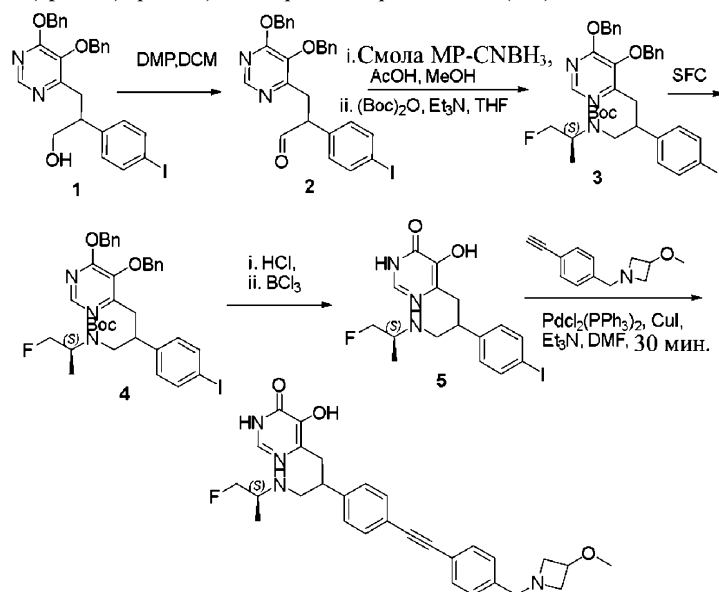
К раствору 1 (1,7 г, 9,5 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 4-йодфенил-уксусную кислоту (5 г, 19,1 ммоль) и Et_3N (5,34 мл, 38,3 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C . К этой горячей реакционной смеси добавляли раствор пивалоилхлорида (2,31 г, 19,1 ммоль) в толуоле (5 мл) и нагревали до 110°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 10% NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентриро-

вали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2. Выход 2,1 г, 77% LCMS = расчетное значение для $C_{18}H_{16}INO_3$ составляет 421,23, наблюдаемое = масса не ионизировалась.

Раствор 2 (2,0 г, 4,74 ммоль) в THF (20 мл) охлаждали до $-78^{\circ}C$. К этой охлажденной реакционной смеси медленно добавляли NaHMDS (1M в THF, 4,74 мл, 4,74 ммоль) с последующим добавлением 4,5-бис-(бензилокси)-6-(йодметил)пиримидина (2,05 г, 4,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl . Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3. Выход 1,8 г, 52,3% LCMS = расчетное значение для $C_{37}H_{32}IN_3O_5$ составляет 725,58, наблюдаемое = 726,1.

Раствор 3 (1,8 г, 2,48 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) и EtOH (20 мл) охлаждали до $0^{\circ}C$, добавляли LiBH₄ (2M в THF, 12,4 мл, 12,4 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разводили водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4 в виде грязно белого твердого вещества. Выход 0,9 г, 66,6% LCMS = расчетное значение для $C_{27}H_{23}IN_2O_3$ составляет 552,41, наблюдаемое = 553,1.

Стадия 3. Синтез 6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-она



К раствору 1 (120 г, 0,21 моль) в DCM (2,5 л) порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (92 г, 0,434 моль) при $0^{\circ}C$ в течение 20 мин и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали на целитовой подушке и подушку промывали DCM. Фильтрат промывали 10% $NaHCO_3$, водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт пропускали через силикагель (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2. Выход: (85 г, чистота 66%). LCMS = расчетное значение для $C_{27}H_{23}IN_2O_3$ составляет 550,40, наблюдаемое = 551,0.

К раствору 2 (85 г, 0,154 моль) и (S)-1-фторпропан-2-амингидрохлорида (21 г, 0,185 моль) в MeOH (800 мл) добавляли AcOH (5 мл) и перемешивали реакционную массу в течение 12 часов. Затем добавляли смолу MP-CNBNH₃ (загрузка 2,45 ммоль/г, 64,1 г, 0,154 моль) и перемешивали реакционную массу в течение 1 часа. После завершения реакции смолу фильтровали и промывали 10% MeOH в DCM (200 мл) и фильтрат концентрировали. Полученную неочищенную массу растворяли в DCM и промывали 10% $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К раствору вышеуказанного неочищенного продукта (65 г, 0,00116 моль) в THF (700 мл) в атмосфере N_2 добавляли Et_3N (21,4 г, 0,212 моль) и ди-трет-бутил-бикарбонат (46,3 г, 0,212 моль) и перемешивали при $25^{\circ}C$ в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь разводили в воде и экстрагировали с использованием EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением рацемической смеси 3, ко-

торую разделяли с помощью очистки посредством хиральной SFC (жидкостная хроматография со сверхкритической подвижной фазой) с получением 4a и 4b.

Выход: (42 г, 58%). 4a: ИЗОМЕР-I: 17 г. 4b: ИЗОМЕР-II: 17 г. LCMS = расчетное значение для $C_{30}H_{31}FIN_3O_2$ составляет 711,62, наблюдаемое = 712,2.

К раствору 4b (17 г, 0,023 моль) в DCM (200 мл) добавляли 4 н HCl в 1,4-диоксане (200 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 14 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде и нейтрализовали с использованием 10% $NaHCO_3$ и экстрагировали с использованием EtOAc (500 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Полученное соединение поглощали в DCM (100 мл), к этой смеси добавляли BCl_3 (1M в DCM, 100 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь осторожно гасили MeOH (100 мл) и перемешивали. Спустя 10 мин. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перетирали в порошок с DCM, и фильтровали твердое вещество, и сушили с получением чистого 5 в виде белого твердого вещества. Выход: (10,5 г, 94%). LC_MS = расчетное значение для $C_{16}H_{19}FIN_3O_2$ составляет 431,25, наблюдаемое = 432,1.

К раствору 5 (10,5 г, 0,024 моль), 1-(4-этинилбензил)-3-метоксиазетидин (9,79 г, 0,048 моль) в DMF (60 мл) добавляли Et_3N (33,9 мл, 0,243 моль) и реакционную смесь подвергали дегазации в атмосфере азота в течение 10 мин. Затем добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,34 г, 0,00048 моль), CuI (0,27 г, 0,0014 моль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали на целитовой подушке и подушку промывали избытком EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью очистки посредством препаративной HPLC [YMC-ACTUS- TRIART C18 (250×30) мм, 5 мкм; при использовании ACN/ вода(A) и 0,1% $HCOOH$ (B) со скоростью потока = 20 мл/мин., λ = 210 нм; с использованием ступенчатого градиента от 8% к 20% (B) за 0-15 мин. и 100% через 16 мин.; t_R = 14,7 мин.) фракции лиофилизировали с получением чистого титульного соединения в виде грязно белого твердого вещества. Выход: (4,8 г, 39,3%). LC MS = расчетное значение для $C_{29}H_{33}FN_4O_3$ составляет 504,61, наблюдаемое = 505,3. Соединения, описанные в данном документе, получали с помощью органического синтеза, аналогичного представленным в примере 1, а также с помощью других методик, известных квалифицированным специалистам в данной области техники, начиная с коммерчески доступных химических продуктов и/или с соединений, описанных в химической литературе. Данные LC-MS для каждого соединения представлены в табл. 1.

II. Оценка биологических свойств.

Пример 1. In vitro анализы для скрининга соединений и модуляторов металлопротеинов.

Исследование чувствительности бактерий.

Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) определяли с помощью способа микроразведения бульона в соответствии с руководствами Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) (CLSI). Кратко, суспензии организмов доводили до 0,5 стандартной единицы МакФарланда с получением на выходе конечного инокулята в количестве от 3×10^5 до 7×10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Разведения лекарственного средства и инокулятов выполняли в стерильном бульоне Мюллера-Хинтона со сбалансированным катионным составом (Beckton Dickinson). Объем инокулята 100 мкл добавляли в лунки, содержащие 100 мкл бульона, с 2-кратными серийными разведениями лекарственного средства. Все инокулированные планшеты для микроразведения инкубировали в атмосферном воздухе при температуре 35°C в течение 18-24 часов. После инкубирования наиболее низкую концентрацию лекарственного средства, которая предотвращала видимый рост (ОП при 600 нм <0,05), записывали как MIC. Проведение анализа отслеживали с применением лабораторных штаммов для контроля качества и левофлоксацина, соединения с определенным спектром MIC, в соответствии с руководствами CLSI.

Иллюстративные данные in vitro анализа в отношении выбранных бактерий для соединений согласно вариантам осуществления настоящего раскрытия представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
1	В	В
2	А	А
3	А	А
4	А	А
5	В	В
6	В	Д
7	В	В
8	А	В
9	В	С
10	А	В
11	А	В
12	В	В
14	А	А
15	А	А
16	А	В
17	А	А
18	В	Д
19	А	В
20	А	В
21	В	В
22	А	В
23	А	В
24	А	В
25	В	В
26	В	Д
27	В	В
28	В	Д
29	А	В

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
30	В	С
31	А	В
32	А	В
33	А	А
34	А	В
35	А	А
36	А	В
37	А	В
38	А	В
39	А	В
40	В	С
41	В	В
42	А	В
43	А	В
44	А	В
45	В	С
46	А	В
47	В	В
48	А	В
49	А	В
50	В	В
51	В	С
52	В	С
53	В	С
54	В	В
55	В	Д
56	В	С
57	В	С

58	B	D
59	B	C
60	B	C
61	B	D
62	B	D
63	B	D
64	B	C
65	A	B
66	A	B
67	A	B
68	A	A
69	A	C
70	A	A
71	A	A
72	A	B
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	A	B
77	B	C
78	B	B
79	A	B
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	B
86	A	B
87	B	C
89	A	B
90	A	B

91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	B
95	A	B
96	A	A
97	A	B
98	A	B
99	A	A
100	A	A
101	A	B
102	A	A
103	A	B
104	A	A
105	A	A
106	B	C
107	A	A
108	A	B
109	A	B
110	A	B
111	A	B
112	A	B
113	B	C
114	B	B
115	A	A
116	B	B
117	A	A
118	A	B
119	A	B
120	B	D
121	B	C
122	A	B

123	A	B
124	B	B
125	B	D
126	B	C
127	B	B
128	B	C
129	B	C
130	B	C
131	B	B
132	A	B
133	A	A
134	C	D
135	B	C
136	D	D
137	B	C
138	B	B
139	A	A
140	A	B
141	A	B
142	A	A
143	A	B
144	B	C
145	B	C
146	B	C
147	B	B
148	B	C
149	B	C
150	B	C
151	B	C
152	A	B
153	A	B
154	C	D

155	B	D
156	D	D
157	B	B
158	B	B
159	A	B
160	A	B
162	B	C
163	A	B
164	B	C
165	B	B
166	A	B
167	A	B
168	B	D
169	A	B
170	B	D
171	A	B
172	A	A
173	A	B
174	A	B
175	B	C
176	A	B
177	A	C
178	B	B
179	B	B
180	C	C
181	B	A
182	B	C
183	A	B
184	B	C
185	B	C
186	A	B
187	A	B

188	A	B
189	A	B
190	A	A
191	A	B
192	B	C
193	B	C
194	B	C
195	B	C
196	B	D
197	C	D
198	C	D
199	B	C
200	B	D
201	B	D
202	B	D
203	B	D
204	C	D
205	B	D
206	B	C
207	B	C
208	B	D
209	B	D
210	B	C
211	C	D
212	D	D
214	C	D
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	B
219	A	B
220	A	A

221	A	B
222	A	A
223	A	A
224	B	C
225	A	B
226	A	B
227	B	D
228	A	A
229	B	D
230	A	B
231	A	B
232	A	B
233	B	C
234	A	B
235	A	B
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A
240	A	B
241	B	C
242	A	B
243	A	B
244	B	C
245	A	B
246	B	C
247	B	C
248	A	B
249	B	B
250	A	B
251	A	B
252	A	B

253	B	D
254	A	B
255	A	B
256	A	C
257	B	B
258	B	C
259	B	D
260	B	C
261	B	D
262	C	D
263	D	D
264	D	D
265	A	C
266	B	C
267	B	C
268	B	C
269	B	B
270	B	B
271	A	B
273	A	B
275	A	B
276	B	B
277	A	B
278	A	A

279	A	B
280	A	A
281	A	B
282	A	B
283	A	B
285	A	A
287	B	C
288	B	C
289	A	A
292	B	C
293	A	B
294	A	A
295	A	A
296	C	D
297	C	D
298	D	D
299	A	B
300	A	A
301	A	A
302	A	A
303	A	B
304	A	B
305	A	A

Примечание: данные микробиологической активности представлены в рамках следующих диапазонов:

A: ≥ 1 мкг/мл C: от $>8,0$ мкг/мл до ≥ 32 мкг/мл,

B: от >1 мкг/мл до $\geq 8,0$ мкг/мл D: >32 мкг/мл.

Анализ связывания LpxC.

Значения IC_{50} в отношении LpxC E. coli определяли с применением MS-анализа Raipid Fire, как ранее описано в J. Med. Chem. 2012, 55, 1662-1670.

Таблица 3

Иллюстративные данные *in vitro* анализа в отношении LpxC *E. coli* для соединений согласно вариантам осуществления настоящего раскрытия

Соединение №	IC ₅₀ для LpxC <i>E. coli</i>	Соединение №	IC ₅₀ для LpxC <i>E. coli</i>
7	A	171	A
14	B	172	A
17	A	173	B
19	D	174	B
20	A	177	B
23	B	191	A
38	A	192	B
43	B	193	A
44	B	194	B
54	B	199	B
56	B	200	D
57	B	201	B
60	B	202	B
61	C	203	D
62	D	205	D
63	D	206	D
64	B	208	C
65	A	209	B
68	B	210	B
71	B	211	B
101	B	212	D
130	A	240	A
135	D	241	B
138	B	242	B
139	A	287	B
141	A	288	B
145	D	289	A
148	B	296	B
149	D	297	B
169	A	298	D
		299	A

Примечание: данные IC₅₀ представлены в рамках следующих диапазонов:

A: ≥ 10 нМ C: от >50 нМ до ≥ 100 нМ,

B: от >10 нМ до ≥ 50 нМ D: от >100 нМ до 1 мкМ.

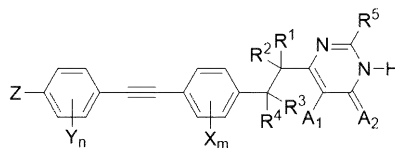
III. Приготовление фармацевтических лекарственных форм.

Пример. Капсула для перорального приема.

Активный ингредиент представляет собой соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. Капсулу для перорального введения получают посредством смешивания 1-1000 мг активного ингредиента с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесью включают в лекарственную единицу для перорального приема, такую как твердая желатиновая капсула, которая является подходящей для перорального введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся структурой формулы (II)



Формула (II)

где n представляет собой 0 или 1;

m представляет собой 0 или 1;

A₁ представляет собой OH;

A₂ представляет собой O;

R¹ и R² представляют собой H;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

R⁵ представляет собой H;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, -N(R¹³)₂ или -OR¹³;

Z представляет собой -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C₁-C₂алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, -CN, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂N(R¹³)₂ или -N(R¹⁴)-SO₂R¹³;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или

два R¹¹ на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл;

каждый R¹² независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

каждый R¹³ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероциклилалкил; или

два R¹³ на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл;

каждый R¹⁴ независимо представляет собой H, незамещенный алкил или незамещенный гетероцикл;

где каждый циано представляет собой -CN;

каждый нитро представляет собой -NO₂;

алкил независимо представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей и содержащий от одного до пятнадцати атомов углерода;

каждый алкенил независимо представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, имеющий от двух до двенадцати атомов углерода;

каждый алкинил независимо представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, содержащий по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, имеющий от двух до двенадцати атомов углерода;

каждый арил независимо представляет собой ароматическую моноциклическую или полициклическую углеводородную систему колец, содержащую только водород и от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по крайней мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным;

каждый аралкил независимо представляет собой радикал формулы $-(C_1-C_{12}\text{алкилен})\text{арил}$; каждый карбоциклил независимо представляет собой стабильный неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода; каждый карбоциклилалкил независимо представляет собой радикал формулы $-(C_1-C_{12}\text{алкилен})\text{карбоциклил}$;

каждый галоген независимо представляет собой $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$ или $-\text{I}$;

каждый фторалкил независимо представляет собой алкильный радикал, замещенный одним или несколькими фторрадикалами;

каждый гетероциклил независимо представляет собой стабильный 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, содержащий от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый N-гетероциклил независимо представляет собой гетероциклильный радикал, содержащий по меньшей мере один азот, и где точка присоединения гетероциклильного радикала к остальной части молекулы проходит через атом азота в гетероциклильном радикале;

каждый гетероциклилалкил независимо представляет собой радикал формулы $-(C_1-C_{12}\text{алкилен})\text{гетероциклил}$;

каждый гетероарил независимо представляет собой радикал, полученный из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, галогена, фторалкила, циано, карбоциклила, гетероциклила, $R^b\text{-OR}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-R}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-OR}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$, $-R^b\text{-N(R}^a)_2$, $-R^b\text{-C(O)R}^a$, $-R^b\text{-C(O)OR}^a$, $-R^b\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $-R^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $-R^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-R^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $-R^b\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (где t означает 1 или 2), $-R^b\text{-S(O)}_t\text{R}^a$ (где t означает 1 или 2), $-R^b\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (где t означает 1 или 2) и $-R^b\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (где t означает 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), фторалкил или циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый гетероарилалкил независимо представляет собой радикал формулы $-(C_1-C_{12}\text{алкилен})\text{гетероарил}$ и

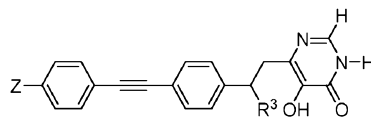
термин "необязательно замещенный", если он не определен конкретно, означает, что указанная группа замещена одной или двумя дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCF}_3$.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый X и Y независимо представляют собой H, F или Cl и

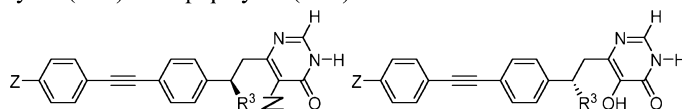
R^4 представляет собой H.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение характеризуется структурой формулы (IV)



Формула (IV).

4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы (IVa) или формулы (IVb)



Формула (IVa)

Формула (IVb)

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})\text{-CO}_2R^{11}$, обяза-

тельно замещенный (C₀-C₄алкилен)CON(R₁₁)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂ или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R₁₁.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹¹ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарилалкил; или две группы R¹¹, соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11} независимо является незамещенным или замещен галогеном, -CN, $-R^b-OR^a$, $-R^b-C(O)R^a$ или $-R^b-S(O)_tR^a$; причем t представляет собой 1 или 2; каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который обязательно замещен галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленный или разветвленный алкилен; или две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который обязательно замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который обязательно замещен галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или неразветвленный или разветвленный алкилен; и каждый R^{12} независимо представляет собой H или незамещенный алкил.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где G представляет собой необязательно замещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл.

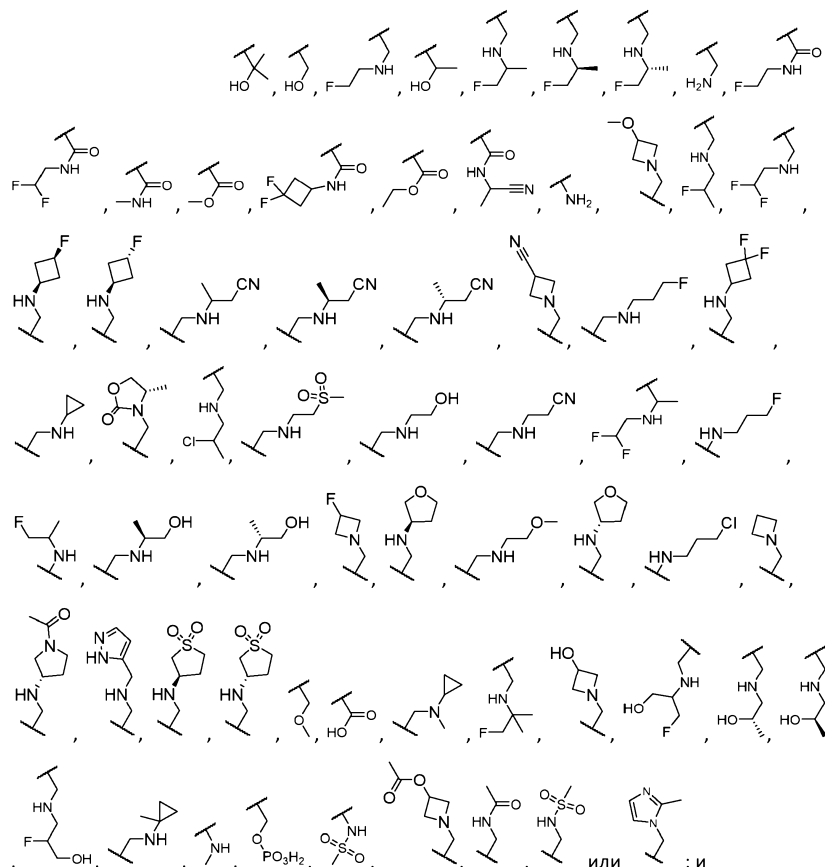
9. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль,

где n означает 0;

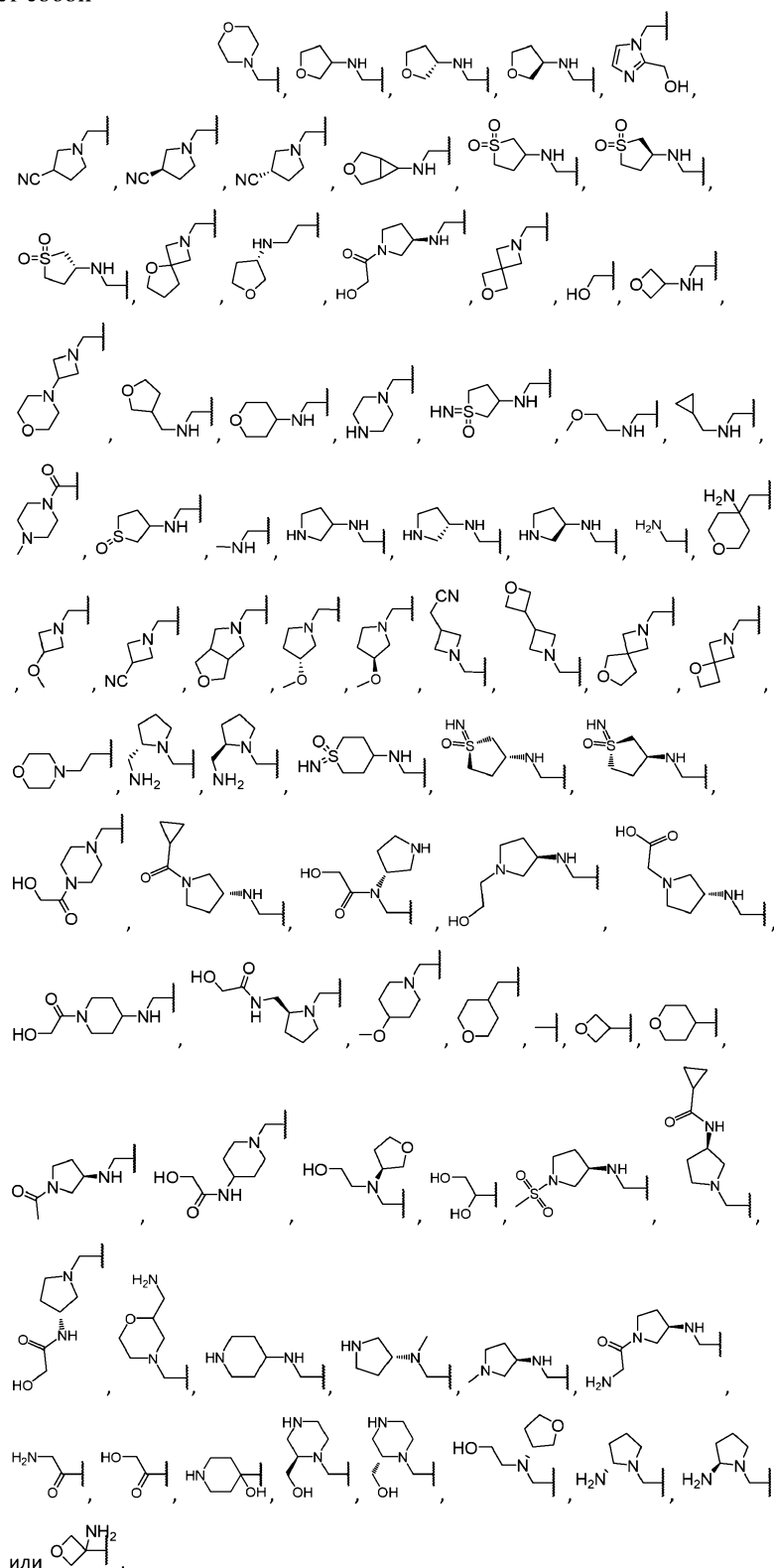
m означает 0;

R^4 представляет собой H ;

$\mathbb{R}^3$ представляет собой



Z представляет собой



10. Соединение, выбранное из

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-3-метил-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)бутил)пиримидин-4(3H)-она;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-она;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-она;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-она;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

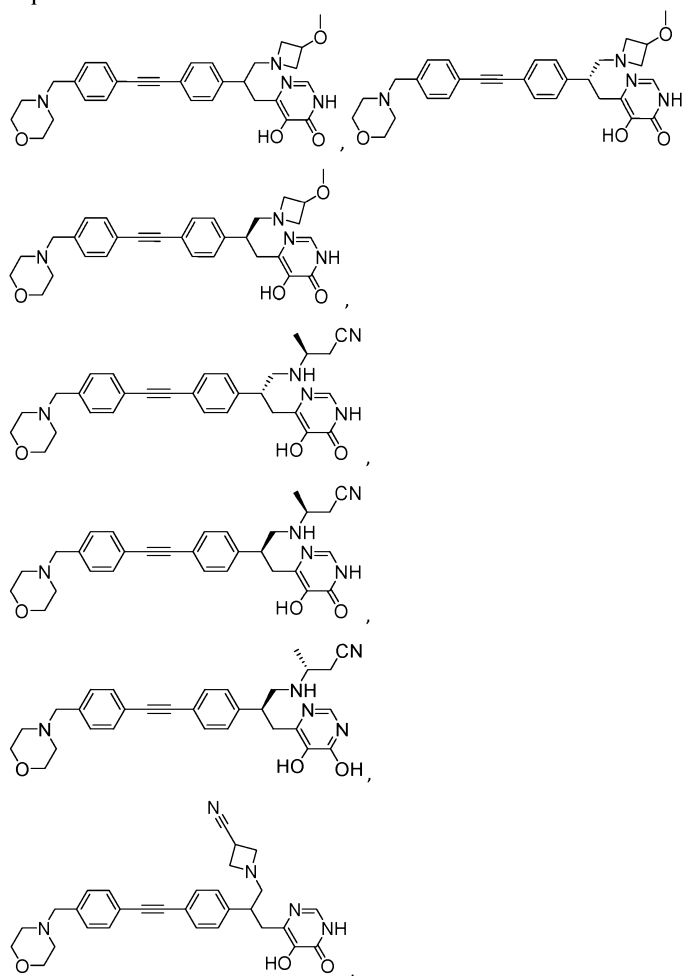
[illegible]

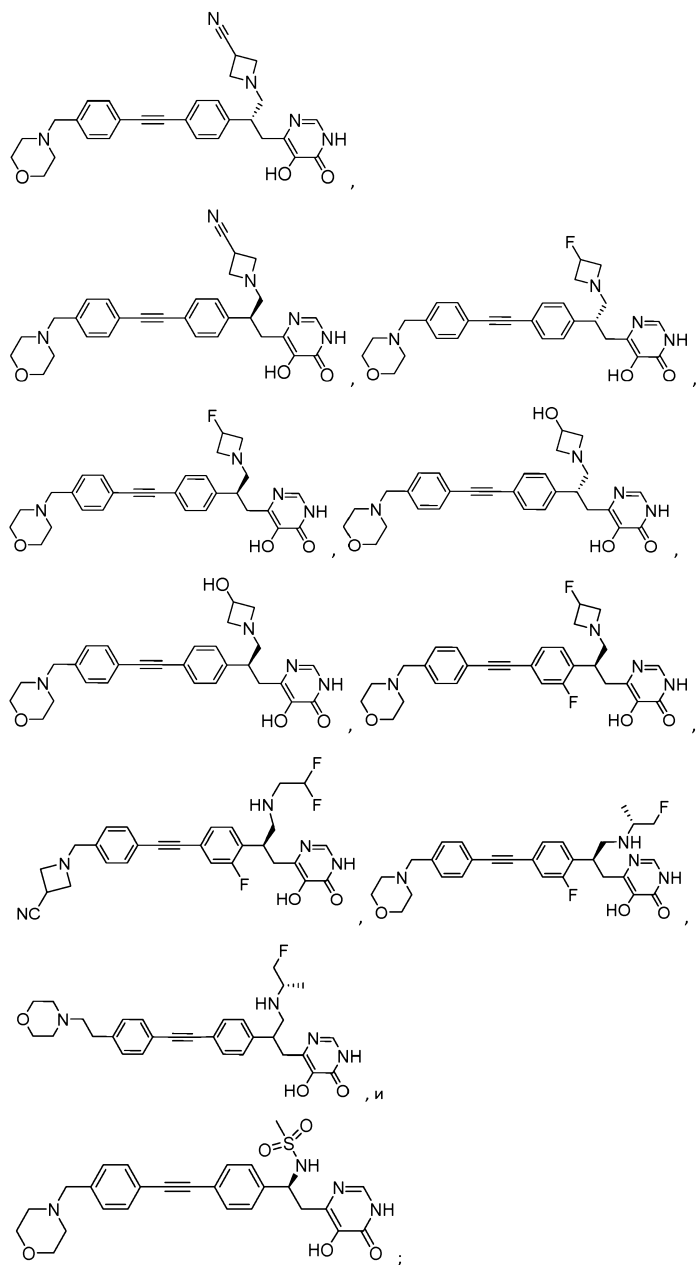
[illegible]

[illegible]

(S)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетата;
 (R)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетата;
 N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамида;
 (S)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамида;
 (R)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамида;
 N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамида;
 (S)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамида;
 (R)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамида;
 5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-она;
 (S)-5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-она и
 (R)-5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-она; или
 его фармацевтически приемлемая соль.

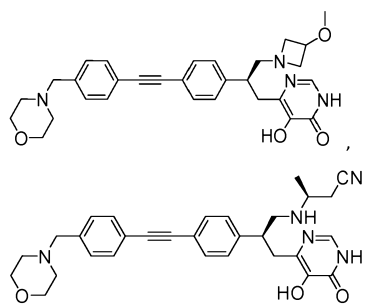
11. Соединение, выбранное из

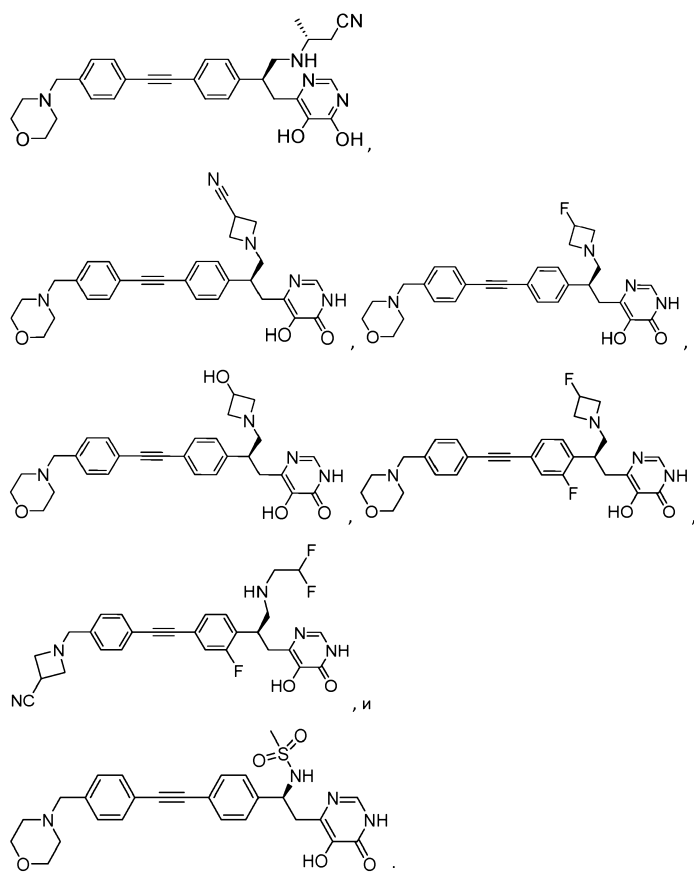




или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение, выбранное из





его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Применение соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом.

15. Применение по п.14, при котором инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей; или инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек.

