

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 029595

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.04.30

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690645

(22) Дата подачи заявки
2014.09.25

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1-(4-ПИРИМИДИНИЛ)-1Н-ПИРРОЛО[3,2-с]ПИРИДИНА В
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ NIK

(31) 13186139.5; 14176121.3

(56) WO-A1-2009158011

(32) 2013.09.26; 2014.07.08

US-A1-2012214762

(33) ЕР

WO-A2-2007058850

(43) 2016.08.31

WO-A1-2010042337

(86) РСТ/ЕР2014/070484

(87) WO 2015/044267 2015.04.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Хинд Джордж, Тисселли Патриция,
Кларк Дэвид Эдвард, Кулаговский
Януш Йозеф, Маклеод Калум, Мани
Самьюэль Эдвард, Панчал Терри
Аарон, Прайс Стефан Колин, Монтана
Джон Гари (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

029595
B1

(57) Изобретение относится к фармацевтическим средствам, применимым для терапии и/или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к ингибиторам NF-кБ-индуцирующей киназы (NIK, также известной как MAP3K14), применимым для лечения заболеваний, таких как рак, воспалительные нарушения, нарушения метаболизма и аутоиммунные нарушения. Изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, на способы получения таких соединений и композиций и на применение таких соединений или фармацевтических композиций для предупреждения или лечения заболеваний, таких как рак, воспалительные нарушения, нарушения метаболизма, в том числе ожирение и диабет, и аутоиммунные нарушения.

B1

029595

Область изобретения

Изобретение относится к фармацевтическим средствам, применимым для терапии и/или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к ингибиторам NF-кВ-индуцирующей киназы (NIK, также известной как MAP3K14), применимым для лечения заболеваний, таких как рак, воспалительные нарушения, нарушения метаболизма, в том числе ожирение и диабет, и аутоиммунные нарушения. Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, на способы получения таких соединений и композиций и на применение таких соединений или фармацевтических композиций для предупреждения или лечения заболеваний, таких как рак, воспалительные нарушения, нарушения метаболизма, в том числе ожирение и диабет, и аутоиммунные нарушения.

Предпосылки изобретения

Изобретение относится к фармацевтическим средствам, применимым для терапии и/или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к ингибиторам NF-кВ-индуцирующей киназы (NIK, также известной как MAP3K14), применимым для лечения заболеваний, таких как рак и воспалительные нарушения. Ядерный фактор каппа В (NF-кВ) представляет собой фактор транскрипции, регулирующий экспрессию различных генов, задействованных в иммунной реакции, пролиферации клеток, апоптозе и канцерогенезе. NF-кВ-зависимая активация транскрипции представляет собой сигнальный путь, четко контролируемый посредством последовательных явлений, в том числе фосфорилированием и разрушением белка. NIK представляет собой серин/треонин-киназу, которая регулирует путь активации NF-кВ. Существует два сигнальных пути NF-кВ, канонический и неканонический. NIK принимает участие в обоих, но было показано, что он является незаменимым для неканонического сигнального пути, где он фосфорилирует IKK α , приводя к частичному протеолизу p100; высвобождая p52, который затем гетеродимеризуется с RelB, транслоцируется в ядро и опосредует экспрессию генов. Неканонический путь активируется только с помощью небольшого числа лигандов, таких как CD40-лиганды, фактор активации В-клеток (BAFF), лиганды рецептора лимфотоксина-β и TNF-подобный слабый индуктор апоптоза (TWEAK), и было показано, что NIK необходим для активации пути с помощью данных лигандов. Вследствие его ключевой роли экспрессия NIK четко регулируется. При нормальных неиндуцированных условиях уровня белка NIK являются очень низкими, это связано с его взаимодействием с рядом факторов, ассоциированных с TNF-рецептором (TRAF), которые представляют собой убиквитин-лигазы и приводят к разрушению NIK. Полагают, что если неканонический путь стимулируется с помощью лигандов, активированные рецепторы теперь конкурируют за TRAF с диссоциацией TRAF-NIK-комплексов и, таким образом, повышением уровней NIK (Thi и Richmond, Cytokine Growth F.R. 2010, 21, 213-226).

Исследование показало, что блокирование сигнального пути NF-кВ в раковых клетках может быть причиной прекращения пролиферации клеток, причиной смерти клеток, и привести к большей чувствительности клеток к действию других противораковых средств. Роль NIK была показана в патогенезе как гемобластозов, так и солидных опухолей.

NF-кВ-путь является разрегулированным при множественной миеломе вследствие ряда различных генетических аномалий, которые приводят к вовлечению канонического и неканонического путей (Annuziata et al. Cancer Cell 2007, 12, 115-130; Keats et al. ibid 2007, 12, 131-144; Demchenko et al. Blood 2010, 115, 3541-3552). Образцы, взятые у пациентов с миеломой, часто характеризуются повышенными уровнями активности NIK. Это может быть связано с амплификацией хромосом, транслокациями (что приводит к потере NIK-белками доменов связывания TRAF), мутациями (в домене связывания TRAF NIK) или потерей TRAF функциональных мутаций. Исследователи показали, что клеточные линии миеломы могут быть зависимыми от NIK в отношении пролиферации; при этом в данных линиях клеток, если активность NIK снижена с помощью либо shRNA, либо ингибирования соединениями, это приводит к сбою при передаче сигнала NF-кВ и индукции клеточной смерти (Annuziata 2007).

Подобным образом мутации в TRAF и повышенные уровни NIK также были установлены в образцах, взятых у пациентов с лимфомой Ходжкина (HL). И снова пролиферация клеточных линий, полученных от пациентов с HL, подвержена ингибированию функции NIK как посредством shRNA, так и посредством соединений (Ranuncolo et al. Blood First Edition Paper, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

Уровни NIK также увеличены в клетках, обуславливающих Т-клеточный лейкоз взрослых (ATL), и целенаправленное воздействие NIK посредством shRNA снижало рост ATL *in vivo* (Saitoh et al. Blood 2008, 111, 5118-5129).

Было показано, что API2-MALT1 слитый онкобелок, созданный путем рекуррентной транслокации t(11;18)(q21;q21) в лимфоме лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), индуцирует протеолитическое расщепление NF-кВ-индуцирующей киназы (NIK) при аргинине 325. Посредством расщепления NIK образуется С-концевой фрагмент NIK, который поддерживает киназную активность и является устойчивым к протеосомальному разрушению (вследствие потери TRAF-связывающего участка). Присутствие данного усеченного NIK приводит к конститутивной неканонической передаче сигнала NF-кВ, увеличенной адгезии В-клеток и устойчивости к апоптозу. Таким образом, ингибиторы NIK могут представлять собой новый подход в лечении рефрактерной t(11;18)-положительной MALT-лимфомы (Rose-

beck et al. Science 2011, 331, 468-472).

NIK аберрантно накапливается в клетках диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) вследствие конститутивной активации фактора активации В-клеток (BAFF) посредством взаимодействия с лигандом аутохтонного стимулятора В-лимфоцитов (BLyS). Накопление NIK в клеточных линиях DLBCL человека и образцах опухолей пациентов позволили предположить, что конститутивная активация NIK-киназы, вероятно, является ключевым механизмом передачи сигнала, задействованным при аномальной пролиферации клеток опухоли - лимфомы. Анализы роста показали, что использование shRNA для ингибирования экспрессии белка NIK-киназы в GCB- и ABC-подобных DLBCL-клетках снижало рост клеток лимфомы *in vitro*, подразумевая значительную роль NIK-индуцированной активации пути NF-κB в пролиферации DLBCL (Pham et al. Blood 2011, 117, 200-210).

Как упоминалось, роль NIK в пролиферации клеток опухоли не ограничивается гематологическими клетками, имеются отчеты, что уровни белка NIK стабилизированы в некоторых клеточных линиях рака поджелудочной железы и, как наблюдают в клетках крови, пролиферация данных клеточных линий, обуславливающих рак поджелудочной железы, подвержена лечению с помощью NIK siRNA (Nishina et al. Biochem. Biophys. Res. Co. 2009, 388, 96-101). Конститутивная активация NF-κB является преимущественно задействованной при пролиферации клеточных линий базальноподобного подтипа рака молочной железы, в том числе повышенных уровней белка NIK в конкретных линиях (Yamamoto et al. Cancer Sci. 2010, 101, 2391-2397). В меланомных опухолях анализ тканевых матриц экспрессии NIK показал, что было статистически значимое повышение экспрессии NIK по сравнению с доброкачественной тканью. Кроме того, были применены методики shRNA для разрушения NIK, при этом полученные в результате NIK-истощенные меланомные клеточные линии проявляли сниженную пролиферацию, повышенный апоптоз, замедленное развитие клеточного цикла и пониженный рост опухолей в мышевой модели ксенотрансплантата (Thu et al. Oncogene 2011, 1-13). Множество данных показали, что NF-κB зачастую конститутивно активируется в препаратах тканей немелкоклеточного рака легкого и клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого. Истощение NIK с помощью RNAi индуцировало апоптоз и влияло на эффективность независимого от прикрепления роста клеток NSCLC.

Кроме того, исследование показало, что NF-κB контролирует экспрессию множества генов, задействованных при воспалении, и оказалось, что передача сигнала NF-κB постоянно активна при многих воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, сепсис и другие. Таким образом, фармацевтические средства, способные к ингибированию NIK и, таким образом, снижению активности сигнального пути NF-κB, могут иметь терапевтическое преимущество для лечения заболеваний и нарушений, для которых наблюдают сверхактивацию передачи сигнала NF-κB.

Разрегулированная активность NF-κB ассоциирована с воспалением толстой кишки и раком, и было показано, что мыши с недостатком Nlrp12 были крайне подвержены колиту и колит-ассоциированному раку толстой кишки. В данном контексте работа показала, что NLRP12 действует в качестве отрицательного регулятора пути NF-κB посредством его взаимодействия и регуляции NIK и TRAF3 и в качестве контрольной точки критических путей, ассоциированных с воспалением, и ассоциированного с воспалением онкогенеза (Allen et al. Immunity 2012, 36, 742-754).

Фактор некроза опухоли (TNF)- α секрецируется в ответ на воспалительное воздействие при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и воспалительное заболевание кишечника. В серии экспериментов в эпителиальных клетках толстой кишки и фибробластах эмбриона мыши TNF- α опосредует как апоптоз, так и воспаление, активизируя каскад воспалительных реакций посредством неканонического пути активации NF-κB, приводя к повышенным уровням ядерных RelB и p52. TNF- α индуцировал убиквитинирование TRAF, которые взаимодействуют с NIK, приводя к повышенным уровням фосфо-NIK (Bhattacharyya et al. J. Biol. Chem. 2011, 285, 39511-39522).

Воспалительные реакции являются ключевым компонентом хронического обструктивного заболевания легких (COPD) как такового, при этом было показано, что NIK играет ключевую роль в обострении заболевания, следующего за инфицированием грамотрицательной бактерией нетипируемого *Nemophilus influenza* (Shuto et al. PNAS 2001, 98, 8774-8779). Подобным образом сигаретный дым (CS) содержит многочисленные реакционноспособные частицы кислорода/азота, реакционноспособные альдегиды и хиноны, которые считаются одними из наиболее важных причин патогенеза хронических воспалительных заболеваний легких, таких как COPD и рак легкого. Повышенные уровни NIK и p-IKK α были обнаружены в периферических отделах легких курильщиков и пациентов с COPD. Кроме того, было показано что эндогенный NIK рекрутируется к сайтам промоторов провоспалительных генов для индукции посттрансляционной модификации гистонов, модифицируя таким образом профили экспрессии генов в ответ на CS или TNF α (Chung et al. 2011). Применили скрининг shRNA в *in vitro* модели окислительного стресса, индуцировавшего клеточную смерть (в качестве модели COPD), для детального исследования геномной библиотеки siRNA человека, поддающейся воздействию лекарственных средств, с целью идентификации генов, которые модулируют клеточную реакцию на стресс. NIK был одним из генов, идентифицированных при данном скрининге в качестве потенциальной новой терапевтической мишени для

модуляции эпителиального апоптоза при хронических заболеваниях легких (Wixted et al. Toxicol. In Vitro 2010, 24, 310-318).

Индивидуумы с диабетом могут страдать от ряда дополнительных проявлений, ассоциированных с воспалением. Одно такое осложнение представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, и было показано, что наблюдают повышенные уровни p-NIK, p-IKK- α/β и p-I κ B- α в тканях аорты, пораженных диабетом (Bitar et al. Life Sci. 2010, 86, 844-853). Подобным образом было показано, что NIK регулирует провоспалительные реакции проксимальных тубулярных эпителиальных клеток почек посредством механизмов, действующих TRAF3. Данный факт предполагает роль неканонического пути активации NF- κ B при модуляции индуцированным диабетом воспаления в тубулярном эпителии почек (Zhao et al. Exp. Diabetes Res. 2011, 1-9). Такая же группа показала, что NIK играет решающую роль в неканоническом пути активации NF- κ B, индуцирующем резистентность к инсулину в скелетных мышцах *in vitro*, предполагая, что NIK может быть важной терапевтической мишенью для лечения резистентности к инсулину, ассоциированной с воспалением при ожирении и диабете 2-го типа (Choudhary et al. Endocrinology 2011, 152, 3622-3627).

NF- κ B представляет собой важный компонент как аутоиммунитета, так и разрушения кости при ревматоидном артрите (RA). Мыши, характеризующиеся недостаточностью функциональной NIK, не имеют периферических лимфатических узлов, поврежденных В- и Т-клеток и поврежденного активатора рецептора NF- κ B лиганд-стимулированного остеокластогенеза. Ауа и др. (J. Clin. Invest. 2005, 115, 1848-1854) исследовали роль NIK в мышиных моделях воспалительного артрита с использованием мышей Nik $^{+/-}$. Модель артрита с переливанием сыворотки была задействована с помощью преформированных антител, и требовалась только система интактных нейтрофилов и система комплемента у реципиентов. Наряду с тем, что мыши Nik $^{+/-}$ характеризовались воспалением, эквивалентным таковому у контролей Nik $^{+/+}$, они показали значительно меньший уровень вокругсуставного остеокластогенеза и меньший уровень эрозии кости. В противоположность этому, мыши Nik $^{+/-}$ были полностью устойчивы к антиген-индуцированному артриту (AIA), для чего необходима презентация интактного антигена и действие лимфоцитов, но не лимфатических узлов. Кроме того, переливание спленоцитов Nik $^{+/+}$ или Т-клеток мышам Rag2 $^{-/-}$ обеспечивало чувствительность к AIA, при этом переливание клеток Nik $^{+/-}$ нет. Мыши Nik $^{+/-}$ также были устойчивы к генетической, спонтанной форме артрита, полученной у мышей, экспрессирующих как Т-клеточный receptor KRN, так и H-2g7. Такая же группа использовала трансгенных мышей с экспресссией OC-линейкой NIK с недостаточностью своего домена связывания TRAF3 (NT3) для демонстрации того, что конститутивная активация NIK приводит к увеличенному уровню остеокластогенеза и резорбции кости как в базальных условиях, так и в ответ на воспалительное воздействие (Yang et al. PLoS One 2010, 5, 1-9, e15383). Таким образом, данная группа сделала заключение о том, что NIK является важным в иммунных и разрушающих кость компонентах воспалительного артрита и представляет собой возможную терапевтическую мишень для данных заболеваний.

Также было высказано предположение, что регулирование уровней NIK в Т-клетках может иметь терапевтическое значение. Снижение активности NIK в Т-клетках может значительно ослабить аутоиммунный и аллоиммунный ответы, подобно GVHD (реакция "трансплантат против хозяина") и отторжению трансплантата, без нанесения настолько сильного вреда иммунной системе, насколько наносят ингибиторы канонической активации NF- κ B.

В WO 2010/042337 описываются новые 6-азаиндол-аминопиридиновые производные, характеризующиеся NIK-ингибиторной активностью.

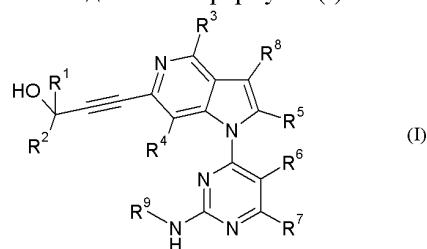
В WO 2009/158011 описаны алкинильные спирты в качестве ингибиторов киназ.

В US 2012/214762 описаны соединения на основе 6,5-гетероциклического пропаргилового спирта в качестве ингибиторов NIK.

В WO 2007/058850 описаны некоторые имидазопиридины и их применение в лечении рака.

Описание изобретения

Изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



и их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R² выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C₃₋₆циклоалкила и Het¹;

Нет¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и С₁₋₄алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃₋₆циклоалкил;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; С₁₋₆алкила и С₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, -ОН, С₁₋₄алкокси и NR^{3a}R^{3b};

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁₋₄алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; С₁₋₄алкила и С₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; С₁₋₆алкила; С₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; циано; С₁₋₆алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NR^{5a}R^{5b}, -ОН, -ОС₁₋₄алкила и Het²; и -С(=О)-NR^{5c}R^{5d};

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁₋₄алкила; каждый из R^{5c} и R^{5d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; С₁₋₆алкила, необязательно замещенного Het³; и С₂₋₆алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из -NR^{5x}R^{5y}, -ОН и -ОС₁₋₄алкила;

каждый из R^{5x} и R^{5y} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁₋₄алкила;

Het² представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, С₁₋₄алкила и С₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het³ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, С₁₋₄алкила и С₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^{5e} и R^{5d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу Het⁴; где Het⁴ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пирролидинила, азетидинила, пиперазинила и морфолинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и С₁₋₄алкила, замещенного одним -ОН;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; С₁₋₆алкила; С₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; С₁₋₆алкила, замещенного одним -ОН; -С₁₋₆алкоксиС₁₋₄алкила; -С₁₋₆алкил-С(=О)-NR^{6a}R^{6b}, -ОС₁₋₆алкила; -ОС₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; -ОС₁₋₆алкила, замещенного одним заместителем Het⁵; -ОС₂₋₆алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NR^{6c}R^{6d}, -ОН и -ОС₁₋₄алкила; и -С(=О)-NR^{6a}R^{6b};

каждый из R^{6a}, R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из водорода и С₁₋₄алкила; и

R^{6b} выбран из водорода, С₁₋₄алкила, С₂₋₄алкоксиС₁₋₄алкила и С₂₋₄алкилNR^{6x}R^{6y}; или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним С₁₋₄алкилом или С₁₋₄алкилом, замещенным одним или несколькими фтор-заместителями;

R^{6x} представляет собой водород или С₁₋₄алкил, а R^{6y} представляет собой С₁₋₄алкил;

Het⁵ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, С₁₋₄алкила и С₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, -ОС₁₋₄алкила, -NHC(O)C₁₋₄алкила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, фтора, циано, -NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)R^{8d}, -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)OR^{8e}, -NR^{8c}S(=O)NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d}, -OR^{8f}, -OC(=O)NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -S(O)₂R^{8d}, -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}, С₁₋₆алкила и С₂₋₆алкенила; где С₁₋₆алкил и С₂₋₆алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, -NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)R^{8d}, -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)OR^{8e}, -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d}, -OR^{8f}, -OC(=O)NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -S(O)₂R^{8d}, -S(O)₂NR^{8a}R^{8b} и Het⁷;

каждый из R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; С₁₋₆алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из Het⁸; С₃₋₆циклоалкила; и

C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

R^{8d} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила и Het^8 ; и C_{3-6} циклоалкила;

R^{8e} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из Het^8 , C_{3-6} циклоалкила; и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8x} и R^{8y} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^7 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^8 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперазинила, морфолинила, пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного препарата и к соединению формулы (I), к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или в предупреждении рака, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений и нарушений метаболизма, таких как диабет и ожирение.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы (I), к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или в предупреждении гемобластоза или солидной опухоли.

В конкретном варианте осуществления указанного гемобластоза выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, Т-клеточного лейкоза, лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек, диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы из клеток мантийной зоны. В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы, меланомы и немелкоклеточного рака легкого.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с дополнительным фармацевтическим средством для применения в лечении или в предупреждении рака, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений и нарушений метаболизма, таких как диабет и ожирение.

Дополнительно, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, предусматривающему, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно перемешивают с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное фармацевтическое средство, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или в предупреждении рака, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений и нарушений метаболизма, таких как диабет и ожирение.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания, обусловленного пролиферацией клеток, у теплокровного животного, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции или комбинации, определенных в данном документе.

Подробное описание изобретения

Термины "галогено" или "галоген", применяемые в данном документе, означают фтор, хлор, бром и йод.

Приставка " C_{x-y} " (где x и y представляют собой целые числа), применяемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C_{1-6} -алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C_{3-6} -циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода, C_{1-4} -алкокси-группа содержит от 1 до 4 атомов углерода и т.д.

Термин " C_{1-4} -алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

Термин " C_{1-6} -алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как группы, определенные для C_{1-4} -алкила, и н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и т.п.

Термин " C_{2-6} -алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, такой как этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и т.п.

Термин " C_{2-6} -алкенил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает ненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 6 атомов углерода и двойную связь в любом положении, такую как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метил-этенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.п.

Термин " C_{1-6} -алкокси" или " C_{1-6} -алкилокси" в качестве группы или части группы относится к радикалу, характеризующемуся формулой $-OR^b$, где R^b представляет собой C_{1-6} -алкил. Неограничивающие примеры подходящих алкилокси включают метилокси, этилокси, пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси, трет-бутилокси, пентилокси и гексилокси.

Термин " C_{1-4} -алкокси" или " C_{1-4} -алкилокси" в качестве группы или части группы относится к радикалу, характеризующемуся формулой $-OR^c$, где R^c представляет собой C_{1-4} -алкил. Неограничивающие примеры подходящего C_{1-4} -алкилокси включают метилокси (также метокси), этилокси (также этокси), пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси и трет-бутилокси.

Термин " C_{2-4} -алкилокси" в качестве группы или части группы относится к радикалу, характеризующемуся формулой $-OR^d$, где R^d представляет собой C_{2-4} -алкил. Неограничивающие примеры подходящего C_{2-4} -алкилокси включают этилокси (также этокси), пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси и трет-бутилокси.

Термин " C_{3-6} -циклоалкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает циклические насыщенные углеводородные радикалы, содержащие от 3 до 6 атомов углерода, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению химически стабильных соединений. "Стабильное соединение" предназначено для обозначения соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и составление в терапевтическое средство.

Термин C_{1-6} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, относится к C_{1-6} -алкильной группе, определенной в данном документе, где один или более чем один атом водорода замещен другой группой. Следовательно, термин включает монозамещенный C_{1-6} -алкил и также полизамещенный C_{1-6} -алкил. Может быть один, два, три или более атомов водорода, замещенных заместителем, таким образом, полностью или частично замещенный C_{1-6} -алкил может содержать один, два, три или более заместителей. Примеры таких групп, где заместитель представляет собой, например, фтор, включают фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, трифторметил и т.п.

Как правило, во всех случаях использования в настоящем изобретении термин "замещенный" означает, если иное не указано или четко не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности от 1 до 4 атомов водорода, предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода, более предпочтительно 1 атом водорода на атоме или радикале, обозначенном выражением с использованием "замещенный", замещаются выбранным из указанной группы, при условии, что не превышается нормальная валентность и что замещение дает химически стабильное соединение, т.е. соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и составление в терапевтическое средство.

Термин "необязательно замещенный", например, как применяется в "необязательно замещенный C_{1-6} -алкил или C_{2-6} -алкенил", означает, если иное не указано или четко не следует из контекста, что группа является незамещенной или замещенной одним или несколькими, например, 1, 2 или 3, заместителями.

В конкретном варианте осуществления выражение " C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный Het³" ограничено выражением " C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним Het³".

$C(O)$ или $C(=O)$ означает карбонильный фрагмент.

$S(O)_2$ или SO_2 означает сульфонильный фрагмент.

Заместители, охватываемые терминами "Het^x", "гетероциклик" или "гетероарил", могут быть при-

соединены к остатку молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце или гетероатома, при необходимости, если не указано иное.

Специалисту будет понятно, что группа " $C_{2-4}\text{алкилокси}C_{1-4}\text{алкил}$ ", которая присутствует, например, в определении R^{6b} , присоединена к остатку молекулы формулы (I) посредством $C_{2-4}\text{алкила}$: т.е. $-C_{2-4}\text{алкилокси}C_{1-4}\text{алкил}$. Подобным образом $C_{2-4}\text{алкил}NR^{6x}R^{6y}$, которая присутствует, например, в определении R^{6b} , присоединена к остатку молекулы формулы (I) посредством $C_{2-4}\text{алкила}$: т.е. $-C_{2-4}\text{алкил}NR^{6x}R^{6y}$.

Во всех случаях, когда заместители представлены химической структурой, "——" означает связь для присоединения к остатку молекулы формулы (I).

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составной части, каждая определяется независимо.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой формуле (например, формуле(I)), каждая определяется независимо.

Термин "субъект", применяемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно млекопитающему (например, кошке, собаке, примату или человеку), более предпочтительно человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", применяемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский эффект в системе тканей у животного или человека, желаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, что включает облегчение или нивелирование симптомов заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют.

Термин "композиция" предназначен для охвата продукта, содержащего определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любого продукта, который получают прямо или опосредованно в результате комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Термин "лечениe", применяемый в настоящем документе, предназначен для обозначения всех способов, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение развития заболевания, но необязательно означает полное устранение всех симптомов.

Подразумевается, что термин "соединения по настоящему изобретению", применяемый в данном документе, включает соединения формулы (I), а также их соли и сольваты.

Как применяется в данном документе, любая химическая формула со связями, показанными только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или нескольких атомов, подразумевает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в настоящем документе подразумевается, что термин "соединение(я) формулы (I)" включает его стереоизомеры и его таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в настоящем документе применяются взаимозаменяющими.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры являются стереоизомерами, которые представляют собой несовпадающие зеркальные отражения друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют конкретную пространственную конфигурацию, образованную в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи, в связи со значительным стерическим несоответствием. Все атропизомерные формы соединений формулы (I) предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные отражения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут быть в E- или Z-конфигурации.

Заместители в бивалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут быть в цис- или транс-конфигурации.

Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, в случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

Значения всех данных терминов, т.е. энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация по асимметрическому атому указана с помощью либо R, либо S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсо-

лютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

При определении конкретного стереоизомера это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит другие стереоизомеры, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% таковых. Таким образом, если соединение формулы (I) указывают, например, как (R), это означает, что соединение практически не содержит изомер (S); если соединение формулы (I) указывают, например, как E, это означает, что соединение практически не содержит Z-изомер; если соединение формулы (I) указывают, например, как цис-, это означает, что соединение практически не содержит транс-изомер.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в своей таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны выше-приведенной формулой (I), включены в объем настоящего изобретения.

Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C_{3-6} циклоалкила и Het^1 ;

Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} аллокси, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C_{1-4} алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, -OH, C_{1-4} аллокси и $NR^{3a}R^{3b}$,

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; циано; C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NR^{5a}R^{5b}$, -OH, $-OC_{1-4}$ алкила и Het^2 ; и $-C(=O)-NR^{5c}R^{5d}$;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; каждый из R^{5c} и R^{5d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного Het^3 ; и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{5x}R^{5y}$, -OH и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{5x} и R^{5y} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^2 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^{5c} и R^{5d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу Het^4 ; где Het^4 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пирролидинила, азетидинила, пиперазинила и морфолинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C_{1-4} алкила, замещенного одним -OH;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C_{1-6} алкила, замещенного одним -OH; $-C_{1-6}$ алкилокси C_{1-4} алкила; $-C_{1-6}$ алкил-С $(=O)-NR^{6a}R^{6b}$; $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним заместителем Het^5 ; $-OC_{2-6}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NR^{6c}R^{6d}$, -OH и $-OC_{1-4}$ алкила; и $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$;

каждый из R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{6b} выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкилокси C_{1-4} алкила и C_{2-4} алкил $NR^{6x}R^{6y}$, или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним C_{1-4} -алкилом или C_{1-4} -алкилом, замещенным одним или несколькими фтор-заместителями;

R^{6x} представляет собой водород или C_{1-4} -алкил, а R^{6y} представляет собой C_{1-4} -алкил;

Het^5 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, $-OC_{1-4}$ -алкила, $-NHC_{1-4}$ -алкила и $-NHC(O)C_{1-4}$ -алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)R^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$, C_{1-6} -алкила и C_{2-6} -алкенила; где C_{1-6} -алкил и C_{2-6} -алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)R^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$ и Het^7 ;

каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} -алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из Het^8 ; C_{3-6} -циклоалкила и C_{2-6} -алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ -алкила;

R^{8d} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ -алкила и Het^8 ; и C_{3-6} -циклоалкила;

R^{8e} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из Het^8 , C_{3-6} -циклоалкила; и C_{2-6} -алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ -алкила;

каждый из R^{8x} и R^{8y} независимо выбран из водорода и C_{1-4} -алкила;

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^7 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^8 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперазинила, морфолинила, пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} -алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила; C_{3-6} -циклоалкила и Het^1 ;

Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C_{1-4} -алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} -алкила; C_{1-6} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} -алкила, замещенного одним $-OH$;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-OR^{8f}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ и Het⁷;

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

Het⁶ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пiperазинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het⁷ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пiperазинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила и Het¹;

Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила и изотиазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C_{1-4} алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним $-OH$;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-OR^{8f}$, каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

Het⁶ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пiperазинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C_{3-6} циклоалкила и Het¹;

Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C_{1-4} алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, $-OH$, C_{1-4} алкокси и $NR^{3a}R^{3b}$;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного од-

ним или несколькими фтор-заместителями;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; циано; C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NR^{5a}R^{5b}$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила и Het^2 ; и $-C(=O)-NR^{5c}R^{5d}$,

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; каждый из R^{5c} и R^{5d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного Het^3 ; и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{5x}R^{5y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{5x} и R^{5y} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^2 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^{5c} и R^{5d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу Het^4 ; где Het^4 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пирролидинила, азетидинила, пиперазинила и морфолинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OH$;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C_{1-6} алкила, замещенного одним $-OH$; $-C_{1-6}$ алкилокси C_{1-4} алкила; $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$, $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним заместителем Het^5 ; $-OC_{2-6}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NR^{6c}R^{6d}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила; и $-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$,

каждый из R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{6b} выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкилокси C_{1-4} алкила и C_{2-4} алкил $NR^{6x}R^{6y}$; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним C_{1-4} алкилом или C_{1-4} алкилом, замещенным одним или несколькими фтор-заместителями;

R^{6x} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, а R^{6y} представляет собой C_{1-4} алкил;

Het^5 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, $-OC_{1-4}$ алкила, $-NHC_{1-4}$ алкила и $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)OR^{8f}$, $-NR^{8c}S(=O)R^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)R^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)OR^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$ и Het^7 ;

каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из Het^8 ; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

R^{8d} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила и Het^8 ; и C_{3-6} циклоалкила;

R^{8e} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из Het^8 ; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8x} и R^{8y} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het⁷ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, замещенного одним -OC₁₋₄алкилом, и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het⁸ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперазинила, морфолинила, пиперидинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и

R⁹ представляет собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R² выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями и Het¹;

Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄аллокси, C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C₁₋₄алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; в частности, Het¹ представляет собой тиазолил;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, -OH, C₁₋₄аллокси и NR^{3a}R^{3b};

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и циано;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C₁₋₆алкила, замещенного одним -OH; и -C₁₋₆алкилоксиC₁₋₄алкила;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, -OC₁₋₄алкила, -NHC₁₋₄алкила и -NHC(O)C₁₋₄алкила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, фтора, циано, -NR^{8a}R^{8b}, -OR^{8f}, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, -NR^{8a}R^{8b} и -OR^{8f};

каждый из R^{8a}, R^{8b}, и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C₁₋₆алкила; C₃₋₆циклоалкила;

Het⁶ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; в частности, Het⁶ представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями; и

R⁹ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настояще изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R² выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями и Het¹;

Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄аллокси, C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и

C_{1-4} алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; в частности, Het^1 представляет собой тиазолил;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано и C_{1-6} алкила;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-OR^{8f}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$ и $-OR^{8f}$;

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода;

C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила;

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила и тетрагидропиридила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; в частности, Het^6 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним или двумя C_{1-4} алкильными заместителями; и

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; в частности метил;

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил; в частности метил;

R^3 представляет собой водород;

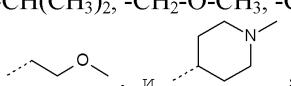
R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 представляет собой водород или фтор;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,



R^9 представляет собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила и Het^1 ;

Het^1 представляет собой изоксазолил, необязательно замещенный одним или двумя C_{1-4} алкильными заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 представляет собой водород или фтор;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и $-OR^{8f}$;

R^{8f} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

Het^6 выбран из группы, состоящей из пиперидинила, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила и Het^1 ;

Het^1 представляет собой изоксазолил, необязательно замещенный одним или двумя C_{1-4} алкильными

заместителями;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой водород;

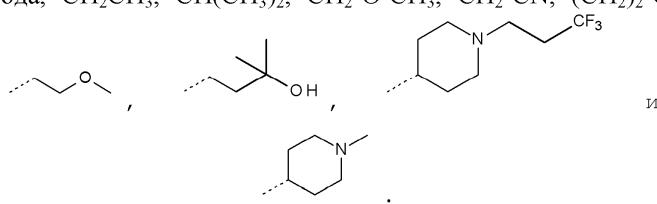
R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ представляет собой водород или фтор;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



R⁹ представляет собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила и Het¹;

Het¹ представляет собой изоксазолил, необязательно замещенный одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой водород;

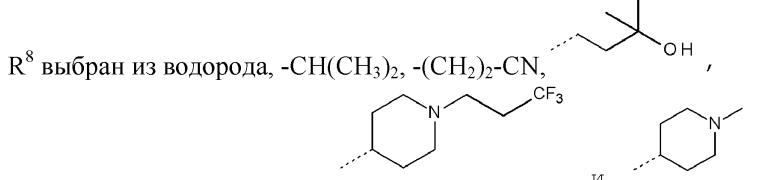
R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ представляет собой водород или фтор;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из водорода, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂-CN,



R⁹ представляет собой водород;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и Het¹;

Het¹ представляет собой тиазолил;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена и C₁₋₆алкила;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, циано, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и -OR^{8f},

каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

Het⁶ представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним C₁₋₄алкилом; и

R⁹ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила и Het¹;

Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила и изоксазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителя-

ми;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена и C₁₋₆алкила;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, циано, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и -OR^{8f};

каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

Het⁶ выбран из группы, состоящей из пиперидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R⁹ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таковым соединениям формулы (I) или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько, предпочтительно все, из следующих ограничений:

(a) R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и Het¹; или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

(b) Het¹ представляет собой тиазолил;

(c) R³ представляет собой водород;

(d) R⁴ представляет собой водород;

(e) R⁵ представляет собой водород;

(f) R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена и C₁₋₄алкила;

(g) R⁷ представляет собой водород;

(h) R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, циано, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и -OR^{8f};

(i) каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

(j) Het⁶ представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним C₁₋₄алкилом; в частности, Het⁶ представляет собой пиперидинил, замещенный одним C₁₋₄алкилом;

(k) R⁹ представляет собой водород или C₁₋₄алкил. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таковым соединениям формулы (I) или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько, предпочтительно все, из следующих ограничений:

(a) R¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила; C₃₋₆циклоалкила и Het¹;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

(b) Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила и изоксазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями;

(c) R³ представляет собой водород;

(d) R⁴ представляет собой водород;

(e) R⁵ представляет собой водород;

(f) R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена и C₁₋₆алкила;

(g) R⁷ представляет собой водород;

(h) R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, циано, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и -OR^{8f};

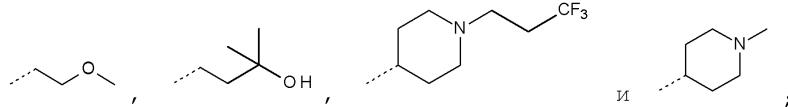
(i) каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

(j) Het⁶ выбран из группы, состоящей из пиперидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; в частности, Het⁶ представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

(k) R⁹ представляет собой водород или C₁₋₄алкил. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таковым соединениям формулы (I) или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько, предпочтительно

все, из следующих ограничений:

- (a) R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;
- R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила и Het¹;
- или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;
- (b) Het¹ представляет собой изоксазолил, необязательно замещенный одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями;
- (c) R³ представляет собой водород;
- (d) R⁴ представляет собой водород;
- (e) R⁵ представляет собой водород;
- (f) R⁶ представляет собой водород или фтор;
- (g) R⁷ представляет собой водород;
- (h) R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



- (i) R⁹ представляет собой водород.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R¹ представляет собой метил;

R² выбран из группы, состоящей из метила и тиазол-2-ила;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; Cl; F и метила;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, циано, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и -OR^{8f}; где C₂₋₆алкенил замещен циано;

каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

Het⁶ представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный одним C₁₋₄алкилом; и

R⁹ представляет собой водород или метил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₄алкила; C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C₁₋₄алкила, замещенного одним -OH; -C₁₋₄алкилоксиC₁₋₄алкила; -C₁₋₄алкил-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}, -OC₁₋₄алкила и -OC₂₋₄алкила, замещенного одним -OH или -OC₁₋₄алкилом; где

R^{6a} выбран из водорода и C₁₋₄алкила; и

R^{6b} выбран из водорода, C₁₋₄алкила и C₂₋₄алкилоксиC₁₋₄алкила; и

R⁷ представляет собой водород; или

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, -OC₁₋₄алкила, -NHC₁₋₄алкила, -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и Het¹; где

Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила и имидазолила; в частности, тиазолила;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкильную группу;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₄алкила;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, циано, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алке-

нила; где C_{1-6} -алкил и C_{2-6} -алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и $-OR^{8f}$, каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

Het^6 представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним C_{1-4} -алкилом;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} -алкил.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и Het^1 ; где

Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила и имидазолила; в частности, тиазолила;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкильную группу;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} -алкила;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , циано, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, C_{1-6} -алкила и C_{2-6} -алкенила; где C_{1-6} -алкил и C_{2-6} -алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и $-OR^{8f}$,

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из фтора, C_{1-4} -алкила, бензила, C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; в частности, Het^6 представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из фтора, C_{1-4} -алкила, бензила, C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} -алкил;

и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и тиазолила; в частности, метила и тиазолила; более конкретно, тиазолила.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^2 представляет собой метил.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила; C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; R^2 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-4} -алкила; C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C_{3-6} -циклоалкила и Het^1 .

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил; R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и Het^1 .

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и Het^1 ; или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил; R^2 представляет собой C_{1-4} -алкил; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил.

В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил; R^2 вы-

бран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C_{3-6} циклоалкила и Het^1 ;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и Het^1 ; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород; R^7 представляет собой водород.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Het^1 представляет собой тиазолил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и C_{1-4} алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и

Het^6 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним C_{1-4} алкилом.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Het^1 представляет собой тиазолил; и

Het^6 представляет собой пиперидинил, замещенный одним C_{1-4} алкилом.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Het^1 представляет собой тиазолил; и

Het^6 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним C_{1-4} алкилом.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^6 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^8 выбран из группы, состоящей из Het^6 , фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$ и Het^7 .

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; в частности метил;

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил; в частности метил;

R^3 представляет собой водород;
 R^4 представляет собой водород;
 R^5 представляет собой водород;
 R^6 представляет собой водород или фтор;
 R^7 представляет собой водород;
 R^9 представляет собой водород.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^6 представляет собой водород или фтор.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het⁶ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина, тетрагидропирина, пирролидина, тетрагидрофурина, азетидина и оксетана, каждый из которых присоединен к остатку молекулы посредством атома углерода, и где атом азота Het⁶ замещен одним заместителем, выбранным из фтора, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het⁶ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина, тетрагидропирина, пирролидина, тетрагидрофурина, азетидина и оксетана, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-OR^{8f}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-NR^{8a}R^{8b}$ и $-OR^{8f}$.

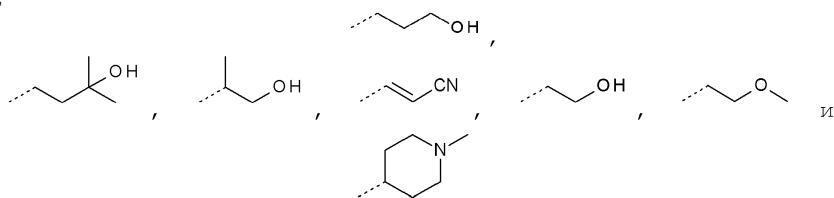
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het⁶, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими $-OR^{8f}$ -заместителями;

R^{8f} представляет собой C_{1-6} алкил;

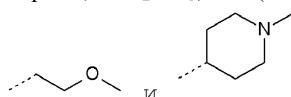
Het⁶ представляет собой 4-пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(CH_3)$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CN$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,

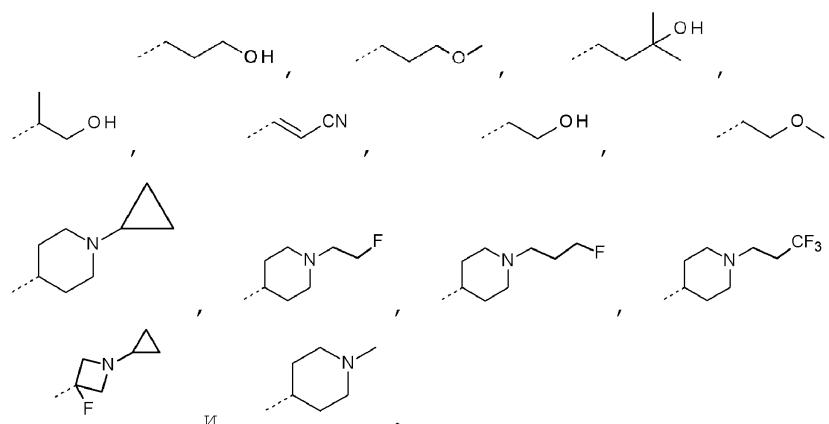


Более конкретно, R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,

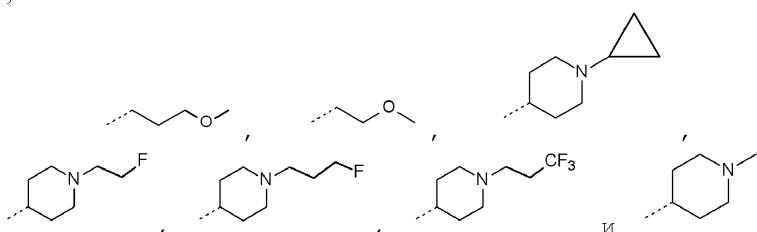


В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

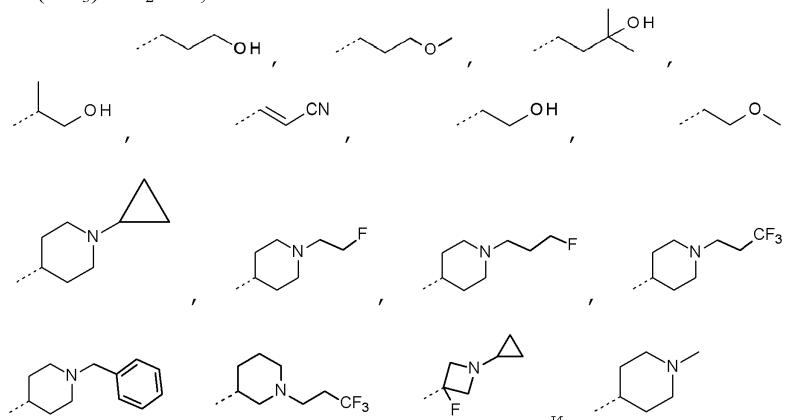
R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(CH_3)$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CN$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$, $-CH(CH_3)-CH_2-CN$,



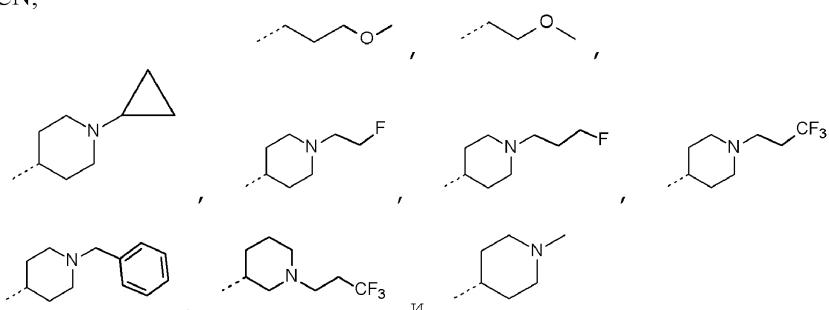
Более конкретно, R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂CN, -(CH₂)₂CN, -CH(CH₃)-CH₂CN,



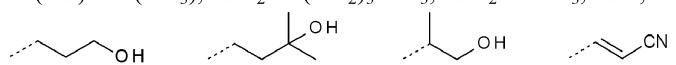
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂CN, -(CH₂)₂CN, -CH(CH₃)-CH₂CN,

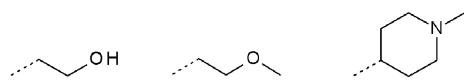


Более конкретно, R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂CN, -(CH₂)₂CN, -CH(CH₃)-CH₂CN,

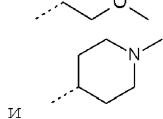


В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂CN, -(CH₂)₂CN,



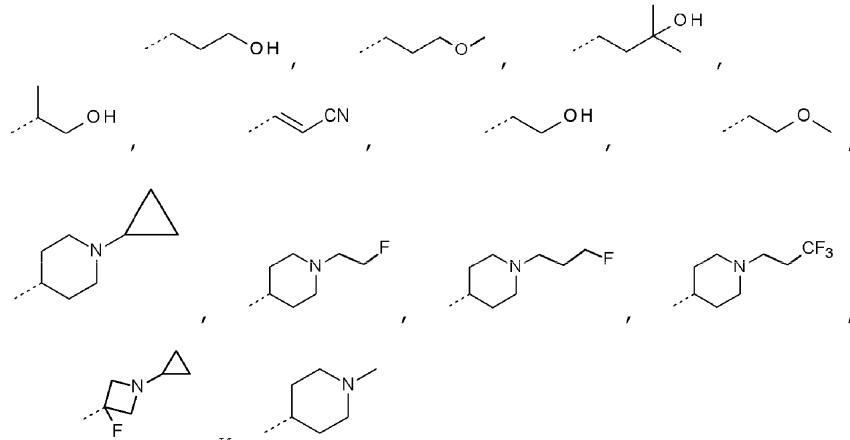


Более конкретно, R⁸ выбран из -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,

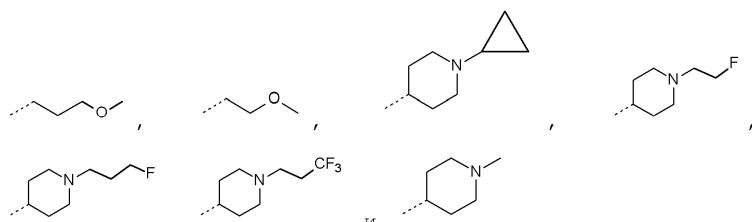


и

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

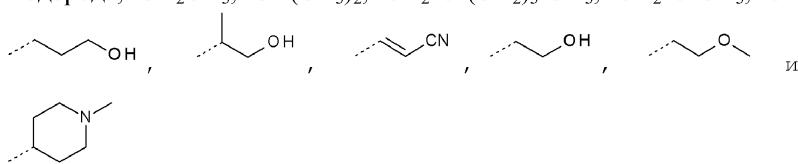


Более конкретно, R⁸ выбран из -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

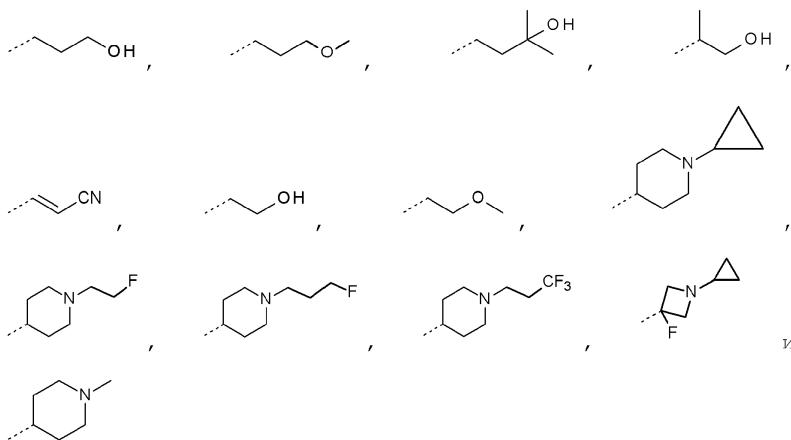


В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

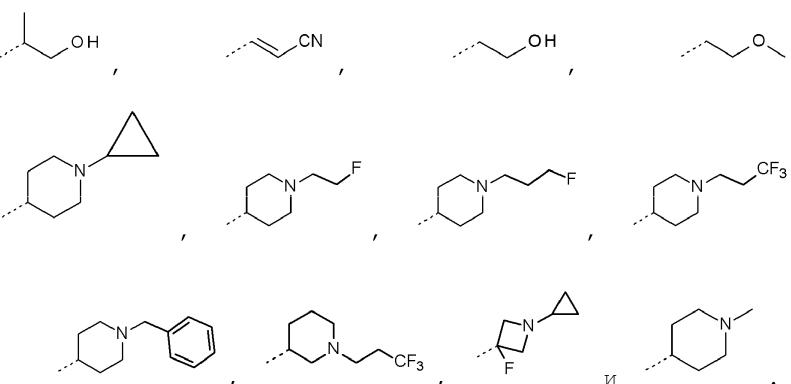
R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



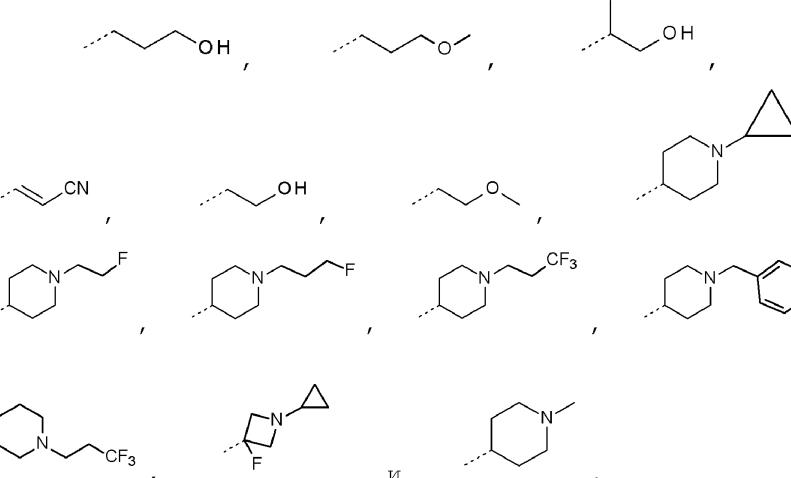
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,



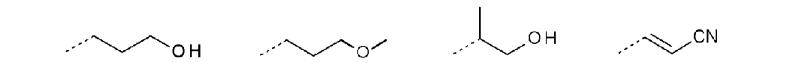
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

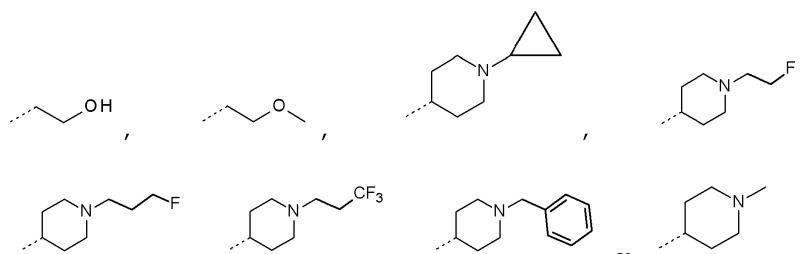


В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

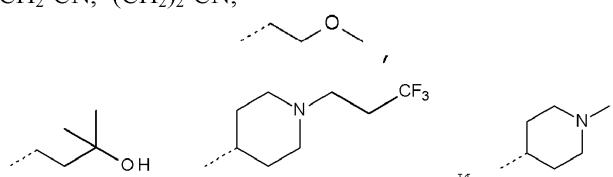


В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и фармацевтически приемлемым солям присоединения и их сольватам или какой-либо их подгруппе, как указано в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,





В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,



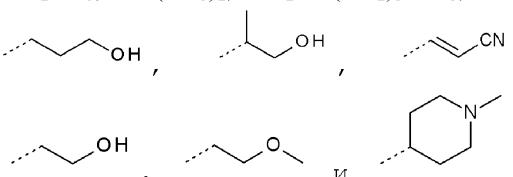
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой метил;

R^6 представляет собой водород или фтор;

R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,



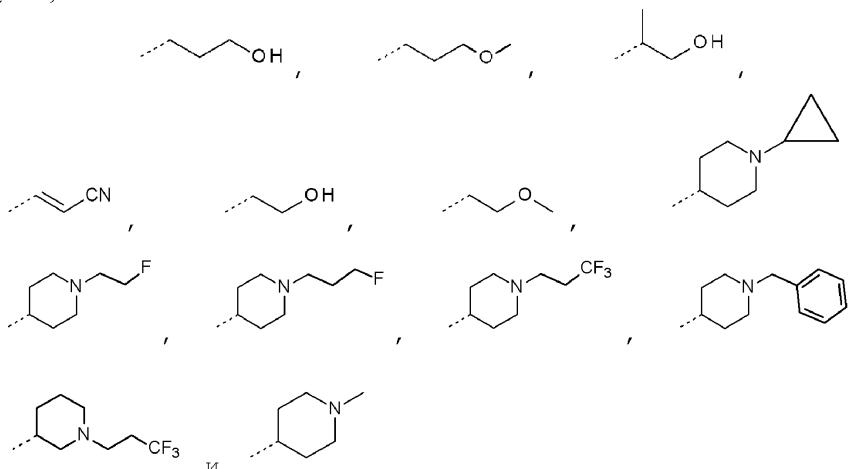
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой метил;

R^6 представляет собой водород или фтор;

R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$, $-CH(CH_3)-CH_2-CN$,



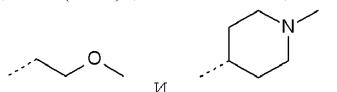
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой метил;

R^6 представляет собой водород или фтор;

R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,



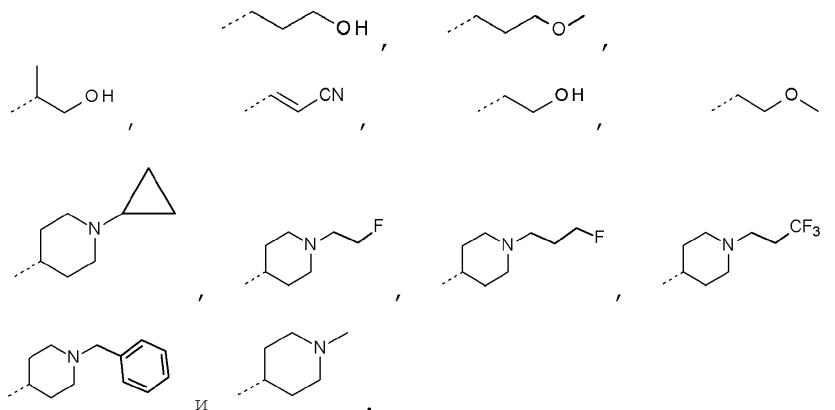
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой метил;

R^6 представляет собой водород или фтор;

R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,



В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 является отличным от водорода.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 является отличным от $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^9 представляет собой водород.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het^6 представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; в частности, Het^6 представляет собой 4-пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где



Het^6 представляет собой

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Het^1 представляет собой тиазолил; и



Het^6 представляет собой

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиридинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

В варианте осуществления настояще изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Het^6 представляет собой пиперидинил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C_{1-4} алкила, $-\text{OC}_{1-4}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-\text{OC}_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил;

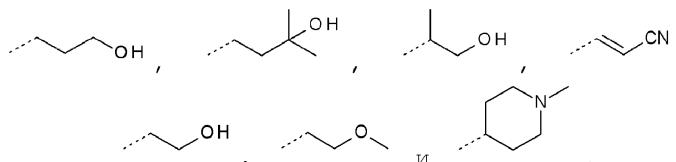
R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и Het¹, в частности, R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и тиазолила;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

где R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(CH_3)$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CN$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$,



В варианте осуществления настояще изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил;

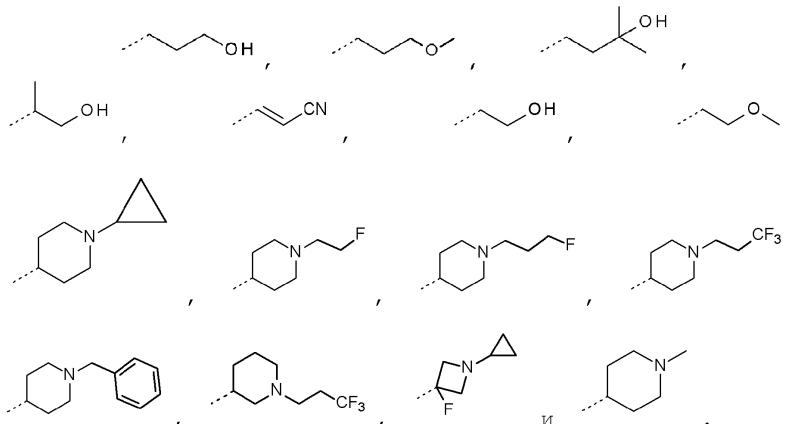
R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и Het¹, в частности, R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и тиазолила;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

где R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из водорода, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(CH_3)$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CN$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-CN$, $-CH(CH_3)-CH_2-CN$,



В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Hef⁶, фтора, циано, -NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)R^{8d}, -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)OR^{8e}, -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d}, -OR^{8f}, -OC(=O)NR^{8a}R^{8b}, -S(O)₂R^{8d}, -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где

C_{1-6} -алкил и C_{2-6} -алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$ и Het^7 ;

в частности, где R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Неt⁶, фтора, циано, -NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)R^{8d}, -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}C(=O)OR^{8e}, -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b}, -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d}, -OR^{8f}, -OC(=O)NR^{8a}R^{8b}, -S(O)₂R^{8d}, -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}, C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила; где C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкенил необя-

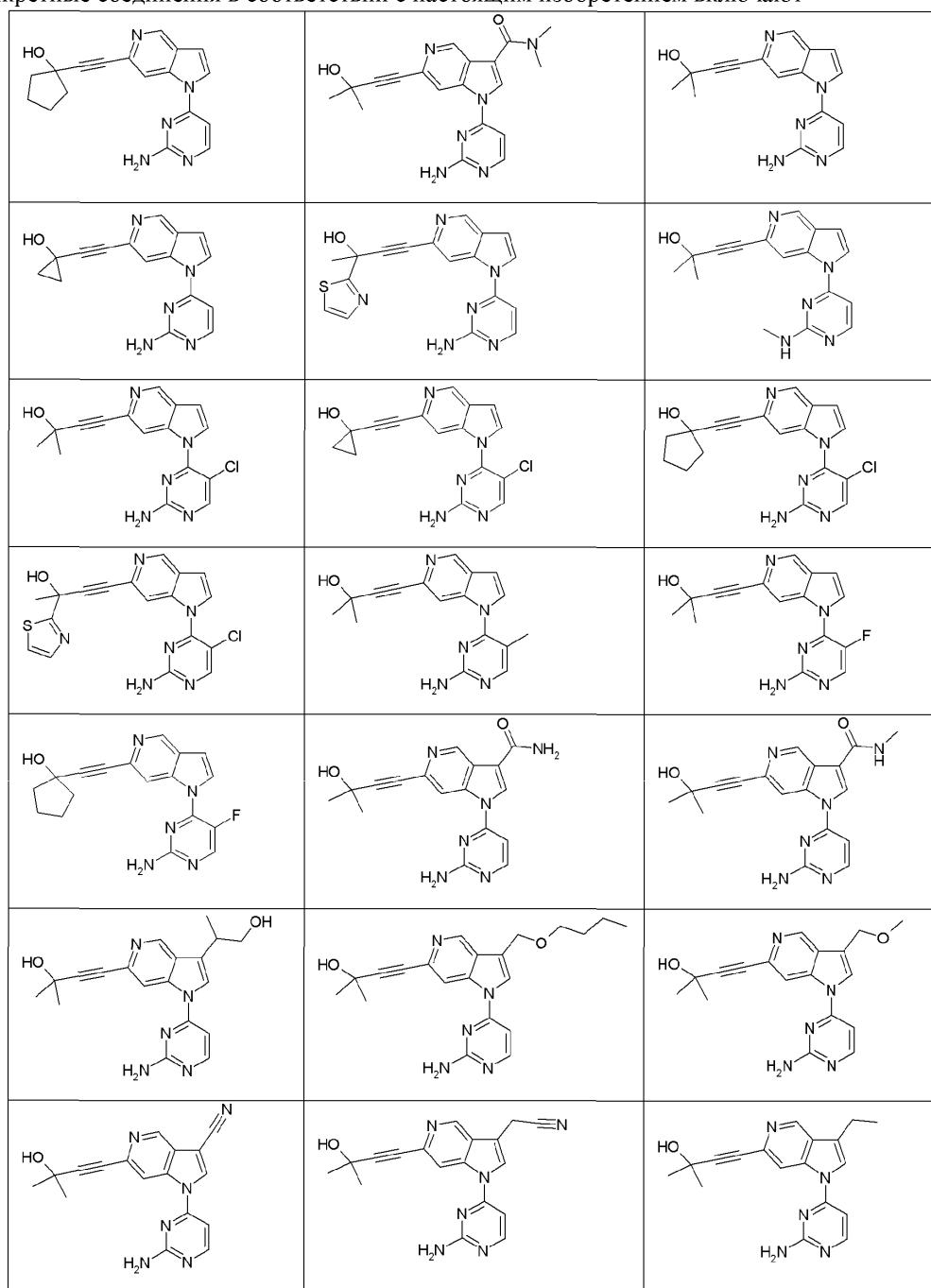
зательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$, $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$, $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$, $-OR^{8f}$, $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2R^{8d}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$ и Het^7 ;

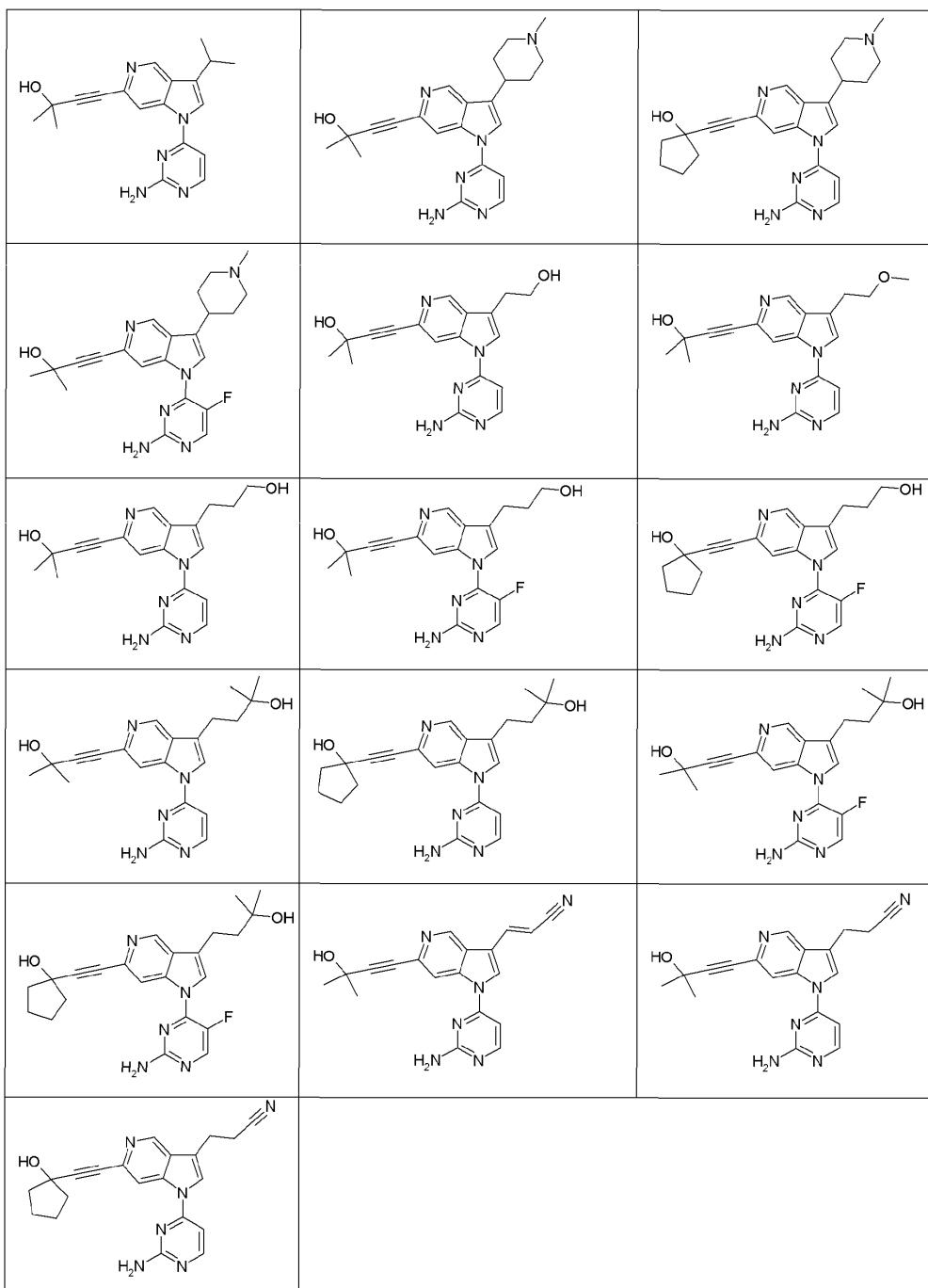
более конкретно, где R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , фтора, циано, $-OR^{8f}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-OR^{8f}$ и Het^7 ;

еще более конкретно, где R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , фтора, циано, $-OR^{8f}$, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано и $-OR^{8f}$;

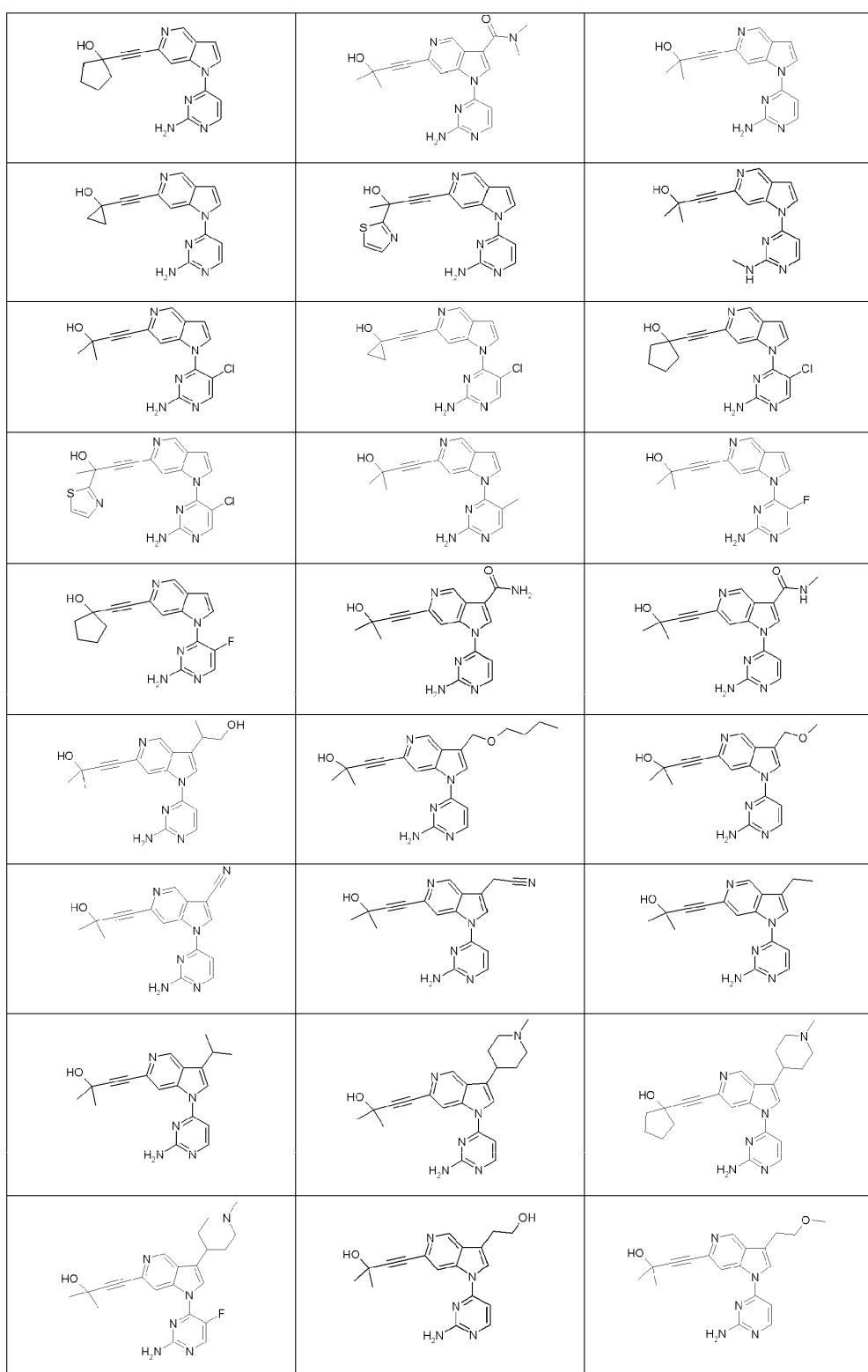
также еще более конкретно, где R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , циано, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и $-OR^{8f}$.

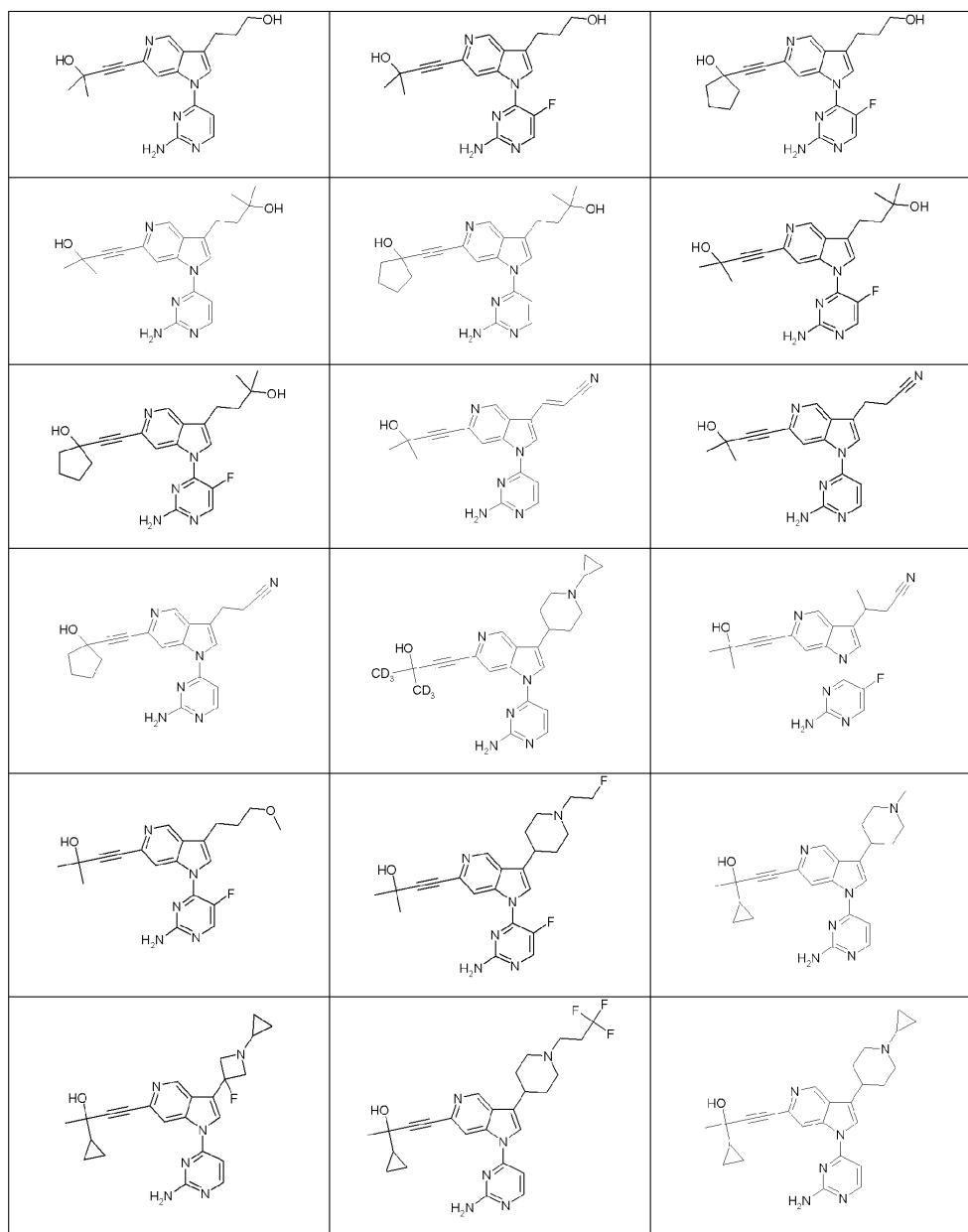
Конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают

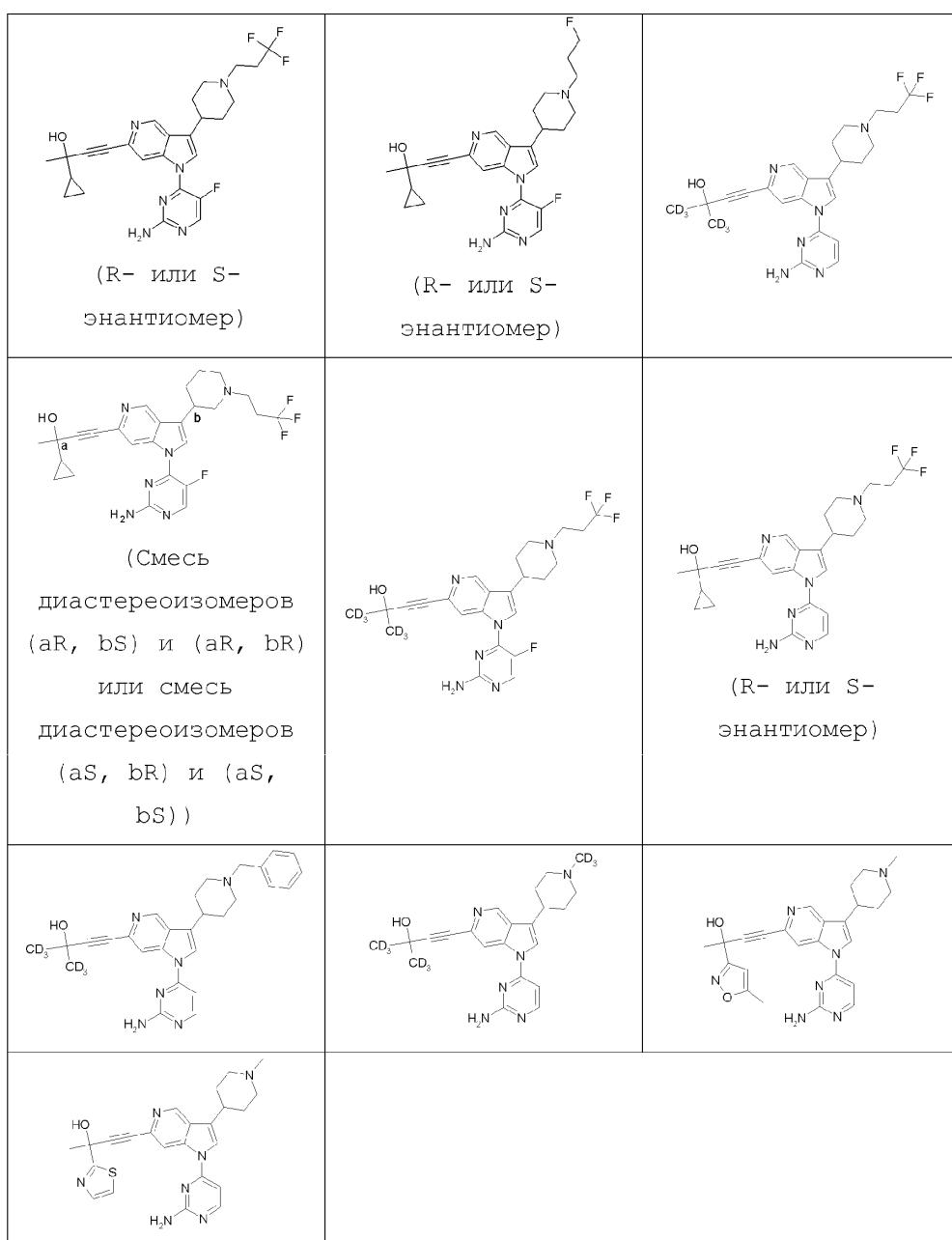




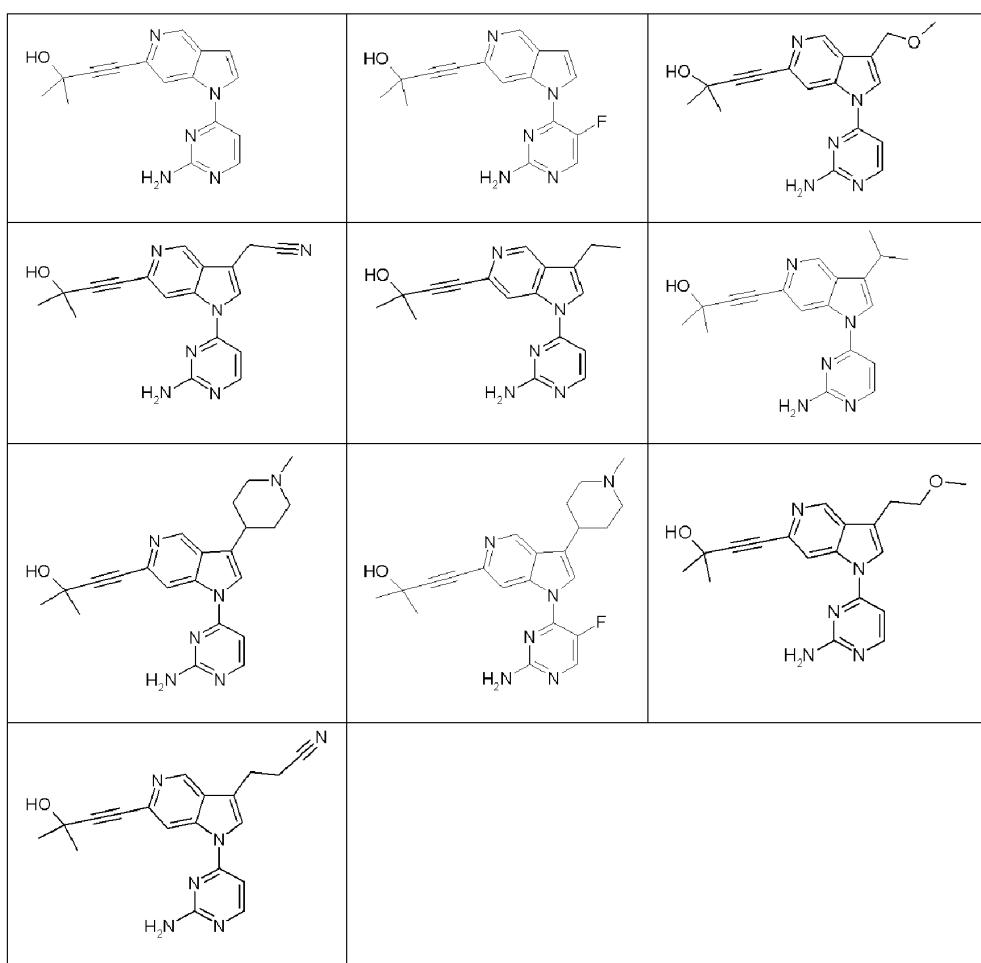
и фармацевтически приемлемые соли и сольватированные формы таких соединений.
Конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают



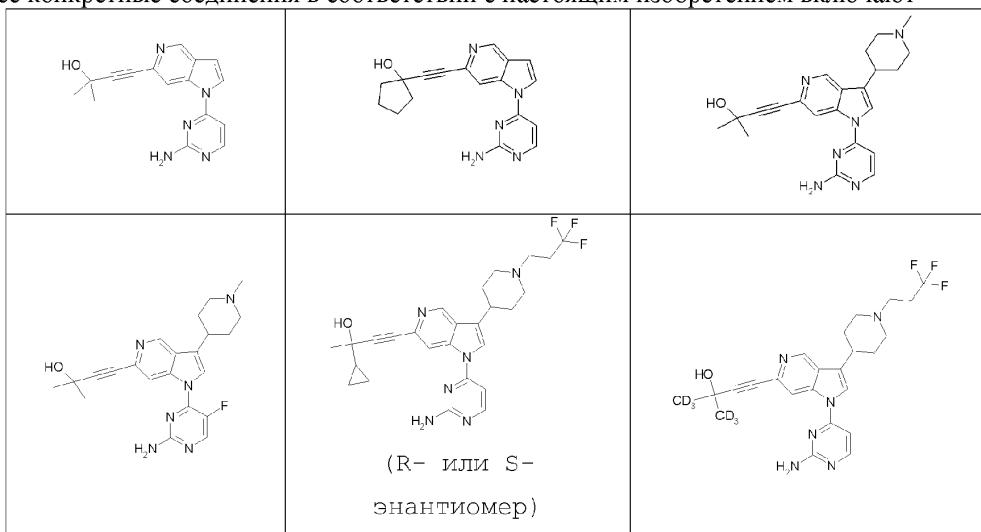


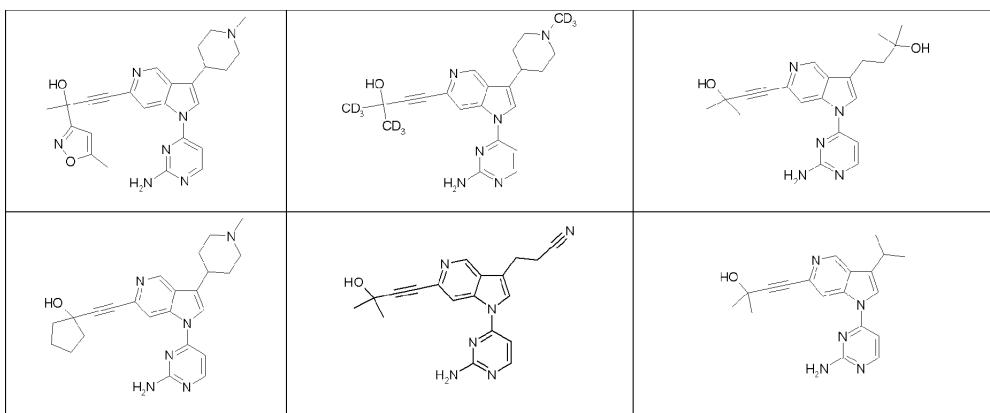


их таутомеры и стереоизомерные формы, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. Более конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают



и фармацевтически приемлемые соли и сольватированные формы таких соединений.
Более конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают





их таутомеры и стереоизомерные формы,
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Что касается применения в медицине, соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Однако при получении соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей могут быть применимыми другие соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений включают соли присоединения кислоты, которые могут быть образованы, например, путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота.

И наоборот, упомянутые формы солей можно превратить в форму свободного основания путем обработки соответствующим основанием.

Кроме того, если соединения по настоящему изобретению имеют кислотный фрагмент, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например соли натрия или калия; соли щелочно-земельных металлов, например соли кальция или магния; и соли, образованные с помощью подходящих органических лигандов, например соли четвертичного аммония.

Характерные кислоты, которые можно использовать при получении фармацевтически приемлемых солей, без ограничения включают следующие: уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроевую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламовую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, бета-оксоглутаровую кислоту, гликоловую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндалльную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтийную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памоеевую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трифторметилсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту.

Характерные основания, которые можно использовать при получении фармацевтически приемлемых солей, без ограничения включают следующие: аммиак, L-аргинин, бензатин, гидроксид кальция, холин, диметилэтаноламин, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1Н-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, вторичный амин, гидроксид натрия, триэтаноламин, трометамин и гидроксид цинка.

И наоборот, упомянутые формы солей можно превратить в формы свободных кислот путем обработки соответствующей кислотой.

Термин "сольват" включает формы присоединения растворителя, а также их соли, которые могут образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

В рамках данной заявки элемент, в частности, при упоминании в отношении соединения формулы (I), включает все изотопы и смеси изотопов этого элемента, либо встречающиеся в природе, либо полу-

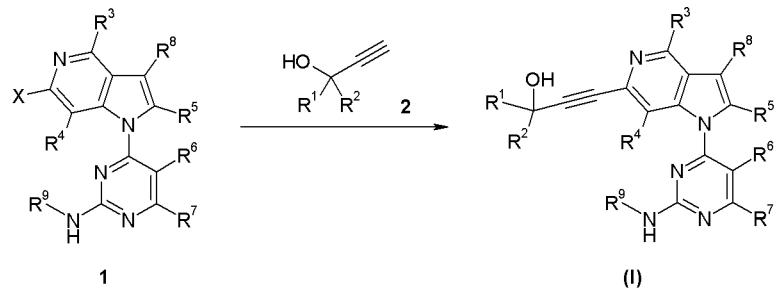
ченные синтетическим путем, либо с природным изотопным составом, либо в изотопно-обогащенной форме. Меченные радиоактивным изотопом соединения формулы (I) могут включать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из ^2H (D), ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Предпочтительно радиоактивный изотоп выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F . Более предпочтительно радиоактивный изотоп представляет собой ^2H . В частности, дейтерированные соединения предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

Способы синтеза.

Соединения формулы (I) можно получать с помощью способов, известных специалистам в данной области. Следующие схемы направлены только на представление примеров настоящего изобретения и ни в коей мере не направлены на ограничение настоящего изобретения.

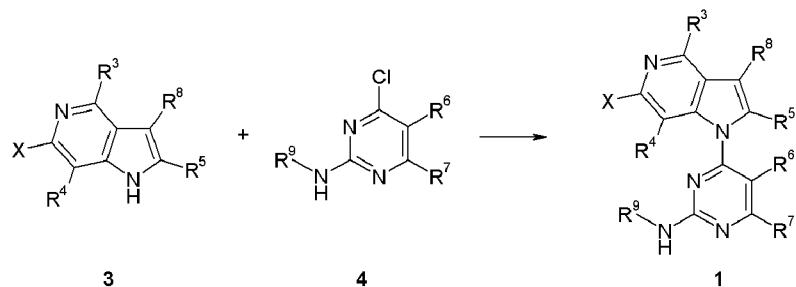
В данном документе термин "Me" означает метил, "MeOH" означает метанол, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "THF" означает тетрагидрофуран, "iPr" означает изопропил, "Cs₂CO₃" означает карбонат цезия, "CuI" означает йодид меди(I), "NaNH" означает гидрид натрия, "DIC" означает диизопропил-карбодиимид, "DCC" означает дициклогексилкарбодиимид, "BuOH" означает н-бутиловый спирт, "DCM" означает дихлорметан, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "NMP" означает N-метил-2-пирролидон, "Et₃N" означает триэтиламин, "Pd(PPh₃)₄" означает тетракис(трифенилfosфин)пallадий, "BОС" или "Вос" означает трет-бутилксикарбонил, "TFA" означает трифтормукусную кислоту.

Схема 1



На схеме 1 проиллюстрированы способы получения соединений формулы (I), где R^1-R^9 определены в формуле (I). Азанидол формулы 1, где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, например хлор или бром, может вступать в реакцию с алкином формулы 2 в катализированных палладием условиях сочетания по Соногашира, например, с использованием тетракис(трифенилfosфин)палладия ($Pd(PPh_3)_4$), CuI и основания, такого как Et_3N в ацетонитриле, при нагревании, с получением соединений формулы (I). Алкины формулы 2 являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью известных способов.

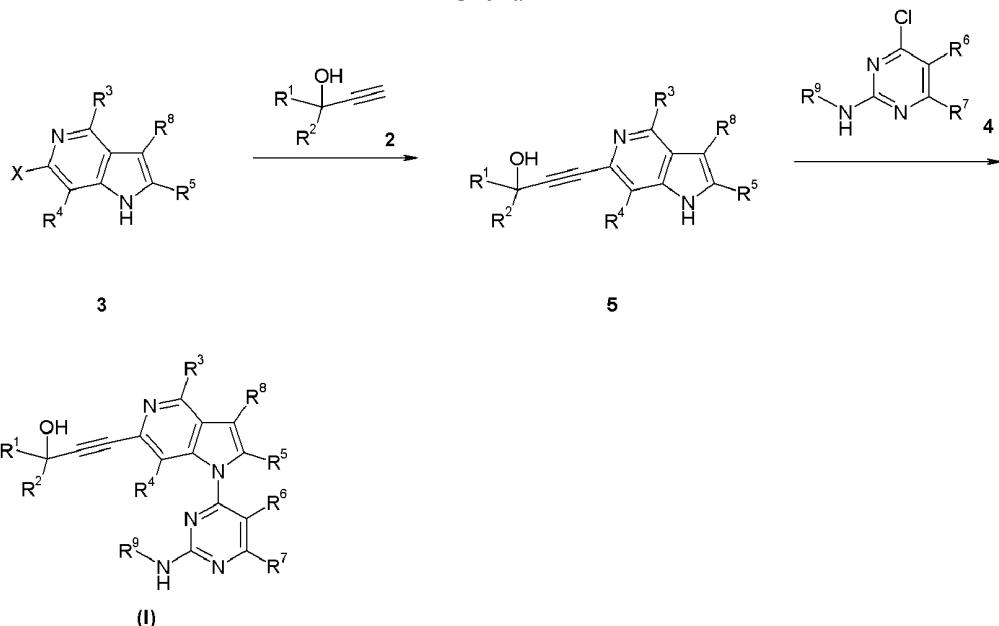
Схема 2



На схеме 2 проиллюстрированы способы получения промежуточных соединений формулы 1, где R^3 - R^9 определены в формуле (I), а X определен ранее. Азаиндол формулы 3 может вступать в реакцию с соответствующим 4-хлорпиrimидином формулы 4 при катализе кислотой, как например, п-tолуолсульфоновой кислотой в диоксане, при нагревании, с получением аминопиrimидина формулы 1. В качестве альтернативы, азаиндол формулы 3 может вступать в реакцию с 4-хлорпиrimидином формулы 4 при катализе основанием, как, например, карбонатом цезия (Cs_2CO_3) в 1-метил-2-пирролидиноне (NMP), при нагревании, или NaN в N,N-диметилформамиде (DMF) с получением аминопиrimидина формулы 1. 4-Хлорпиrimидины формулы 4 являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью известных способов.

Дополнительные промежуточные соединения формулы 1 могут быть получены из других промежуточных соединений формулы 1 путем обработки присутствующих функциональных групп. Такая обработка включает без ограничения гидролиз, восстановление, окисление, алкилирование, амидирование и дегидрирование. Такие трансформации в некоторых случаях могут требовать применения защитных групп.

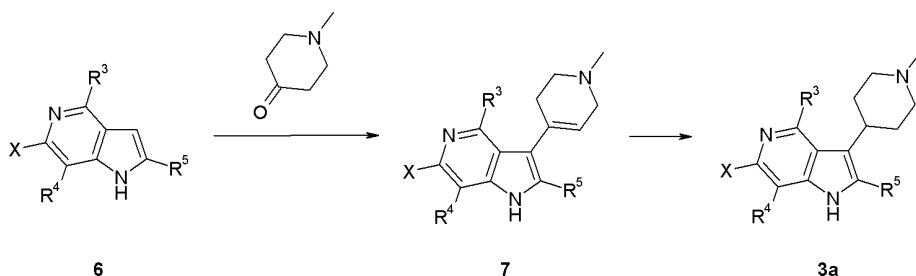
Схема 3



(I)

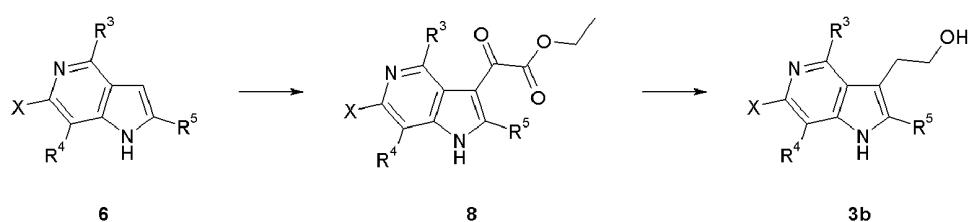
На схеме 3 проиллюстрирован альтернативный способ получения соединений формулы (I), где R¹-R⁹ определены в формуле (I). Азаниндол формулы 3 может вступать в реакцию с алкином формулы 2 в катализируемых палладием условиях сочетания по Соногашира, например с использованием Pd(PPh₃)₄, CuI и основания, такого как Et₃N в ацетонитриле, при нагревании, с получением спирта формулы 5. Спирт формулы 5 может вступать в реакцию с 4-хлорпиримидином формулы 4 при катализе основанием, как например, Cs₂CO₃ в NMP, при нагревании, с получением соединений формулы (I).

Схема 4



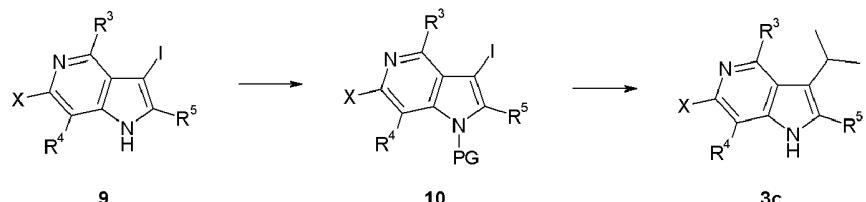
На схеме 4 проиллюстрирован способ получения промежуточных соединений формулы 3a, где R⁸ представляет собой N-метилпиперидин-4-ил, как определено в формуле (I). Азаниндол формулы 6 может быть алкилирован с помощью N-метил-пиперидинона в основных условиях, например, с использования гидроксида натрия в подходящем растворителе, таком как MeOH (метанол), при нагревании, с получением алкена формулы 7. Алкен формулы 7 затем можно гидрогенизировать, например, с использованием платины на угле в атмосфере водорода, в подходящем растворителе, таком как EtOH (этанол), с получением промежуточного соединения формулы 3a.

Схема 5



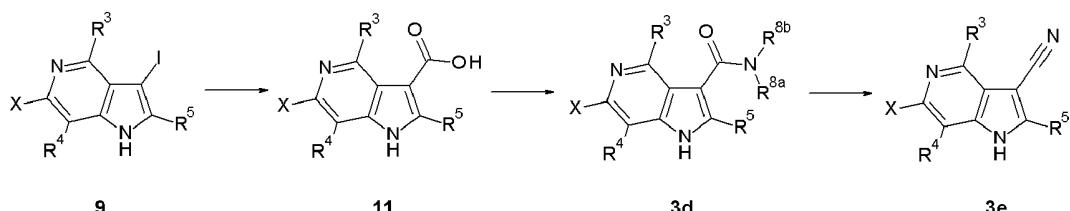
На схеме 5 проиллюстрирован способ получения промежуточных соединений формулы 3b, где R⁸ представляет собой (CH₂)₂OH, как определено в формуле (I). Азаниндол формулы 6 может быть ацилирован при катализе кислотой Льюиса, например с использованием хлорида алюминия и обработкой этилхлороксоацетатом в подходящем растворителе, таком как дихлорметан (DCM), с последующим добавлением MeOH с получением сложного кетоэфира формулы 8. Сложный кетоэфир формулы 8 может вступать в реакцию с восстановителем, например, с использованием комплекса боран-диметилсульфида в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF), при необязательном нагревании, с получением промежуточных соединений формулы 3b.

Схема 6



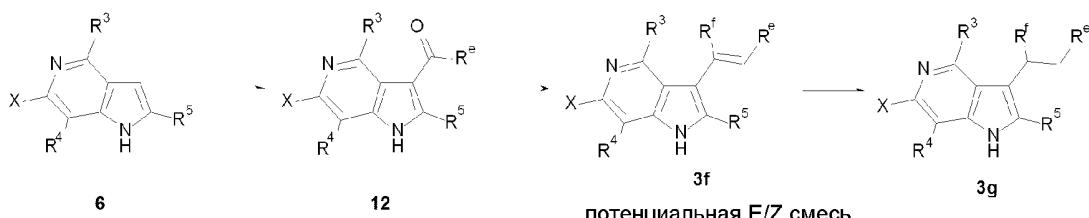
На схеме 6 проиллюстрирован способ получения промежуточных соединений формулы 3с, где R⁸ представляет собой iPr, как определено в формуле (I). 3-Йодо-5-азаиндол формулы 9 может быть защищен подходящей защитной группой, такой как, например, п-толуолсульфонил, с получением азаиндола формулы 10. Йод-группа в азаиндоле формулы 10 может вступать в реакцию со сложным пинаколовым эфиром изопропенилбороновой кислоты в катализируемых палладием условиях сочетания по Судзуки с использованием, например, комплекса [1,1'-бис(дифенилfosфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан, основания, такого как Cs₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как диоксан, при нагревании, с получением промежуточного соединения формулы 3с.

Схема 7



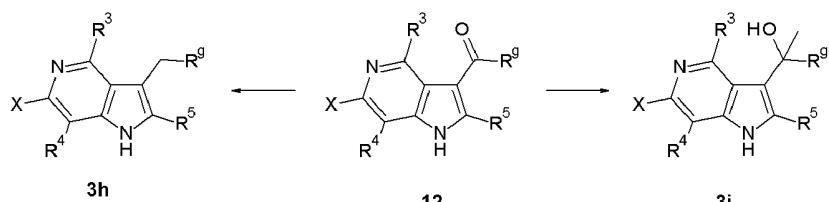
На схеме 7 проиллюстрированы способы получения промежуточных соединений формулы 3d и 3e, где R^3 - R^5 , R^{8a} и R^{8b} определены в формуле (I). Катализированное палладием карбонилирование 3-йод-5-азаиндола формулы 9 обеспечивает карбоновую кислоту формулы 11. Карбоновую кислоту формулы 11 можно преобразовывать до промежуточного соединения формулы 3d с помощью обычных способов получения амидов, например преобразования в ацилгалогенид, с последующей реакцией с амином или путем непосредственного сочетания с амином с использованием средства для сочетания, такого как DIC (дизопропил-карбодиимид) или DCC (дициклогексилкарбодиимид). Амиды формулы 3d, где R^{8a} и R^{8b} представляют собой водород, могут вступать в реакцию с трифторуксусным ангидридом, с подходящим основанием, таким как Et_3N , в подходящем растворителе, таком как DCM, с получением нитрила формулы 3e.

Схема 8



На схеме 8 проиллюстрированы способы получения промежуточных соединений формулы 3f и 3g, где R^3 - R^5 определены в формуле (I) и R^f и R^e представляют собой водород или алкил (в пределах объема). 5-Азаиндолы формулы 6 можно преобразовывать до арилкетона формулы 12 посредством реакции с ацилгалогенидом или ангидридом. Арилкетон формулы 12 может вступать в реакцию с илидами фосфона/фосфоната с получением алкенов формулы 3f, возможно в виде смеси изомеров. Алкены формулы 3f затем можно гидрогенизировать, например, с использованием платины на угле в атмосфере водорода, в подходящем растворителе, таком как MeOH, с получением алканов формулы 3g.

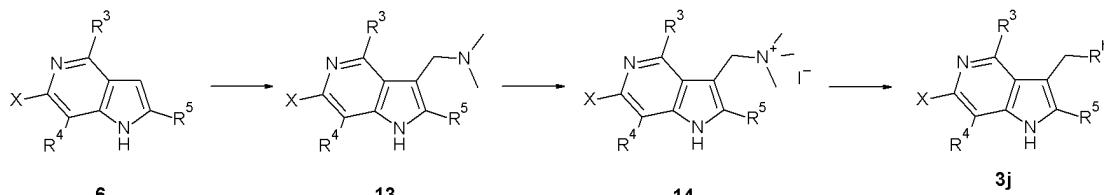
Схема 9



На схеме 9 проиллюстрированы способы получения промежуточных соединений формулы 3h и 3i, где R^3 - R^5 определены в формуле (I) и R^g представляет собой водород или алкил (в пределах объема). Промежуточное соединение формулы 12 может вступать в реакцию с восстановителем, например, с ис-

пользованием триэтилсилана, в кислых условиях, например с TFA, который при последующем добавлении аммиака дает в результате азаиндол формулы 3h. Промежуточное соединение формулы 12 также может вступать в реакцию с реагентами Гриньяра, например, с использованием метилмагнийбромида в подходящем растворителе, таком как THF и/или толуол, с получением спирта формулы 3i.

Схема 10



На схеме 10 проиллюстрирован способ получения промежуточных соединений формулы 3j, где R^3 и R^5 определены в формуле (I) и R^h представляет собой, например, циано или OR^{8f} . 6-Бром-5-азаиндол формулы 6 может вступать в реакцию с диметиламингидрохлоридом и параформальдегидом в подходящем растворителе, таком как BuOH (n-бутанол), при нагревании, с получением азаиндола формулы 13. В некоторых случаях, если используемый растворитель является нуклеофильным, например, MeOH и BuOH, возможно получать азаиндолы формулы 3j непосредственно из 6-бром-5-азаиндола формулы 6. Диметиламин формулы 13 может вступать в реакцию с алкилирующими средствами, например, метилйодидом, в подходящем растворителе, таком как THF, с получением солей четвертичного аммония формулы 14. Азаиндол формулы 14 затем можно подвергать реакции с различными нуклеофильными средствами, например, цианидом натрия, в подходящем растворителе, таком как DMF, с получением азаиндолов формулы 3j.

Дополнительные промежуточные соединения формулы 3 могут быть получены из других промежуточных соединений формулы 3 путем обработки присутствующих функциональных групп. Такая обработка включает без ограничения гидролиз, восстановление, окисление, алкилирование, амидирование и дегидрирование.

Следует иметь в виду, что если имеются соответствующие функциональные группы, соединения различных формул или какие-либо промежуточные соединения, используемые для их получения, можно дополнительно дериватизировать с помощью одного или нескольких стандартных способов синтеза с применением реакций конденсации, замещения, окисления, восстановления или расщепления. Определенные подходы относительно замещения включают традиционные процедуры алкилирования, арилирования, гетероарилирования, ацилирования, сульфонилирования, галогенирования, нитрования, формилирования и сочетания.

Соединения формулы (I) можно синтезировать в виде рацемических смесей энантиомеров, которые можно отдельить друг от друга согласно известным в данной области техники процедурам разделения. Рацемические соединения формулы (I) можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей посредством реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично.

При получении соединений по настоящему изобретению может быть необходимым обеспечение защиты отдельной функциональной группы (например, первичным или вторичным амином) промежуточных соединений. Потребность в обеспечении такой защиты будет варьировать в зависимости от природы отдельной функциональной группы и от условий способов получения. Подходящие аминозащитные группы ($NH-Pg$) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Потребность в такой защите легко определяется специалистом в данной области. Для общего описания защитных групп и их применения, см. T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Соединения по настоящему изобретению можно получать из коммерчески доступных исходных материалов с использованием общих способов, проиллюстрированных в данном документе.

Фармакология.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют NF-кВ-индуцирующую киназу (NIK, также известную как MAP3K14). Соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения могут быть применимыми для лечения или предупреждения заболеваний, таких как рак, воспалительные нарушения, нарушения метаболизма, в том числе ожирение и диабет, и аутоиммунные нарушения. В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтические композиции могут быть применимыми в лечении гемобластоза или солидной опухоли. В конкретном варианте осуществления указанной гемо-

blastoz выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, Т-клеточного лейкоза, лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек, диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы из клеток мантийной зоны. В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы, меланомы и немелкоклеточного рака легкого.

Примеры видов рака, которые можно лечить (или подавлять) включают без ограничения карциному, например карцину мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарцинома толстой кишки и аденома толстой кишки), рак почек, рак уретелия, рак матки, рак эпидермиса, рак печени, рак легкого (например, аденокарциному, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточные карциномы легкого, плоскоклеточный рак легкого), рак пищевода, рак головы и шеи, рак желчного пузыря, рак яичника, рак поджелудочной железы (например, экзокринную карциному поджелудочной железы), рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (также известный как гастральный рак) (например, гастроинтестинальные стромальные опухоли), рак шейки матки, рак эндометрия, рак щитовидной железы, рак предстательной железы или рак кожи (например, плоскоклеточную карциному или выбухающую дерматофиброзаркому); рак гипофиза, опухоль кроветворной ткани лимфоидного происхождения, например лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны), Т-клеточный лейкоз/лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому или лимфому Беркетта; опухоль кроветворной ткани миелоидного происхождения, например, лейкозы, острые и хронические миелогенные лейкозы, хронический миеломоцитарный лейкоз (CMML), миелопролиферативное нарушение, миелопролиферативный синдром, миелодиспластический синдром или промиелоцитарный лейкоз; множественную миелому; фолликулярный рак щитовидной железы; гепатоцеллюлярный рак, опухоль мезенхимального происхождения (например, саркому Юинга), например фиброзаркому или рабдомиосаркому; опухоль центральной или периферической нервной системы, например астроцитому, нейробластому, глиому (такую как мультиформную глиобластому) или шванному; меланому; семиному; тератокарциному; остеосаркому; пигментную ксеродерму; кератоакантому; фолликулярный рак щитовидной железы или саркому Капоши.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для производства лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме, или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или к фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности, контроле или снижении риска развития нарушений, ассоциированных с дисфункцией NF-кВ-индукцирующей киназы у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от ингибирования NF-кВ-индукцирующей киназы или облегчается им.

Также настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для производства лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности, контроля или снижения риска развития нарушений, ассоциированных с дисфункцией NF-кВ-индукцирующей киназы у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от ингибирования NF-кВ-индукцирующей киназы или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении каких-либо заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении каких-либо заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для производства лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении каких-либо болезненных состояний, упомянутых выше в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения каких-либо заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Ввиду применимости соединений формулы (I), их таутомера и стереоизомерной формы или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату, предусматривают способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих каким-либо из заболеваний, упомянутых выше в данном доку-

менте.

Указанный способ включает введение, т.е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата теплокровным животным, в том числе людям.

Вследствие этого, настоящее изобретение также относится к способу лечения какого-либо из заболеваний, упомянутых выше в настоящем документе, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Специалисту в данной области будет понятно, что терапевтически эффективным количеством соединений по настоящему изобретению является количество, достаточное для наличия терапевтической активности, и что это количество варьирует, помимо прочего, в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом составе и состояния пациента. Как правило, количество соединения по настоящему изобретению, подлежащее введению в качестве терапевтического средства для лечения нарушений, указанных в данном документе, будет определяться в каждом конкретном случае лечащим врачом.

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное суточное терапевтическое количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 0,005 до 50 мг/кг, в частности от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением также называемого в настоящем документе как активный ингредиент, которое требуется для достижения терапевтического эффекта может варьировать в каждом конкретном случае, например, для определенного соединения, пути введения, возраста и состояния реципиента, а также определенного нарушения или заболевания, лечение которого осуществляется. Способ лечения может также включать введение активного ингредиента в режиме от одного до четырех раз в сутки. В таких способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составлены до введения. Как описано в настоящем документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных процедур с применением широко известных и общедоступных ингредиентов.

В настоящем изобретении также предусматривают композиции для предупреждения или лечения нарушений, указанных в настоящем документе. Указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, настоящее изобретение дополнитель но предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не быть вредными для получающих их пациентов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации, например, при помощи таких способов, как описанные в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. в особенности Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Терапевтически эффективное количество конкретного соединения, в форме основания или в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента комбинируется в однородной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который может иметь разнообразные формы в зависимости от формы препарата, который необходимо ввести. Желательно, чтобы эти фармацевтические композиции находились в стандартной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня и т.п. Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме можно использовать любые общепринятые фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, настои и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, скользящие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют наиболее предпочтительные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального применения носитель будет, как правило, по меньшей мере, в значительной степени включать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, рас-

твр глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачиваемое средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают никаких существенных вредных воздействий на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно наносить различными путями, например в виде трансдермального пластиря, путем точечной обработки или в виде мази.

Особенно предпочтительно для простоты введения и однородности дозирования составлять вышеупомянутые фармацевтические композиции в стандартные лекарственные формы. Стандартные лекарственные формы, как применяется в описании и формуле изобретения в настоящем документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единиц дозирования, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, облатки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные кратные количества.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, такого как с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня или т.п. Соединения предпочтительно вводятся перорально. Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подвергаемого лечению, тяжести состояния, подвергаемого лечению, возраста, веса, пола, степени нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия включает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения в соответствии с настоящим изобретением и каждого дополнительного терапевтического средства в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе в единой пероральной дозированной композицией, такой как таблетка или капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в пероральных дозированных составах.

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимущественно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно, с другими противораковыми средствами или вспомогательными средствами при терапии рака. Примеры противораковых средств или вспомогательных средств (поддерживающих средств при терапии) включают без ограничения

координационные соединения платины, например цисплатин, необязательно комбинированный с амифостином, карбоплатином или оксалиплатином;

таксановые соединения, например паклитаксел, связанные с белком частицы паклитаксела (AbraxaneTM) или доцетаксел;

ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотециновые соединения, например иринотекан, SN-38, топотекан, топотекан hcl;

ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые эпидофиллотоксины или подофильтоксиновые производные, например этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;

противоопухолевые алкалоиды барвинка, например винblastин, винкристин или винорелбин;

противоопухолевые нуклеозидные производные, например 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин hcl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например, циклофосфамид, хлорамбуцил, карmustин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин, бусульфан, дакарбазин, эстромустан, ифосфамид необязательно в комбинации с месна, пипроброман, прокарбазин, стрептоцидин, темозоломид, уракил;

противоопухолевые антрациклиновые производные, например даунорубицин, доксорубицин не обязательно в комбинации с дексразоксаном, доксил, идарубицин, митоксантрон, эпирубицин, эпирубицин hcl, валрубицин;

молекулы, которые целенаправленно воздействуют на IGF-1-рецептор, например пикроподофилин; тетракарциновые производные, например тетрокарцин А; глюкокортикоиды, например преднизон;

антитела, например трастузумаб (антитело HER2), ритуксимаб (антитело CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогамицин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, экулизумаб, ибритумомаб тиуксетан, нофетумомаб, панитумумаб, тозитумомаб, CNTO 328;

антагонисты рецептора эстрогена, или селективные модуляторы рецептора эстрогена, или ингибиторы синтеза эстрогена, например тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс, раплосифен или летрозол;

ингибиторы ароматазы, такие как эксеместан, анастразол, летразол, тестолактон и ворозол;

дифференцирующие средства, такие как ретиноиды, витамин D или ретиноевая кислота и средства, блокирующие метаболизм ретиноевой кислоты, (RAMBA), например аккутан;

ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например азаситидин или децитабин;

антифолаты, например преметрексед динатрия;

антибиотики, например антиномицин D, блеомицин, митомицин С, дактиномицин, карминомицин, дауномицин, левамизол, пликамицин, митрамицин;

антиметаболиты, например клофарабин, аминоптерин, цитозин арабинозид или метотрексат, азаситидин, цитарабин, флоксуридин, пентостатин, тиогуанин;

средства, индуцирующие апоптоз, и антиangiогенные средства, такие как ингибиторы Bcl-2, например YC 137, ВН 312, АВТ 737, госсипол, НА 14-1, TW 37 или дескановая кислота;

тубулин-связывающие средства, например комбрестатин, колхицин или нокодазол;

ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), МТКИ (многоцелевые ингибиторы киназ), mTOR-ингибиторы), например флавопериодол, иматиниб мезилат, эрлотиниб, гефитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниб дигидроизопропионат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниб малеат, темсиrolимус;

ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), например бутират натрия, субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA), депептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, хисиностат, трихостатин А, вориностат;

ингибиторы убиквитин-протеасомного пути, например PS-341, MLN.41 или бортезомиб;

ионделис;

ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например батимастат, маримастат, приностат или метастат;

рекомбинантные интерлейкины, например альдеслейкин, денилейкин дифтитокс, интерферон-альфа 2a, интерферон-альфа 2b, пегинтерферон-альфа 2b;

МАРК-ингибиторы;

ретиноиды, например алитетриноин, бексаротен, третиноин;

триоксид мышьяка;

аспаргиназа;

стериоиды, например дромостанолон пропионат, мегестрол ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;

агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например абареликс, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, лейпролид ацетат;

талидомид, леналидомид;

меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказа;

ВН3-миметики, например АВТ-737;

МЕК-ингибиторы, например PD98059, AZD6244, CI-1040;

аналоги колониестимулирующего фактора, например филграстим, пегфилграстим, сарграмостим; эритропоэтин или его аналоги (например дарбепоэтин-альфа); интерлейкин-11; опрелвекин; золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин;

стериоидный ингибитор цитохрома Р450 17-альфа-гидроксилаза-17,20-лиазы (СYP17), например абиаратерон, абиаратерон ацетат.

Следовательно, вариант осуществления настоящего изобретения относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением и в качестве дополнительного активного ингредиента - одно или несколько противораковых средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих раком.

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или объединенных композициях) или последовательно в любом порядке. В последнем случае, два или более соединений будут введены на протяжении периода и в количестве и способом, что является достаточным для гарантирования того, что

достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие величины доз и режимы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретной опухоли, подвергаемой лечению, и конкретного хозяина, подвергаемого лечению. Оптимальный способ и порядок введения и величины доз и режим могут быть легко определены специалистами в данной области с применением традиционных способов и с учетом информации, изложенной в данном документе.

Весовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного противоракового средства или нескольких других противораковых средств, вводимых в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области. Указанное соотношение и точная дозировка, и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения согласно настоящему изобретению и другого противоракового(противораковых) средства(средств), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, веса, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарств, которые индивидуум может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для соединения формулы (I) по настоящему изобретению и другого противоракового средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Координационное соединение платины преимущественно вводят в дозе 1-500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например от 50 до 400 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для цисплатина - в дозе приблизительно 75 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для карбоплатина - в дозе приблизительно 300 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Таксановое соединение преимущественно вводят в дозе 50-400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 75-250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для паклитаксела - в дозе от приблизительно 175 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для доцетаксела - в дозе от приблизительно 75 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Камптометиновое соединение преимущественно вводят в дозе от 0,1 до 400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 1-300 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для иринотекана - в дозе от приблизительно 100 до 350 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для топотекана - в дозе от приблизительно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухлевое подофильтоксиновое производное преимущественно вводят в дозе 30-300 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 50-250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для этопозида - в дозе от приблизительно 35 до 100 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для тенипозида - в дозе от приблизительно 50 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухлевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе от 2 до 30 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 5-12 $\text{мг}/\text{м}^2$, для винкристина - в дозе от приблизительно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для винорелбина - в дозе от приблизительно 10 до 30 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухлевое нуклеозидное производное преимущественно вводят в дозе 200-2500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например от 700 до 1500 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для 5-FU - в дозе 200-500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для гемцитабина - в дозе от приблизительно 800 до 1200 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для капецитабина - в дозе от приблизительно 1000 до 2500 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе 100-500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например 120-200 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для циклофосфамида - в дозе от приблизительно 100 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для хлорамбуцила - в дозе от приблизительно 0,1 до 0,2 мг/кг, для кармустина - в дозе от приблизительно 150 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для ломустина - в дозе от приблизительно 100 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Противоопухлевое антрациклиновое производное преимущественно вводят в дозе 10-75 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например от 15 до 60 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для доксорубицина - в дозе от приблизительно 40 до 75 $\text{мг}/\text{м}^2$, для даунорубицина - в дозе от приблизительно 25 до 45 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для идарубицина - в дозе от приблизительно 10 до 15 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Антиэстрогенное средство преимущественно вводят в дозе от приблизительно 1 до 100 мг ежесуточно в зависимости от конкретного средства и состояния, лечение которого осуществляют. Тамоксифен преимущественно вводят перорально в дозе 5-50 мг, предпочтительно 10-20 мг два раза в сутки, продолжая терапию в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен преимущественно вводят перорально в дозе от приблизительно 60 мг один раз в сутки, продолжая терапию в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастразол преимущественно вводят перорально в дозе приблизительно 1 мг один раз в сутки. Дролоксифен преимущественно вводят перорально в дозе приблизительно 20-100 мг один раз в сутки. Ралоксифен преимущественно вводят перорально в дозе приблизительно 60 мг один раз в сутки. Эксеместан преимущественно вводят перорально в дозе приблизительно 25 мг один раз в сутки.

Антитела преимущественно вводят в дозе от приблизительно 1 до 5 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимуще-

ственno вводят в дозе 1-5 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, в частности, 2-4 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Данные дозы можно вводить, например, один раз, два раза или больше на курс лечения, который можно повторять, например каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение.

Примеры

Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению иллюстрируются в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные материалы получали от частных поставщиков и применяли без дополнительной очистки.

В данном документе термин "Ac" означает ацетил, " Cs_2CO_3 " означает карбонат цезия, "DCM" означает дихлорметан, "DMAP" означает N,N-диметилпиридин-4-амин, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "DMSO" означает диметилсульфоксид, " Et_2O " означает диэтиловый эфир, " Et_3N " означает триэтиламин, " EtOAc " означает этил ацетат, "HATU" означает (диметиламино)-N,N-диметил(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метанимания гексафторфосфат, "HOBr" означает N-гидроксибензотриазол, "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "LCMS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "MeOH" означает метанол, "NMP" означает N-метил-2-пирролидон, " R_t " означает время удерживания, "THF" означает тетрагидрофуран, "UPLC" означает сверхэффективную жидкостную хроматографию, "LC" означает жидкостную хроматографию, "ISOLUTE® SCX-2 SPE" означает сильную катионообменную колонку на диоксиде кремния с пропилсульфоновой кислотой ISOLUTE®, "BEH" означает мостиковый гибрид этилсиликсан/диоксид кремния, "TFA" означает трифтормукусную кислоту, "EtOH" означает этанол, "мин" означает минуту, "HCl" означает хлористоводородную кислоту, "DIPEA" означает дизопропилэтиламин, Celite® означает диатомовую землю и " Na_2SO_4 " означает сульфат натрия.

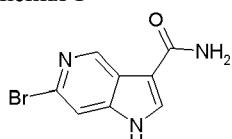
В структурах промежуточных соединений и соединений по настоящему изобретению дейтерий (^2H) представлен химическим символом D.

Если в примерах ниже промежуточные соединения или соединения получали в соответствии с протоколом реакции полностью описанного примера, это означает, что промежуточное соединение или соединение получали с помощью аналогичного протокола реакции (но не обязательно идентичного), как в указанном примере.

Получение промежуточных соединений.

Пример A1.

а) Получение промежуточного соединения 1



Перемешанную суспензию 6-бром-1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,07 ммоль) в DMF (5,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали HATU (0,95 г, 2,49 ммоль), HOBr (0,34 г, 2,49 ммоль) и Et_3N (1,1 мл, 7,24 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 7,0М аммиака в метаноле (0,90 мл, 6,30 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc, и органическую фазу промывали солевым раствором, и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток растирали в порошок с Et_2O с получением необходимого продукта в виде твердого вещества кремового цвета (0,21 г, 41%).

LCMS (Способ C). Время удерживания=1,54 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=240/242$.

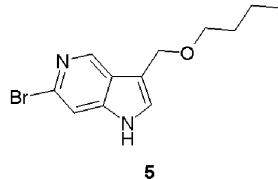
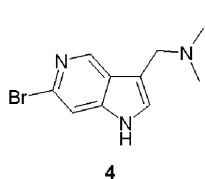
Промежуточные соединения 2-3 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 1 (пример A1) с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 1).

Таблица 1

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
2		a) 6-бромо-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-карбоновая кислота b) метиламин	Время удерживания=1,7 3 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =254/256 (Способ С)
3		a) 6-бромо-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-карбоновая кислота b) диметиламин	Время удерживания=1,8 7 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ = 268/270 (Способ С)

Пример А2.

а) Получение промежуточных соединений 4 и 5



Перемешанный раствор 6-бромо-5-азаиндола (0,50 г, 2,54 ммоль) и диметиламина гидрохлорида (0,23 г, 2,80 ммоль) в 1-бутаноле (10 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали параформальдегидом (0,084 г, 2,80 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 г), промывали MeOH с последующим элюированием 2,0М амиака в MeOH. Посредством дальнейшей очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью 2,0М амиака в MeOH и DCM (0:1-1:4 по объему) получали промежуточное соединение 4 в виде твердого вещества белого цвета (0,23 г, 35%) и промежуточное соединение 5 в виде твердого вещества белого цвета (0,37 г, 51%).

Промежуточное соединение 4. LCMS (Способ С). Время удерживания=0,50 мин, масса/заряд [M+H]⁺=254/256.

Промежуточное соединение 5. LCMS (Способ С). Время удерживания=2,85 мин, масса/заряд [M+H]⁺=283/285.

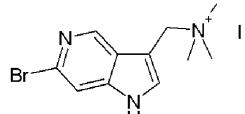
Промежуточное соединение 6 получали в соответствии с протоколом реакции примера А2 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 2).

Таблица 2

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
6		a) 6-бромо-5-азаиндол b) метанол	Время удерживания=1,64 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =241/243 (Способ В)

Пример А3.

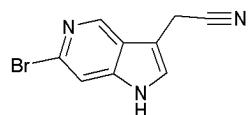
а) Получение промежуточного соединения 7



Перемешанный раствор промежуточного соединения 4 (0,21 г, 0,83 ммоль) в THF (10 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали йодметаном (108 мкл, 1,74 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации и промывали Et₂O с

получением необходимого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,24 г, 100%).

b) Получение промежуточного соединения 8

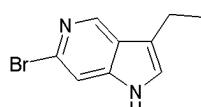


Перемешанный раствор промежуточного соединения 7 (0,28 г, 0,35 ммоль) в DMF (3,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали цианидом натрия (0,034 г, 0,69 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 г), промывали метанолом с последующим элюированием 2,0М амиака в MeOH с получением необходимого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (0,13 г, 54%).

LCMS (Способ D). Время удерживания=1,65 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =236/238.

Пример A4.

a) Получение промежуточного соединения 9

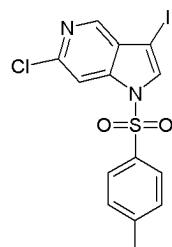


Перемешанный раствор 1-(6-бром-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)-этанона (0,06 г, 0,25 ммоль) в TFA (0,28 мл, 3,78 ммоль) при температуре окружающей среды обрабатывали триэтилсиланом (0,44 мл, 2,75 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 19 ч. Смесь обрабатывали дополнительной аликвотой триэтилсилана (80 мкл, 1,10 ммоль) и перемешивали в течение 7 ч. Смесь разводили водой, нейтрализовали насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и DCM (0:1-1:4 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,024 г, 42%).

LCMS (Способ D). Время удерживания=1,87 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =225/227.

Пример A5.

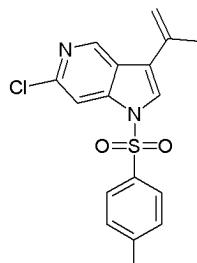
a) Получение промежуточного соединения 10



Перемешанный раствор 6-хлор-3-йод-5-азаиндола (1,00 г, 3,56 ммоль) в DMF (35 мл) при 0°C обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 0,17 г, 4,31 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин смесь обрабатывали р-толуолсульфонилхлоридом (0,75 г, 3,95 ммоль), затем нагревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию гасили путем добавления воды, затем разделяли между EtOAc и разводили водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1-6:4 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,18 г, 76%).

LCMS (Способ B). Время удерживания=4,19 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =433/435.

b) Получение промежуточного соединения 11

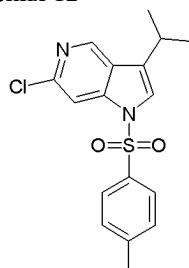


Перемешанную суспензию промежуточного соединения 10 (0,40 г, 0,92 ммоль), сложного пинаколового эфира изопропенилбороновой кислоты (0,24 мл, 1,29 ммоль), комплекса [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпallадий(II)дихлорметан (0,04 г, 0,05 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,90 г, 2,76 ммоль) в диоксане (8,0 мл) и воде (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1-4:6 по объему) с получением необходимого продукта в виде пены светло-желтого цвета (0,26 г, 80%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=4,33 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=347/349$.

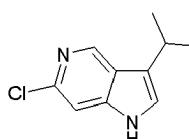
с) Получение промежуточного соединения 12



Раствор промежуточного соединения 11 (0,26 г, 0,74 ммоль) в метаноле (5,0 мл) и EtOAc (15 мл) в атмосфере водорода при температуре окружающей среды обрабатывали оксидом платины(IV) (0,05 г, 0,22 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде масла коричневого цвета (0,26 г, 99%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=4,27 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=349/351$.

д) Получение промежуточного соединения 13

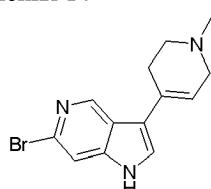


Раствор промежуточного соединения 12 (0,26 г, 0,75 ммоль) в метаноле (20 мл) и THF (5,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали метоксидом натрия (25% по весу в метаноле, 0,86 мл, 3,75 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления 1,0М водной HCl и разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (0,15 г, 99%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=2,45 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=195/197$.

Пример А6.

а) Получение промежуточного соединения 14



Перемешанный раствор 6-бром-5-азаиндола (3,00 г, 15,2 ммоль) в метаноле (60 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали порошкообразным гидроксидом калия (3,41 г, 60,8 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин смесь обрабатывали N-метилпиперидином (3,45 г, 30,5 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. С помощью растирания в порошок остатка с Et_2O получали необходимый продукт в виде твердого вещества белого цвета (2,40 г, 54%).

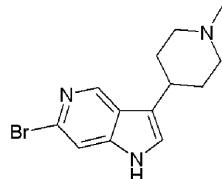
LCMS (Способ С). Время удерживания=0,83 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=292/294$.

Промежуточные соединения 61-63 и 96 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 14 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 3).

Таблица 3

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
61		a) 6-бром-5-азаиндол b) сложный трет-бутиловый эфир 3-оксо-азетидин-1-карбоновой кислоты	Время удерживания=2,60 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=368/370$ (Способ С)
62		a) 6-бром-5-азаиндол b) сложный трет-бутиловый эфир 4-оксо-пиперидин-1-карбоновой кислоты	Время удерживания=3,21 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=378/380$ (Способ D)
63		a) 6-бром-5-азаиндол b) 1-циклогексил-4-оксопиперидин-1-он	Время удерживания=1,40 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=318/320$ (Способ С)
96		a) 6-бром-5-азаиндол b) сложный трет-бутиловый эфир 3-оксо-пиперидин-1-карбоновой кислоты	Время удерживания=3,50 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=378/380$ (Способ В)

b) Получение промежуточного соединения 15

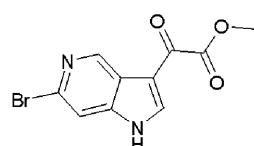


Перемешанный раствор промежуточного соединения 14 (2,40 г, 8,21 ммоль) в этаноле (150 мл) в атмосфере водорода при температуре окружающей среды обрабатывали платиной (5% на угле, 0,25 г) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1-1:20 по объему) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (1,63 г, 67%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=0,86 мин, масса/заряд $[M+H]^+=294/296$.

Пример A7.

a) Получение промежуточного соединения 16

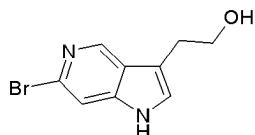


Перемешанную суспензию 6-бром-5-азаиндола (0,60 г, 3,05 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали хлоридом алюминия (2,02 г, 15,2 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч смесь обрабатывали этилхлороксоацетатом (1,7 мл, 15,2 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 ч. Смесь по каплям обрабатывали MeOH (1,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над

Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1:50 по объему) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,27 г, 32%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=2,49 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=283/285$.

б) Получение промежуточного соединения 17

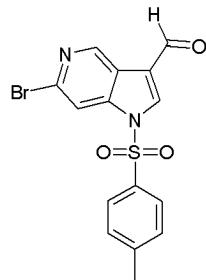


Перемешанную суспензию промежуточного соединения 16 (0,27 г, 0,97 ммоль) в THF (2,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали 2,0М комплекса боран-диметилсульфид в THF (1,9 мл, 3,80 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 г), промывали MeOH с последующим элюированием 2,0М аммиака в MeOH с получением необходимого продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (0,07 г, 30%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=0,89 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=241/243$.

Пример A8.

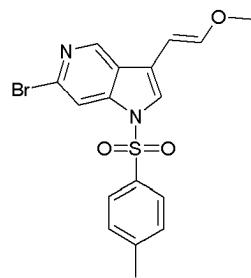
а) Получение промежуточного соединения 18



Перемешанный раствор 6-бром-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-карбоксальдегида (15,0 г, 66,7 ммоль) в DMF (150 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 3,20 г, 80,0 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин смесь обрабатывали π-толуолсульфонил хлоридом (14,0 г, 73,3 ммоль) и подогревали до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления воды и полученный в результате осадок собирали с помощью фильтрации, последовательно промывали водой и Et₂O и высушивали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (22,7 г, 90%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=3,48 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=379/381$.

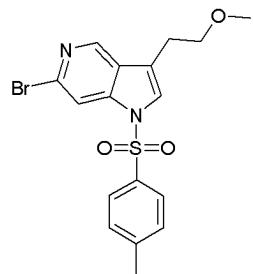
б) Получение промежуточного соединения 19



Перемешанный раствор (метоксиметил)трифенилfosfonия хлорида (1,27 г, 3,70 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере азота при -60°C по каплям обрабатывали раствором 1,6М н-бутиллития в гексанах (2,3 мл, 3,70 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали до -60°C и обрабатывали промежуточным соединением 18 (0,70 г, 1,85 ммоль). Полученную в результате суспензию подогревали до температуры окружающей среды в течение 2 часов, разводили солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1:6:4 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,40 г, 54%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=4,06 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=407/409$.

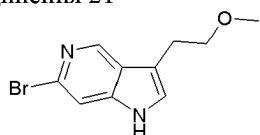
с) Получение промежуточного соединения 20



Перемешанную суспензию промежуточного соединения 19 (0,36 г, 0,89 ммоль) в EtOAc (30 мл) и MeOH (10 мл) в атмосфере водорода при температуре окружающей среды обрабатывали платиной (5% на угле, 0,17 г) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 36 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1-1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,20 г, 53%).

LCMS (Способ B). Время удерживания=3,89 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =409/411.

d) Получение промежуточного соединения 21

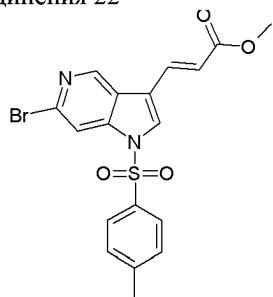


Перемешанный раствор промежуточного соединения 20 (0,20 г, 0,48 ммоль) в MeOH (7,0 мл) и THF (3,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали метоксидом натрия (25% по весу в MeOH, 1,0 мл, 4,37 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,12 г, 100%).

LCMS (Способ B). Время удерживания=1,78 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =255/257.

Пример A9.

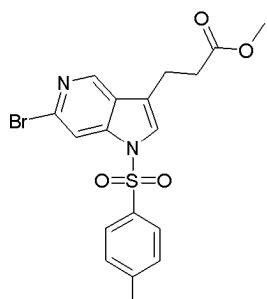
a) Получение промежуточного соединения 22



Перемешанную суспензию промежуточного соединения 18 (1,73 г, 4,56 ммоль) в MeOH (75 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали метил(трифенилfosфорилиден)ацетатом (1,83 г, 4,18 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1-1:3 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,82 г, 92%).

LCMS (Способ C). Время удерживания=4,10 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =435/437.

b) Получение промежуточного соединения 23

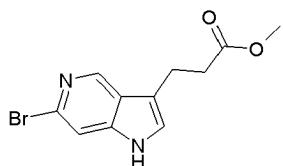


Перемешанную суспензию промежуточного соединения 22 (2,11 г, 4,84 ммоль) в DCM (60 мл) и MeOH (20 мл) в атмосфере водорода при температуре окружающей среды обрабатывали платиной (5% на угле, 0,60 г) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали через

Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1-1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,195 г, 53%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=3,94 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =437/439.

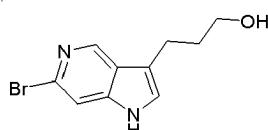
c) Получение промежуточного соединения 24



Перемешанный раствор промежуточного соединения 23 (0,58 г, 1,34 ммоль) в MeOH (21 мл) и THF (7,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали метоксидом натрия (25% по весу в MeOH, 3,1 мл, 13,4 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,33 г, 87%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=2,01 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =283/285.

d) Получение промежуточного соединения 25

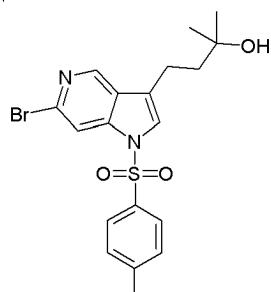


Перемешанный раствор промежуточного соединения 24 (0,33 г, 1,17 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали 2,0М тетраборогидрид лития в THF (2,34 мл, 4,68 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 36 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали *in vacuo* и разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1-1:10 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,11 г, 36%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=1,51 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =255/257.

Пример A10.

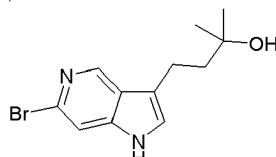
a) Получение промежуточного соединения 26



Перемешанный раствор промежуточного соединения 23 (0,28 г, 0,64 ммоль) в THF (11 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали 1,4М метилмагнийбромида в смеси THF и толуола (2,3 мл, 3,2 ммоль) и полученную в результате смесь подогревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию гасили водой и разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,26 г, 92%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=3,74 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =437/439.

b) Получение промежуточного соединения 27



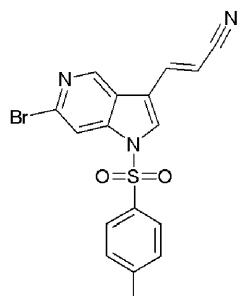
Перемешанный раствор промежуточного соединения 26 (0,26 г, 0,59 ммоль) в MeOH (7,0 мл) и THF (3,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали метоксидом натрия (2,5% по весу в MeOH, 1,3 мл, 5,85 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым рас-

творм, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,17 г, 99%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=1,90 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=283/285$.

Пример A11.

а) Получение промежуточного соединения 28



Перемешанную суспензию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,08 г, 1,95 ммоль) в THF (9,0 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали раствором диэтилцианометилfosфоната (0,34 г, 1,90 ммоль) в THF (1,0 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь обрабатывали по частям промежуточным соединением 18 (0,51 г, 1,35 ммоль) и полученную в результате смесь подогревали до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C, разводили насыщенным водным раствором хлорида аммония и разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с Et_2O с получением необходимого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,67 г, 93%).

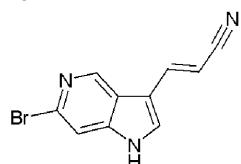
LCMS (Способ С). Время удерживания=3,98 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=402/404$.

Промежуточное соединение 77 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 28 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 4).

Таблица 4

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
77		a) Диэтилцианометилfosфонат b) Промежуточное соединение 31	Время удерживания= 4,02 минуты, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=416/418$ (Способ В)

б) Получение промежуточного соединения 29



Суспензию промежуточного соединения 28 (0,15 г, 0,37 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,37 г, 1,12 ммоль) в MeOH (3,0 мл) и THF (6,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. С помощью растирания в порошок остатка с Et_2O получали необходимый продукт в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,093 г, 99%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=2,61 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=248/250$.

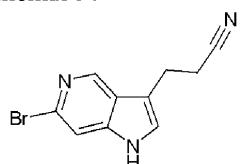
Промежуточные соединения 64 и 65 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 29 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 5).

Таблица 5

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
64		Промежуточное соединение 77	Время удерживания=2,60 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=262/264$ (Способ С)
65		Промежуточное соединение 80	Время удерживания=2,66 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=265/267$ (Способ С)

Пример A12.

a) Получение промежуточного соединения 30



Смесь промежуточного соединения 29 (0,12 г, 0,48 ммоль), платины (5% на угле, 0,01 г) и EtOH (5,0 мл) в атмосфере водорода (2 бар) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 64 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. С помощью растирания в порошок остатка с Et₂O получали необходимый продукт в виде твердого вещества белого цвета (0,134 г, 63%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=1,71 мин, масса/заряд $[M+H]^+=250/252$.

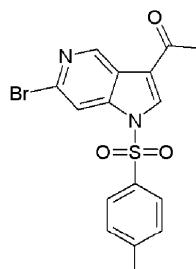
Промежуточное соединение 66 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 30 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 6).

Таблица 6

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
66		Промежуточное соединение 65	Время удерживания=1,99 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=269/271$ (Способ С)

Пример A13.

a) Получение промежуточного соединения 31



Перемешанный раствор 3-ацетил-6-бром-5-азаиндола (0,72 г, 3,01 ммоль), DMAP (7 мг, 0,06 ммоль), диизопропилэтамина (1,2 мл, 6,60 ммоль) в DCM (35 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали п-толуолсульфонила хлоридом (0,69 г, 3,60 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и EtOAc (0:1-8:2 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (1,06 г, 89%).

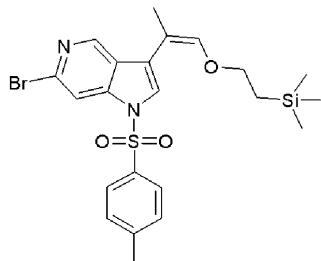
LCMS (Способ D). Время удерживания=3,66 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =393/395.

Промежуточное соединение 68 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 31 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 7).

Таблица 7

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
68		Промежуточное соединение 62	Время удерживания=4,67 минуты, масса/заряд $[M+H]^+$ =532/534 (Способ С)

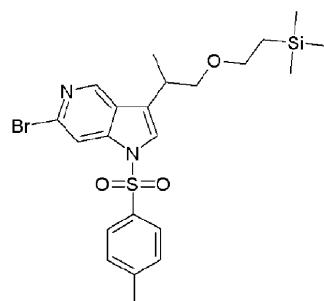
b) Получение промежуточного соединения 32



Перемешанный раствор 2-(триметилсилил)этоксиметилтрифенилfosфония хлорида (0,86 г, 2,00 ммоль) в THF (22,5 мл) в атмосфере азота при -78°C по каплям обрабатывали 1,6М н-бутиллития в гексанах (1,3 мл, 2,10 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь подогревали до 0°C и обрабатывали промежуточным соединением 31 (0,39 г, 1,00 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч смесь разводили водой и солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием DCM с получением необходимого продукта в виде масла желтого цвета (0,41 г, 74%).

LCMS (Способ D). Время удерживания=4,92 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =507/509.

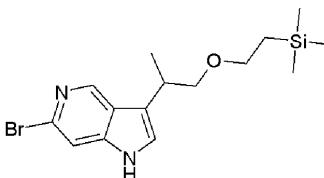
c) Получение промежуточного соединения 33



Перемешанную суспензию промежуточного соединения 32 (0,28 г, 0,55 ммоль) в EtOAc (15 мл) и MeOH (5,0 мл) в атмосфере водорода при температуре окружающей среды обрабатывали платиной (5% на угле, 0,09 г) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 72 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1-3:7 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,13 г, 47%).

LCMS (Способ C). Время удерживания=5,05 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =509/511.

d) Получение промежуточного соединения 34



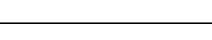
Раствор промежуточного соединения 33 (0,13 г, 0,26 ммоль) и метоксида натрия (25% по весу в

MeOH, 0,60 мл, 2,61 ммоль) в MeOH (7,0 мл) и THF (3,0 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,092 г, 99%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=3,83 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =355/357.

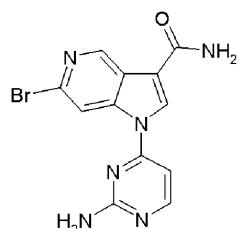
Промежуточное соединение 69 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 34 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 8).

Таблица 8

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
69		Промежуточное соединение 85	Время удерживания=0,30 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =326/328 (Способ С)

Пример А14

а) Получение промежуточного соединения 35



Перемешанную суспензию промежуточного соединения 1 (0,21 г, 0,87 ммоль), 2-амино-4-хлорпиримидина (0,12 г, 0,96 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,56 г, 1,73 ммоль) в NMP (2,0 мл) нагревали при 125°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 г), промывали MeOH с последующим элюированием 2,0М аммиака в MeOH. С помощью дополнительной очистки путем растирания в порошок с Et₂O получали необходимый продукт в виде твердого вещества бежевого цвета (0,14 г, 48%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=1,94 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =333/335.

Промежуточные соединения 36-41, 43-58, 70 и 71 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 35 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 9).

Таблица 9

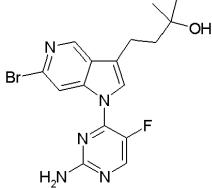
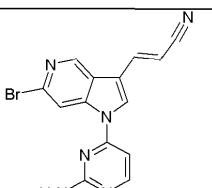
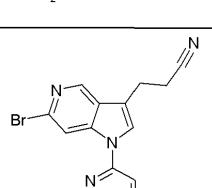
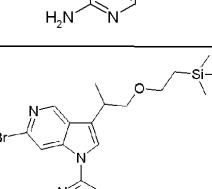
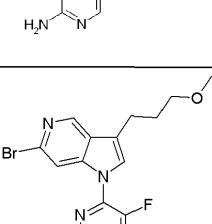
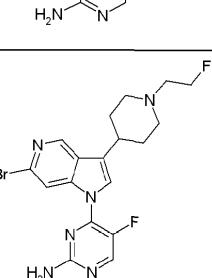
Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
36		a) 6-бром-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин; b) 2-амино-4-хлорпиrimидин	Время удерживания= 2,01 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =290/292 (Способ С)
37		a) 6-бром-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин; b) 4-хлор-N-метилпиrimидин-2-амин	Время удерживания= 2,39 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ = 304/306 (Способ В)
38		a) 6-бром-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин; b) 4,5-дихлорпиrimидин-2-амин	Время удерживания= 2,88 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =324/326/328 (Способ В)
39		a) 6-бром-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин; b) 4-хлор-5-метилпиrimидин-2-амин	Время удерживания= 2,38 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =304/306 (Способ С)
40		a) 6-бром-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин; b) 4-хлор-5-фторпиrimидин-2-амин	Время удерживания= 2,76 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ = 308/310 (Способ А)
41		a) промежуточное соединение 2; b) 2-амино-4-хлорпиrimидин	Время удерживания= 2,05 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =347/349 (Способ С)

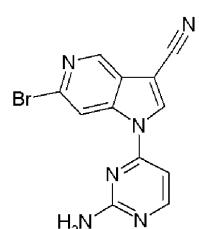
43		a) промежуточное соединение 5; b) 2-амино-4-хлорпиримидин	Время удерживания= 2,18 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=376/378$ (Способ В)
44		a) промежуточное соединение 6; b) 2-амино-4-хлорпиримидин	Время удерживания= 2,11 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=334/336$ (Способ В)
45		a) промежуточное соединение 8; b) 2-амино-4-хлорпиримидин	Время удерживания= 1,85 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=329/331$ (Способ D)
46		a) промежуточное соединение 9; b) 2-амино-4-хлорпиримидин	Время удерживания= 2,24 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=318/320$ (Способ D)
47		a) промежуточное соединение 13; b) 2-амино-4-хлорпиримидин	Время удерживания= 2,58 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=288/290$ (Способ С)
48		a) промежуточное соединение 15; b) 2-амино-4-хлорпиримидин	Время удерживания= 1,56 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=387/389$ (Способ С)

49		a) промежуточное соединение 15; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания= 1,89 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=405/407$ (Способ В)
50		a) промежуточное соединение 17; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания= 1,83 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=334/336$ (Способ В)
51		a) промежуточное соединение 21; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания= 2,18 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=348/350$ (Способ В)
52		a) промежуточное соединение 25; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания= 1,95 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=348/350$ (Способ В)
53		a) промежуточное соединение 25; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания= 2,52 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=366/368$ (Способ В)
54		a) промежуточное соединение 27; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания= 2,21 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=376/378$ (Способ С)

Пример А15.

а) Получение промежуточного соединения 59

55		a) промежуточное соединение 27; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания= 2,82 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺⁼ 394/396 (Способ В)
56		a) промежуточное соединение 29; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания= 2,63 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺⁼ 341/343 (Способ С)
57		a) промежуточное соединение 30; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания= 1,12 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺⁼ 343/345 (Способ С)
58		a) промежуточное соединение 34; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания= 3,81 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺⁼ 448/450 (Способ С)
70		a) промежуточное соединение 66; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания= 3,11 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺⁼ 380/382 (Способ С)
71		a) промежуточное соединение 69; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания= 1,91 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺⁼ 437/439 (Способ С)



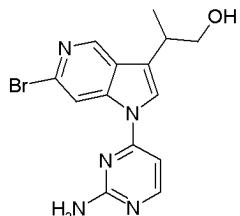
Перемешанный раствор промежуточного соединения 35 (0,25 г, 0,75 ммоль) и Et₃N (0,84 мл, 6,00 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали трифтруксусным ангидридом (0,42 мл, 3,00 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeOH (5,0 мл), обрабатывали насыщенным водным раствором карбоната калия и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 г), промывали MeOH с последующим элюированием 2,0М амиака в MeOH с получением необходимого продукта в виде твердого вещества светло-коричневого

цвета (0,082 г, 35%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=2,63 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =315/317.

Пример A16.

а) Получение промежуточного соединения 60

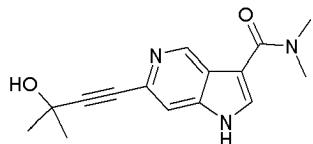


Раствор промежуточного соединения 58 (0,12 г, 0,26 ммоль) в 12М водного раствора HCl (1,0 мл) и MeOH (5,0 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 г), промывали MeOH с последующим элюированием 2,0М аммиака в MeOH с получением необходимого продукта в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,078 г, 85%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=2,01 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =348/350.

Пример A17.

а) Получение промежуточного соединения 42

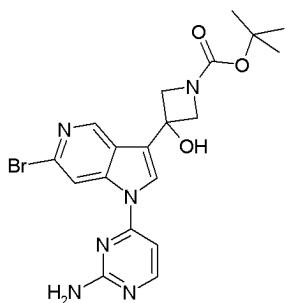


Перемешанную смесь промежуточного соединения 3 (0,08 г, 0,31 ммоль), 2-метилбут-3-ин-2-ол (0,03 г, 0,36 ммоль), тетракис(трифенилfosфин)палладия (0,07 г, 0,06 ммоль), йодида меди (I) (6,0 мг, 0,03 ммоль), Et₃N (0,30 мл, 2,14 ммоль) и ацетонитрила (1,5 мл) нагревали путем микроволнового излучения при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 г), промывали MeOH с последующим элюированием 2,0М аммиака в MeOH с получением необходимого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (0,066 г, 79%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=1,52 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =272.

Пример A18.

а) Получение промежуточного соединения 74



Перемешанную суспензию промежуточного соединения 61 (1,63 г, 4,43 ммоль), 2-амино-4-хлорпиримидина (0,69 г, 5,31 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,89 г, 8,87 ммоль) в DMF (20 мл) нагревали путем микроволнового излучения при 110°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем растирания в порошок с DCM с получением необходимого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,96 г, 47%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=2,64 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =461/463.

Промежуточные соединения 73, 75, 76 и 97 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 74 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 10).

Таблица 10

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
73		a) промежуточное соединение 78; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания=2,9 5 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =375/377 (Способ С)
75		a) промежуточное соединение 93; b) 2-амино-4-хлорпириимидин	Время удерживания=0,2 9/1,65 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =413/415 (Способ С)
76		a) промежуточное соединение 91; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания=3,7 3 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =491/493 (Способ В)
97		a) промежуточное соединение 101; b) 2-амино-4-хлор-5-фторпириимидин	Время удерживания=3,8 4 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =491/493 (Способ С)

Пример A19.

a) Получение промежуточного соединения 78

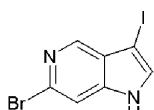


Смесь промежуточного соединения 64 (0,47 г, 1,78 ммоль), платины (10% на угле, 0,09 г), EtOAc (50 мл) и DMF (50 мл) в атмосфере водорода (3,5 бар) перемешивали при 45°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки путем растирания в порошок со смесью MeOH и DCM с последующей колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и пентана (0:1-1:1 по объему) получали необходимый продукт в виде твердого вещества белого цвета (0,07 г, 6%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=1,97 мин, масса/заряд [M+H]⁺=264/266.

Пример A20.

a) Получение промежуточного соединения 79

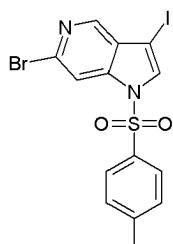


Перемешанный раствор 6-бром-5-азаиндол (3,00 г, 15,2 ммоль) в DMF (30 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали порошкообразным гидроксидом калия (3,42 г, 60,9 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли йод (4,25 г, 16,74 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали в порошок с по-

лучением необходимого продукта в виде твердого вещества кремового цвета (5,06 г, 100%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=2,92 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =322/324.

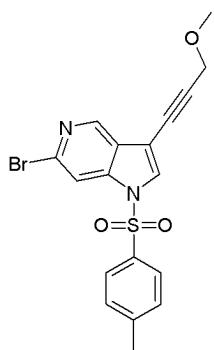
b) Получение промежуточного соединения 67



Перемешанный раствор промежуточного соединения 79 (4,92 г, 15,2 ммоль), DMAP (37 мг, 0,30 ммоль), диизопропилэтамина (5,82 мл, 33,4 ммоль) в DCM (110 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали п-толуолсульфонилхлоридом (3,47 г, 18,2 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разделяли между водой и DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием DCM с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (5,87 г, 81%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=4,37 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =477/479.

c) Получение промежуточного соединения 80

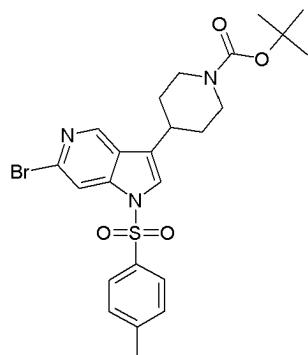


Смесь промежуточного соединения 67 (0,75 г, 1,57 ммоль), 3-метоксипропина (0,13 мл, 1,57 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,18 г, 0,16 ммоль), Et_3N (1,09 мл, 7,86 ммоль), йодида меди (0,02 г, 0,08 ммоль) и ацетонитрила (3,0 мл) нагревали путем микроволнового излучения при 100°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и пентана (0:1-2:3 по объему) с получением необходимого продукта (0,54 г, 82%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=4,19 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =419/421.

Пример A21.

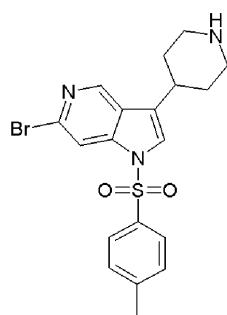
a) Получение промежуточного соединения 81



Смесь промежуточного соединения 68 (3,6 г, 6,76 ммоль), платины (10% на угле, 0,8 г) EtOH (100 мл) и EtOAc (100 мл) в атмосфере водорода (3,5 бар) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1-1:49 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0, 63 г, 17%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=4,60 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =534/536.

b) Получение промежуточного соединения 84



Перемешанный раствор промежуточного соединения 81 (0,63 г, 1,18 ммоль) в DCM (15,0 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали трифтормукусной кислотой (3,0 мл, 39,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE с элюированием смесью MeOH и 2,0M раствора амиака в MeOH (1:0-0:1 по объему). С помощью дополнительной очистки путем растирания в порошок с Et₂O получали необходимый продукт в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,43 г, 85%).

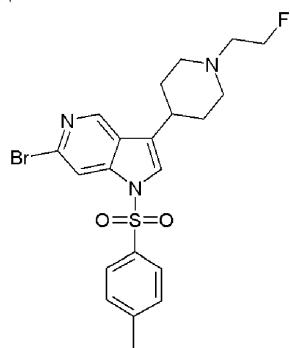
LCMS (Способ С). Время удерживания=2,44 мин, масса/заряд [M+H]⁺=434/436.

Промежуточные соединения 83 и 98 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 84 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 11).

Таблица 11

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
83		Промежуточное соединение 76	Время удерживания=0,27/1, 83 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =391/393 (Способ В)
98		Промежуточное соединение 97	Время удерживания=0,27/1, 90 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =391/393 (Способ В)

c) Получение промежуточного соединения 85



Перемешанную смесь промежуточного соединения 84 (0,20 г, 0,46 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) и DMF (3,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали 1-фтор-2-йодэтаном (0,16 г, 0,92 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 22 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между водой и Et₂OAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с Et₂O с получением необходимого продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (0,22 г, 98%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=2,49 мин, масса/заряд [M+H]⁺=480/482.

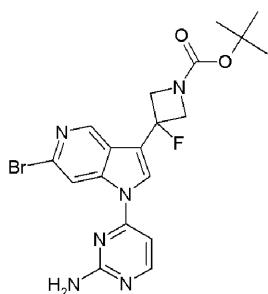
Промежуточные соединения 86, 87, 99 и 100 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 85 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 12).

Таблица 12

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
86		a) промежуточное соединение 83; b) 1-йод-трифторметилпропан	Время удерживания=2,04 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=487/489$ (Способ С)
87		a) промежуточное соединение 83; b) 1-бром-3-фторпропан	Время удерживания=2,04 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=451/453$ (Способ С)
99		a) промежуточное соединение 98; b) 1-йод-трифторметилпропан	Время удерживания=2,08 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=487/489$ (Способ В)
100		a) промежуточное соединение 92; b) бензилбромид	Время удерживания=0,29 /1,95 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=463/465$ (Способ С)

Пример A22.

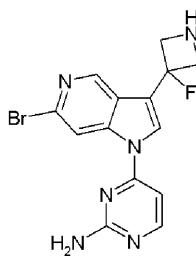
а) Получение промежуточного соединения 88



Перемешанную смесь промежуточного соединения 74 (0,96 г, 2,07 ммоль) и DCM (5,0 мл) при температуре окружающей среды по каплям обрабатывали трифторидом диэтиламиносера (0,55 мл, 4,15 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с Et_2O с получением необходимого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,29 г, 30%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=3,25 мин, масса/заряд $[M+H]^+=463/465$.

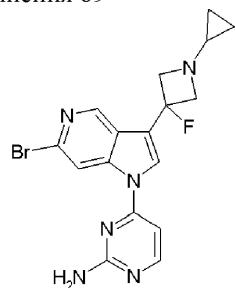
б) Получение промежуточного соединения 82



Перемешанный раствор промежуточного соединения 88 (0,33 г, 0,71 ммоль) в DCM (3,0 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали трифтторуксусной кислотой (0,26 мл, 3,54 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и 2,0М раствора аммиака в MeOH (1:0-9:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,20 г, 80%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=1,58 мин, масса/заряд $[M+H]^+=363/365$.

с) Получение промежуточного соединения 89



Перемешанный раствор промежуточного соединения 82 (0,20 г, 0,55 ммоль) в смеси MeOH (5,0 мл) и уксусной кислоты (2,5 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали (1-этоксициклогексилпропокси)триметилсиланом (0,48 мл, 2,75 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин смесь обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,21 г, 3,29 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 1,0 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали *in vacuo* и разделяли между 2,0М водного раствора карбоната натрия и EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью 2,0М раствора аммиака в MeOH и DCM (0:1-1:19 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,09 г, 41%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=1,74 мин, масса/заряд $[M+H]^+=403/405$.

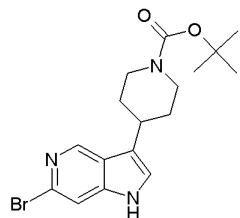
Промежуточное соединение 90 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 89 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 13).

Таблица 13

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
90		а) промежуточное соединение 92; б) 3,3,3-трифтторпропиональдегид	Время удерживания=1,72 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=469/471$ (Способ В)

Пример А23.

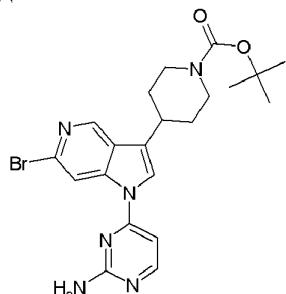
а) Получение промежуточного соединения 91



Перемешанный раствор промежуточного соединения 62 (2,08 г, 5,50 ммоль) в смеси MeOH (10 мл) и EtOH (30 мл) в атмосфере водорода при температуре окружающей среды обрабатывали оксидом платины(IV) (0,20 г, 0,88 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE с элюированием смесью MeOH и 2,0M раствора аммиака в MeOH (1:0-0:1 по объему). Посредством дополнительной очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1-1:19 по объему) получали необходимый продукт в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,69 г, 33%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=3,16 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=380/382$.

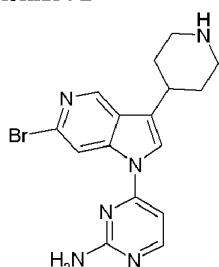
б) Получение промежуточного соединения 72



Перемешанную суспензию промежуточного соединения 91 (0,69 г, 1,81 ммоль), 2-амино-4-хлорпirimидина (0,23 г, 1,81 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,18 г, 3,62 ммоль) в DMF (20 мл) нагревали путем микроволнового излучения при 110°C в течение 40 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1-1:19 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,52 г, 61%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=3,17 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=473/475$.

с) Получение промежуточного соединения 92

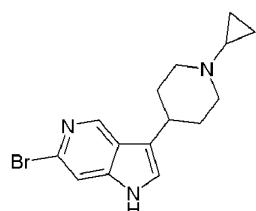


Раствор промежуточного соединения 72 (0,52 г, 1,11 ммоль) в 4,0M растворе HCl в диоксане (7,0 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали путем растирания в порошок с Et_2O . Посредством дополнительной очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1-1:19 по объему) получали необходимый продукт в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,32 г, 77%).

LCMS (Способ С). Время удерживания=3,17 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=373/375$.

Пример A24.

а) Получение промежуточного соединения 93



Перемешанный раствор промежуточного соединения 63 (0,38 г, 1,19 ммоль) в смеси MeOH (20 мл)

и DCM (10 мл) в атмосфере водорода при температуре окружающей среды обрабатывали оксидом платины(IV) (0,08 г, 0,35 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колончной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (0:1-1:19 по объему) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,69 г, 33%).

LCMS (Способ В). Время удерживания=3,16 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =320/322.

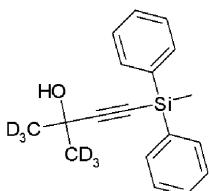
Промежуточное соединение 101 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 93 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 14).

Таблица 14

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
101		Промежуточное соединение 96	Время удерживания=3,3 2 минуты, масса/заряд $[M+H]^+$ =380/382 (Способ В)

Пример A25.

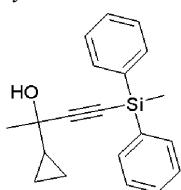
a) Получение промежуточного соединения 94



Перемешанный раствор (метилдифенилсилил)ацетилена (2,0 мл, 9,08 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере аргона при -78°C обрабатывали 1,6М раствором н-бутиллития в гексанах (6,25 мл, 10,0 ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания в течение 1 ч смесь обрабатывали ацетон-d₆ (0,79 мл, 10,91 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь гасили путем добавления воды и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колончной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и циклогексана (0:1-3:7 по объему) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (2,51 г, 96%).

Пример A26.

a) Получение промежуточного соединения 95

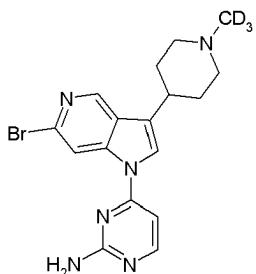


(R- или S-энантиомер)

Перемешанный раствор (метилдифенилсилил)ацетилена (80,0 г, 359,8 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1200 мл) в атмосфере аргона при -78°C обрабатывали н-бутиллитием (23,5 г, 367 ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания в течение 1 ч смесь обрабатывали 1-циклогептапентадиеном (36,3 г, 432 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь гасили путем добавления воды и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хиральной препаративной SFC со следующими условиями: колонка, ChiralPak IC, 300×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза, CO₂ (90%) и смесь гептана и изопропанола (1:1 по объему) (10%); скорость потока 200 мл/мин., встречное давление 100 бар; детектор, UV 220 нм; температура колонки 38°C. Первый элюируемый энантиомер выделяли в виде твердого вещества грязно-белого цвета (20,2 г, 47,5%). Второй элюируемый энантиомер (промежуточное соединение 95, R-или S-энантиомер) выделяли в виде твердого вещества грязно-белого цвета (20,2 г, 47,5%).

Пример A27.

a) Получение промежуточного соединения 102



Перемешанную смесь промежуточного соединения 92 (0,20 г, 0,54 ммоль), формальдегида-d₂ (0,17 г, 1,05 ммоль), ацетата натрия (0,04 г, 0,54 ммоль), метанола-d₄ (6,0 мл) и 1,2-дихлорэтана (3,5 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали триацетоксибордейтеридом натрия (0,23 г, 1,07 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE с элюированием смесью MeOH и 2,0M раствора аммиака в MeOH (1:0-0:1 по объему). С помощью дополнительной очистки путем растирания в порошок с Et₂O получали необходимый продукт в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,19 г, 93%).

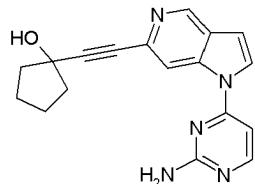
LCMS (Способ D). Время удерживания=1,45 мин, масса/заряд [M+H]⁺=390/392.

Получение соединений.

Значения содержания кислоты (например, муравьиной кислоты или уксусной кислоты) в соединениях, предусматриваемых в данном документе, являются таковыми, которые получены экспериментальным путем и могут варьировать при применении различных аналитических способов. Содержание муравьиной кислоты или уксусной кислоты, описанное в данном документе, определяли с помощью интеграции ¹H ЯМР и описывали вместе с результатами ¹H ЯМР. Соединения с содержанием кислоты ниже 0,5 эквивалента могут считаться свободными основаниями.

Пример B1.

a) Получение соединения 1



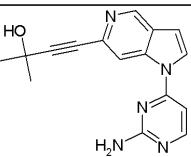
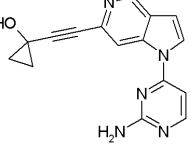
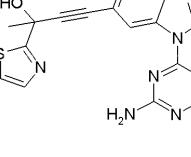
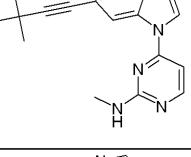
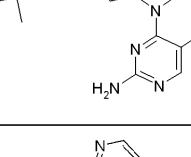
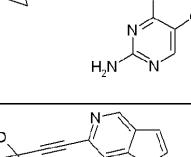
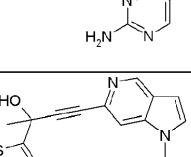
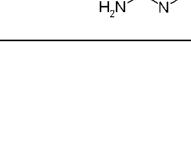
Перемешанную смесь промежуточного соединения 36 (0,20 г, 0,69 ммоль), 1-этинилцикlopентанола (0,17 мл, 1,52 ммоль), тетракис(трифенилfosфин)пallадия (0,32 г, 0,28 ммоль), йодида меди (I) (13,0 мг, 0,07 ммоль), Et₃N (0,7 мл, 4,80 ммоль) и ацетонитрила (4,0 мл) нагревали путем микроволнового излучения при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH и DCM (1:19-1:9 по объему). С помощью дополнительной очистки путем растирания в порошок с Et₂O получали необходимый продукт в виде твердого вещества бежевого цвета (0,030 г, 14%).

LCMS (Способ E). Время удерживания=2,29 мин, масса/заряд [M+H]⁺=320.

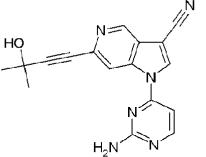
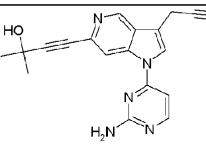
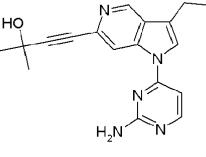
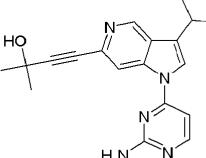
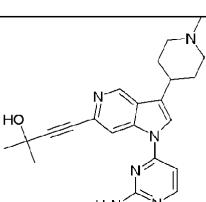
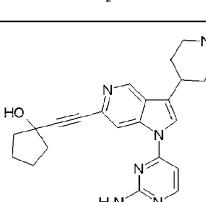
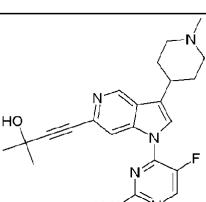
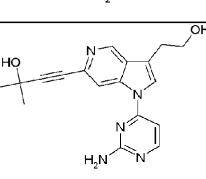
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=0,8, 3,7 Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 1,93-1,87 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 4H).

Соединения 3-44, 54 и 56 получали в соответствии с протоколом реакции примера B1 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 15).

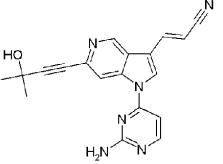
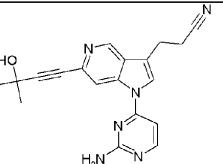
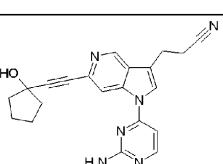
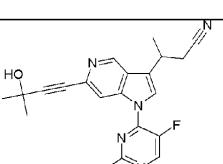
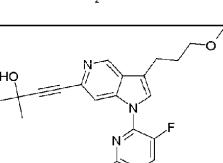
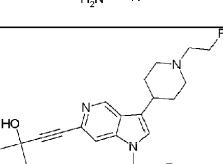
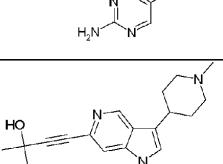
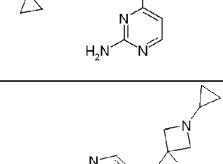
Таблица 15

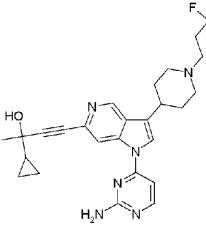
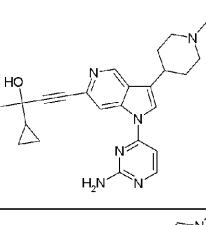
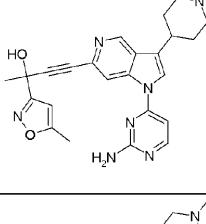
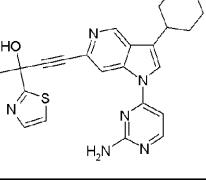
Соединение	Структура	Исходные материалы
3		a) промежуточное соединение 36; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
4		a) промежуточное соединение 36; b) 1-этинилциклогептанол
5		a) промежуточное соединение 36; b) 2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол
6		a) промежуточное соединение 37; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
7		a) промежуточное соединение 38; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
8		a) промежуточное соединение 38; b) 1-этинилциклогептанол
9		a) промежуточное соединение 38; b) 1-этинилцикlopентанол
10		a) промежуточное соединение 38; b) 2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол

11		a) промежуточное соединение 39; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
12		a) промежуточное соединение 40; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
13		a) промежуточное соединение 40; b) 1-этинилцикlopентанол
14		a) промежуточное соединение 35; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
15		a) промежуточное соединение 41; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
16		a) промежуточное соединение 60; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
17		a) промежуточное соединение 43; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
18		a) промежуточное соединение 44; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол

19		a) промежуточное соединение 59; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
20		a) промежуточное соединение 45; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
21		a) промежуточное соединение 46; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
22		a) промежуточное соединение 47; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
23		a) промежуточное соединение 48; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
24		a) промежуточное соединение 48; b) 1-этинилцикlopентанол
25		a) промежуточное соединение 49; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
26		a) промежуточное соединение 50; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол

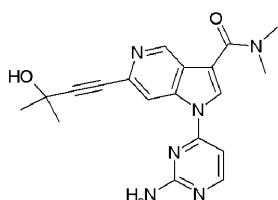
27		a) промежуточное соединение 51; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
28		a) промежуточное соединение 52; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
29		a) промежуточное соединение 53; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
30		a) промежуточное соединение 53; b) 1-этинилцикlopентанол
31		a) промежуточное соединение 54; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
32		a) промежуточное соединение 54; b) 1-этинилцикlopентанол
33		a) промежуточное соединение 55; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
34		a) промежуточное соединение 55; b) 1-этинилцикlopентанол

35		a) промежуточное соединение 56; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
36		a) промежуточное соединение 57; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
37		a) промежуточное соединение 57; b) 1-этинилциклогептанол
38		a) промежуточное соединение 73; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
39		a) промежуточное соединение 70; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
40		a) промежуточное соединение 71; b) 2-метилбут-3-ин-2-ол
41		a) промежуточное соединение 48; b) 2-циклогептил-бут-3-ин-2-ол
42		a) промежуточное соединение 89; b) 2-циклогептил-бут-3-ин-2-ол

43		a) промежуточное соединение 90; b) 2-циклогексил-бут-3-ин-2-ол
44		a) промежуточное соединение 75; b) 2-циклогексил-бут-3-ин-2-ол
54		a) промежуточное соединение 48; b) 2-(5-метил-изоксазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол
56		a) промежуточное соединение 48; b) 2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол

Пример В2.

a) Получение соединения 2



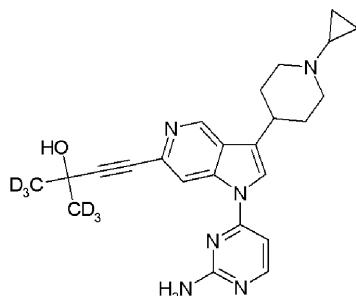
Перемешанную суспензию промежуточного соединения 42 (0,066 г, 0,24 ммоль), 2-амино-4-хлорпиримидина (0,035 г, 0,27 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,16 г, 0,49 ммоль) в NMP (2,0 мл) нагревали путем микроволнового излучения при 125°C в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE (20 г), промывали MeOH с последующим элюированием 2,0М аммиака в MeOH. С помощью дополнительной очистки путем растирания в порошок с Et₂O с последующей HPLC на колонке C18 с элюированием смесью воды и ацетонитрила, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (9:1:1:19 по объему) получали необходимый продукт в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета (0,021 г, 24%, 0,7 эквивалентов присутствующей муравьиной кислоты).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,16 мин, масса/заряд [M+H]⁺=365.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,92 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,58 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 0,7H), 7,08 (s, 2H), 7,02 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,08 (s, 6H), 1,47 (s, 6H).

Пример В3.

a) Получение соединения 45



Дегазированную смесь промежуточного соединения 75 (0,10 г, 0,24 ммоль), промежуточного со-

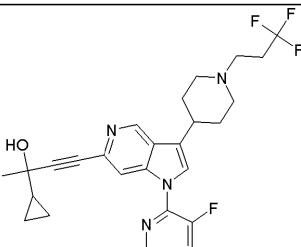
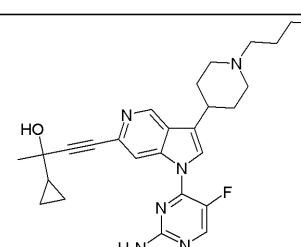
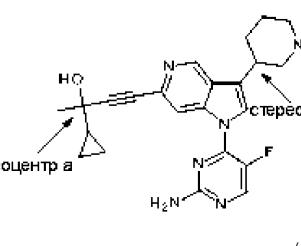
единения 94 (0,10 г, 0,36 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,06 г, 0,05 ммоль), йодида меди (4,6 мг, 0,02 ммоль), Et₃N (0,24 мл, 1,69 ммоль) и ацетонитрила (2,0 мл) обрабатывали 1,0M раствором фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,12 мл, 0,12 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали с помощью микроволнового излучения при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью 2,0M раствора аммиака в MeOH и DCM (0:1:1:9 по объему). С помощью дополнительной очистки путем препаративной HPLC с обращенной фазой с элюированием смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% гидроксида аммония (1:19:4:1 по объему в течение 20 мин) получали необходимый продукт (0,034 г, 33%).

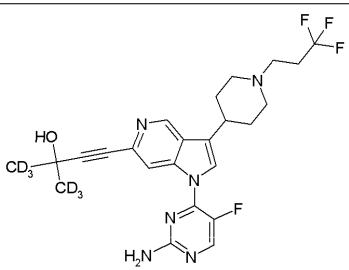
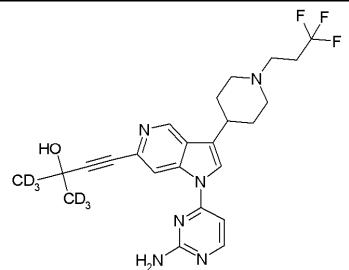
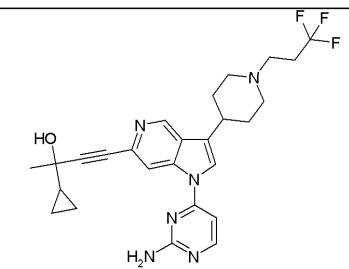
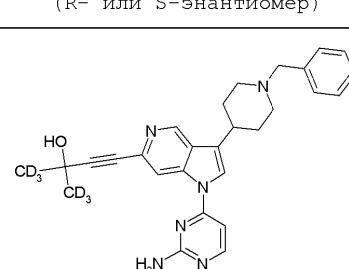
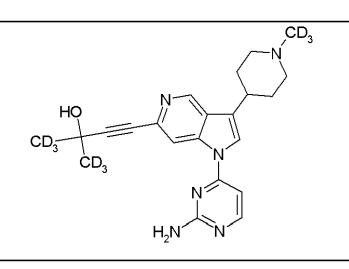
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,90 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,63 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,99 (d, J=5,8 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,05 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,95 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,72-1,63 (m, 3H), 0,48-0,41 (m, 2H), 0,34-0,29 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,81 мин, масса/заряд [M+H]⁺=423.

Соединения 46-53 получали в соответствии с протоколом реакции примера В3 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 16).

Таблица 16

Соединение	Структура	Исходные материалы
46	 (R- или S-энантиомер)	a) промежуточное соединение 86; b) промежуточное соединение 95
47	 (R- или S-энантиомер)	a) промежуточное соединение 87; b) промежуточное соединение 95
48	 (Смесь диастереоизомеров (aR, bS) и (aR, bR) или смесь диастереоизомеров (aS, bR) и (aS, bS))	a) промежуточное соединение 99; b) промежуточное соединение 95

49		a) промежуточное соединение 86; b) промежуточное соединение 94
50		a) промежуточное соединение 90; b) промежуточное соединение 94
51		a) промежуточное соединение 90; b) промежуточное соединение 95
52		a) промежуточное соединение 100; b) промежуточное соединение 94
53		a) промежуточное соединение 102; b) промежуточное соединение 94

Аналитическая часть.

LCMS.

Масс-спектрометрические (LCMS) эксперименты для определения значений времени удерживания и связанных с массой ионов осуществляли с применением следующих способов.

Способ А. Эксперименты осуществляли на квадрупольном масс-спектрометре Waters ZMD, связанном с LC-системой Waters 1525 с детектором на диодной матрице. Спектрометр характеризуется источником электрораспыления, действующим в режиме положительной и отрицательной ионизации. Дополнительную детекцию обеспечивали применением испарительного детектора светорассеяния Sedex 85. LC осуществляли с применением колонки Luna, 3 мкм, 30×4,6 мм, C18 и при скорости потока 2 мл/мин. Исходная система растворителя представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель В) в течение первых 0,5 мин с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В на протяжении следующих 4 мин. Конечная система растворителя оставалась неизменной в течение еще 1 мин.

Способ В. Эксперименты осуществляли на квадрупольном спектрометре Waters VG Platform II, связанном с LC-системой Hewlett Packard 1050 с детектором на диодной матрице. Спектрометр характери-

зуется источником электрораспыления, действующим в режиме положительной и отрицательной ионизации. Дополнительную детекцию обеспечивали применением испарительного детектора светорассеяния Sedex 85. LC осуществляли с применением колонки Luna, 3 мкм, 30×4,6 мм, C18 и при скорости потока 2 мл/мин. Исходная система растворителя представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель В) в течение первых 0,3 мин с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В на протяжении следующих 4 мин. Конечная система растворителя оставалась неизменной в течение еще 1 мин.

Способ С. Эксперименты осуществляли на квадрупольном масс-спектрометре Waters Platform LC, связанном с LC-системой Hewlett Packard HP1100 с детектором на диодной матрице.

Спектрометр характеризуется источником электрораспыления, действующим в режиме положительной и отрицательной ионизации. Дополнительную детекцию обеспечивали применением испарительного детектора светорассеяния Sedex 85. LC осуществляли с применением колонки Phenomenex Luna, 3 мкм, 30×4,6 мм, C18 и при скорости потока 2 мл/мин. Исходная система растворителя представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель В) в течение первых 0,5 минуты с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В на протяжении следующих 4 мин. Конечная система растворителя оставалась неизменной в течение еще 1 мин.

Способ D. Эксперименты осуществляли на квадрупольном масс-спектрометре Waters ZQ, связанном с LC-системой Hewlett Packard HP1100 с насосом для четырехкомпонентных смесей и PDA-детектором. Спектрометр характеризуется источником электрораспыления, действующим в режиме положительной и отрицательной ионизации. Дополнительную детекцию обеспечивали применением испарительного детектора светорассеяния Sedex 65. LC осуществляли с применением колонки Phenomenex Luna, 3 мкм, 30×4,6 мм, C18 и при скорости потока 2 мл/мин. Исходная система растворителя представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель В) в течение первых 0,3 мин с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В на протяжении следующих 4 мин. Конечная система растворителя оставалась неизменной в течение еще 1 мин.

Способ Е. Эксперименты осуществляли на квадрупольном масс-спектрометре Waters Micromass ZQ2000, связанном с UPLC-системой Waters Acquity с PDA-UV-детектором. Спектрометр характеризуется источником электрораспыления, действующим в режиме положительной и отрицательной ионизации. LC осуществляли с применением колонки Acquity BEH, 1,7 мкм, C18, колонки Acquity BEH Shield 1,7 мкм, RP18 или колонки Acquity HST, 1,8 мкм. Каждая колонка характеризовалась размерами 100×2,1 мм и эксплуатировалась при 40°C со скоростью потока 0,4 мл/мин. Исходная система растворителя представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты, (растворитель В) в течение первых 0,4 мин с последующим градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В на протяжении следующих 5,2 мин. Конечная система растворителя оставалась неизменной в течение еще 0,8 мин.

Данные ЯМР.

ЯМР-эксперименты в соответствии с данным документом осуществляли с использованием спектрометра Varian Unity Inova со стандартными последовательностями импульсов, действующего при 400 МГц при температуре окружающей среды. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) для слабопольного сдвига от тетраметилсилана (TMS), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

Значения содержания кислоты (например, муравьиной кислоты или уксусной кислоты) в соединениях, предусматриваемых в данном документе, являются таковыми, которые получены экспериментальным путем и могут варьировать при применении различных аналитических способов. Содержание муравьиной кислоты или уксусной кислоты, описанное в данном документе, определяли с помощью интеграции ^1H ЯМР. Соединения с содержанием кислоты ниже 0,5 эквивалента могут считаться свободными основаниями.

Соединение 3 (муравьиная кислота, 0,5 эквивалента).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,10 (s, 0,5H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,96 мин, масса/заряд [M+H]⁺=294.

Соединение 4.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,96 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 0,98 (s, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,95 мин, масса/заряд [M+H]⁺=292.

Соединение 5.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,82 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,16

(d, J=3,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,02 (s, 3H), 6,94 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J=3,5 Гц, 1H), 1,89 (s, 3H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,25 мин, масса/заряд [M+H]⁺=363.

Соединение 6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,81 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,95 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,32 мин, масса/заряд [M+H]⁺=308.

Соединение 7.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,83 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,85 (dd, J=0,8, 3,5 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 1,43 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,41 мин, масса/заряд [M+H]⁺=328/330.

Соединение 8.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,86 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 0,98-0,93 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,37 мин, масса/заряд [M+H]⁺=326/328.

Соединение 9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,83 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,85 (dd, J=0,8, 3,5 Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 1,90-1,83 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,71 мин, масса/заряд [M+H]⁺=354/356.

Соединение 10.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,85 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,64 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,87 (d, J=3,5 Гц, 1H), 1,85 (s, 3H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,67 мин, масса/заряд [M+H]⁺=397/399

Соединение 11.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,82 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,82 (dd, J=0,7, 3,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,07 мин, масса/заряд [M+H]⁺=308.

Соединение 12.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,46 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=3,2, 3,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,91 (dd, J=0,8, 3,6 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,29 мин, масса/заряд [M+H]⁺=312.

Соединение 13.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,46 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=3,1, 3,1 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,91 (dd, J=0,8, 3,6 Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 1,92-1,86 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,60 мин, масса/заряд [M+H]⁺=338.

Соединение 14.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,28 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,81 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,99 мин, масса/заряд [M+H]⁺=337.

Соединение 15.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,28 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,26 (q, J=4,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,81 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,47 (m, 1s), 2,78 (d, J=4,6 Гц, 3H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,11 мин, масса/заряд [M+H]⁺=351.

Соединение 16.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,56 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,26 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,94 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,71 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,29 (d, J=6,9 Гц, 3H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,12 мин, масса/заряд [M+H]⁺=352.

Соединение 17.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,83 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,58 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,92 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,45 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,53-1,45 (m, 8H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,4 Гц, 3H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=3,04 мин, масса/заряд [M+H]⁺=380.

Соединение 18.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,93 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,18 мин, масса/заряд [M+H]⁺=338.

Соединение 19. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,10 (s, 1H), 8,92 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,63 (d,

$J=1,0$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,79 мин, масса/заряд $[M+H]^+=319$.

Соединение 20.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,90 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,93 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,19 мин, масса/заряд $[M+H]^+=333$.

Соединение 21.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,81 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,92 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,28 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,41 мин, масса/заряд $[M+H]^+=322$.

Соединение 22.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,30 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,61 мин, масса/заряд $[M+H]^+=336$.

Соединение 23.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,85 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,72 мин, масса/заряд $[M+H]^+=391$.

Вторую партию выделяли с помощью присутствующей муравьиной кислоты, 1,0 эквивалента.

Соединение 24.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,86 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 2,93-2,76 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,96-1,87 (m, 6H), 1,77-1,65 (m, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,96 мин, масса/заряд $[M+H]^+=417$.

Соединение 25.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,90 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 2,86-2,78 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,91 мин, масса/заряд $[M+H]^+=409$.

Соединение 26.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,81 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,88 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,71 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,72-3,66 (m, 2H), 2,87 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,94 мин, масса/заряд $[M+H]^+=338$.

Соединение 27.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,89 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,63 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,26 мин, масса/заряд $[M+H]^+=352$.

Соединение 28.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,81 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,92 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,46 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,77 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,05 мин, масса/заряд $[M+H]^+=352$.

Соединение 29.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,47 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,44 (q, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,29 мин, масса/заряд $[M+H]^+=370$.

Соединение 30.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,47 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,44 (q, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,92-1,86 (m, 4H), 1,83-1,64 (m, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,57 мин, масса/заряд $[M+H]^+=396$.

Соединение 31.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,79 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,92 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,34 мин, масса/заряд $[M+H]^+=380$.

Соединение 32.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,25 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,92 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 4H), 1,79-1,65 (m, 6H), 1,15 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,60 мин, масса/заряд [M+H]⁺=406.

Соединение 33.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,84 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,81-2,75 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,64 мин, масса/заряд [M+H]⁺=398.

Соединение 34.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,88 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,47 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,82-1,65 (m, 6H), 1,19 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,88 мин, масса/заряд [M+H]⁺=424.

Соединение 35.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,20 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,36 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=17,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,90 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,44 (d, J=16,7 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,65 мин, масса/заряд [M+H]⁺=345.

Соединение 36.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,90 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,88 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,08 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,92 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,15 мин, масса/заряд [M+H]⁺=347.

Соединение 37.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,90 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,87 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,07 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,92 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,93-1,88 (m, 4H), 1,75-1,64 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,45 мин, масса/заряд [M+H]⁺=373.

Соединение 38.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,03 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,51 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (d, J=6,9 Гц, 3H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,66 мин, масса/заряд [M+H]⁺=379.

Соединение 39.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,88 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,48 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,39 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,72 мин, масса/заряд [M+H]⁺=384.

Соединение 40.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,95 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,48 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,62 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,50 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,00 (d, J=11,5 Гц, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,95 мин, масса/заряд [M+H]⁺=441.

Соединение 41 (муравьиная кислота, 1,0 эквивалента).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,91 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,59 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,31 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 2,96 (d, J=11,8 Гц, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (dd, J=9,9, 11,8 Гц, 2H), 1,99 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,21-1,14 (m, 1H), 0,59-0,38 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,92 мин, масса/заряд [M+H]⁺=417.

Соединение 42.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,86 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=5,2, 5,2 Гц, 3H), 5,39 (s, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,58-0,45 (m, 2H), 0,45-0,35 (m, 4H), 0,31-0,25 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,32 мин, масса/заряд [M+H]⁺=433.

Соединение 43.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,90 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,60 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,31 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 3H), 5,36 (s, 1H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 4H),

2,19-2,10 (m, 2H), 1,98 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,61-0,48 (m, 2H), 0,48-0,36 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,19 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =499.

Соединение 44.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,89 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,59 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,02-6,96 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 1,96 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,21-1,13 (m, 1H), 0,60-0,48 (m, 2H), 0,47-0,36 (m, 4H), 0,34-0,28 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,05 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =443.

Соединение 46.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,94 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,49 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 3,00 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,00 (d, J=11,8 Гц, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,57-0,37 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,41 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =517.

Соединение 47.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,94 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,49 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,56 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,44 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,01-2,87 (m, 3H), 2,43 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,10 (t, J=10,9 Гц, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,57-0,37 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,28 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =481,2.

Соединение 48.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,94 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,48 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,04 (d, J=10,7 Гц, 1H), 2,80 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,61-2,52 (m, 4H), 2,26-1,94 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,19-1,11 (m, 1H), 0,55-0,36 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,59 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =517.

Соединение 49.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,93 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,47 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 2,98 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,97 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,14 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =497.

Соединение 50.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,88 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 2,99 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,13 (dd, J=9,9, 11,6 Гц, 2H), 1,98 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,92 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =479.

Соединение 51.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,88 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,59 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,29 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 2,99 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 3H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,98 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,58-0,36 (m, 4H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,15 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =499.

Соединение 52.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,89 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,63 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,33 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,96-2,85 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,97 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=2,13 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =473.

Соединение 53.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,89 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,62 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,30 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 2,90-2,79 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,81-1,68 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,69 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =400.

Соединение 54.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,91-2,80 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,97 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =458.

Соединение 56.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,91 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,63 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,90-

2,79 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H).

LCMS (Способ Е). Время удерживания=1,89 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =460.

Фармакологическая часть.

Биологический анализ А.

Ингибиование активности рекомбинантной NF-кВ-индуцирующей киназы человека (NIK/MAP3K14).

Аналитический буфер представлял собой 50 mM Tris с pH 7,5, содержащий 1 mM этиленгликоль тетрауксусной кислоты (EGTA), 1 mM дитиотреитола (DTT), 0,1 mM Na₃VO₄, 5 mM MgCl₂, 0,01% Tween® 20. Анализы осуществляли в 384-луночных планшетах с высокой степенью связывания Mesoscale, которые были покрыты основным белком миелина (MBP) и блокированы бычьим сывороточным альбумином для предотвращения неспецифического связывания белка. Все тестируемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и в аналитическом буфере были выполнены дополнительные разведения. Конечная концентрация DMSO в анализах составляла 1% (об./об.). Инкубирования включали соединение (1% DMSO, в контрольных и холостых лунках), 25 мкМ аденоzin-5'-трифосфата (ATP) и 10 нМ NIK/MAP3K14-замещающий фермент с буфером в холостых лунках. Инкубирования осуществляли в течение 1 ч при 25°C с последующей промывкой и последовательным инкубированием с антителом кролика к фосфо-MBP и Sulfotag-антителом к Ig кролика перед считыванием значений связанного Sulfotag на Mesoscale Discovery. Сигнал, полученный в лунках, содержащих холостые образцы, вычитали из всех других лунок и IC₅₀ определяли с помощью аппроксимации сигмоидальной кривой к % ингибиования контроля в зависимости от Log₁₀ концентрации соединения.

Биологический анализ А2.

Ингибиование автофосфорилирования, влияющего на активность рекомбинантной NF-кВ-индуцирующей киназы человека (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®).

Активность автофосфорилирования NIK/MAP3K14 измеряли с использованием формата AlphaScreen® (аскрин) (Perkin Elmer). Все тестируемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и в аналитическом буфере были выполнены дополнительные разведения. Конечная концентрация DMSO в анализах составляла 1% (об./об.). Аналитический буфер представлял собой 50 mM Tris с pH 7,5, содержащий 1 mM EGTA (этиленгликоль тетрауксусная кислота), 1 mM DTT (дитиотреитол), 0,1 mM Na₃VO₄, 5 mM MgCl₂, 0,01% Tween® 20. Анализы осуществляли в 384-луночных Alphaplates (Perkin Elmer). Инкубирования включали соединение, 25 мкМ аденоzin-5'-трифосфата (ATP) и 0,2 нМ NIK/MAP3K14. Инкубирования инициировали посредством добавления GST-меченного фермента NIK/MAP3K14, осуществляли в течение 1 ч при 25°C и завершали посредством добавления стоп-буфера, содержащего антитело к фосфо-IKK Ser176/180. Гранулы с акцептором белка A и донором глутатиона добавляли перед считыванием с применением мультиметочного ридера для планшетов Envision® (Perkin Elmer). Сигнал, полученный в лунках, содержащих холостые образцы, вычитали из всех других лунок и IC₅₀ определяли с помощью аппроксимации сигмоидальной кривой к % ингибиования контроля в зависимости от Log₁₀ концентрации соединения.

Биологический анализ В.

Влияние соединений на уровень P-IKKα в L363-клетках.

Все тестируемые соединения растворяли в DMSO и были выполнены дополнительные разведения в культуральной среде. Конечная концентрация DMSO в клеточных анализах составляла 1% (об./об.). Клетки человека L363 (ATCC) культивировали в среде RPMI 1640, дополненной GlutaMax и 10% фетальной телячьей сывороткой (PAA). Клетки по стандартной методике выдерживали при плотностях 0,2×10⁶ клеток на мл - 1×10⁶ клеток на мл при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Клетки пассировали два раза в неделю с разделением для получения низкой плотности. Клетки высевали в 96-луночные планшеты (Nunc 167008) при плотности 2×10⁶ на мл среды в объеме 75 мкл на лунку с добавлением 25 мкл 1 мкг/мл рекомбинантного фактора активации В-клеток (BAFF/BLyS/TNFSF13B) человека. Посевянные клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂ в течение 24 ч. Добавляли лекарственные средства и/или растворители (20 мкл) до конечного объема 120 мкл. В дальнейшем после 2 ч обработки планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали лизис клеток посредством добавления 30 мкл 5× буфера для лизиса с последующим встряхиванием на шейкере для планшетов при 4°C в течение 10 мин. В конце данного инкубирования лизированные клетки центрифугировали при 800×g в течение 20 мин при 4°C и оценивали уровни P-IKKα в лизате с помощью иммуноанализа сэндвич-типа, осуществляемого в планшетах Mesoscale, покрытых кроличьим антителом. В рамках эксперимента результаты каждой обработки были средним 2 дублирующих лунок. Для исходных целей скрининга соединения тестировали с использованием 8-точечной кривой разведения (серийные разведения 1:3). Для каждого эксперимента контроли (включающие MG132 и BAFF, но не содержащие тестируемое лекарственное средство) и холостое инкубирование (включающее MG132 и BAFF и 10 мкМ ADS125117, тестируемая концентрация, которая, как известно, обеспечивает полное ингибиование) проводили параллельно. Значение холостого инкубирования вычитали из всех значений контролей и образцов. Для определения IC₅₀ аппроксимировали сигмоидальную кривую на графике зависимости % ингибиования уровней P-IKKα

контроля от Log_{10} концентрации соединения.

Биологический анализ С.

Определение антитромиферативной активности клеток LP-1, L-363 и JJN-3.

Все тестируемые соединения растворяли в DMSO и были выполнены дополнительные разведения в культуральной среде. Конечная концентрация DMSO в клеточных антитромиферативных анализа составляла 0,3% (об./об.). Жизнеспособность оценивали с использованием набора для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega). Клетки человека LP-1, L-363 и JJN-3 (DSMZ) культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 2 мМ L-глутамина и 10% фетальной телячьей сывороткой (PAA). Клетки по стандартной методике сохраняли в виде суспензии клеток при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Клетки пассировали при плотности посева $0,2 \times 10^6$ /мл два раза в неделю. Клетки высевали в обработанных тканевой культурой черных 96-луночных планшетах (Perkin Elmer). Плотности, применяемые для посева, находились в диапазоне от 2000 до 6000 клеток на лунку в общем объеме среды 75 мкл. Через двадцать четыре часа добавляли лекарственные средства и/или растворители (25 мкл) до конечного объема 100 мкл. В дальнейшем после 72 ч обработки планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали установление комнатной температуры в течение примерно 10 мин. Добавляли 100 мкл реагента CellTiter-Glo в каждую лунку, которую затем закрывали (Perkin Elmer Topseal) и встраивали на шейкере для планшетов в течение 10 мин. Люминесценцию измеряли на HTS Topcount (Perkin Elmer). В рамках эксперимента результаты каждой обработки были средним 2 дублирующих лунок. Для исходных целей скрининга соединения тестирували с использованием 9-точечной кривой разведения (серийные разведения 1:3). Для каждого эксперимента контроли (не включающие лекарственное средство) и холостое инкубирование (включающее клетки считывали во время добавления соединения) проводили параллельно. Холостое значение вычитали из всех значений контролей и образцов. Для каждого образца среднее значение роста клеток (в относительных световых единицах) выражали как процент среднего значения роста клеток контроля.

Данные для соединений по настоящему изобретению в вышеупомянутых анализа приведены в табл. 17 (значения в табл. 16 представляют собой средние значения в течение всех измерений для всех партий соединения).

Таблица 17

Соединение	Биохимическая (MSD MBP) IC ₅₀ (нМ)	Alpha- Screen IC ₅₀ (нМ)	IKKα клеточная IC ₅₀ (нМ)	JJN-3 EC ₅₀ (нМ)	L-363 EC ₅₀ (нМ)	LP-1 EC ₅₀ (нМ)
1	8, 9	n.c.	13	320	673	929
2	73	180	1056	3316	5029	>30000
3	2, 4	4, 7	13	46	43	84
4	3, 9	5, 6	7, 3	56	62	122

029595

5	2,4	10	18	237	2922	3310
6	55	80	204	744	774	929
7	3,8	16	163	1052	977	1895
8	12	24	104	1592	1565	2332
9	2,8	11	101	1834	15395	37202
10	5,1	18	89	1215	12805	28026
11	115	232	330	2721	3769	5837
12	77	13	25	132	133	282
13	18	7,7	44	872	4265	3272
14	28	185	1244	10651	12660	>30000
15	37	59	1313	3330	7185	>30000
16	20	6,7	56	157	354	6116
17	82	259	199	333	464	460
18	22	20	56	313	247	1328
19	98	54	781	1454	1840	4655
20	13	26	55	190	319	1281
21	11	15	9,5	41	44	70
22	6,5	16	16	49	47	131
23	33	35	87	116	92	1920
24	40	37	183	779	512	4236
25	103	95	75	130	105	1039
26	3,8	11	41	182	823	6943
27	31	33	48	145	194	448
28	3,9	5,5	28	162	215	4436
29	19	24	32	298	277	3476
30	6,9	17	38	913	1694	4053
31	13	14	80	358	972	7067
32	22	12	154	473	1796	6891
33	53	25	256	1732	903	5350
34	11	13	199	1707	2235	3389
35	89	49	161	420	959	2062
36	25	12	18	199	360	4545
37	5,1	29	119	871	1305	5172
38	n.c.	38	n.c.	614	261	2596
39	n.c.	36	n.c.	579	369	849
40	n.c.	74	n.c.	151	93	259
41	n.c.	78	n.c.	311	213	3235
42	n.c.	638	n.c.	2790	1538	18179
43	n.c.	67	n.c.	442	292	461
44	n.c.	71	n.c.	202	98	251
45	n.c.	49	n.c.	19	8,3	29
46	n.c.	56	n.c.	1093	469	979
47	n.c.	34	n.c.	242	113	237
48	n.c.	227	n.c.	1673	1003	2231
49	n.c.	69	n.c.	231	130	244
50	n.c.	30	n.c.	39	23	41
51	n.c.	13	n.c.	220	108	199
52	n.c.	31	n.c.	89	49	65
53	n.c.	35	n.c.	32	12	107
54	n.c.	42	n.c.	656	213	2531
56	n.c.	26	n.c.	2491	1236	7893

п.с.: не рассчитано.

Примеры возможных композиций.

Используемый во всех данных примерах "активный ингредиент" (а.и.) относится к соединению формулы (I), включая какую-либо его тautомерную или стереоизомерную форму или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; в частности, к любому из приведенных в качестве иллюстративных соединений.

Типичные примеры рецептов для состава по настоящему изобретению представляют собой следующие.

1. Таблетки.

Активный ингредиент	5–50 мг
Фосфат дикальция	20 мг
Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магния	5 мг
Картофельный крахмал	до 200 мг

2. Суспензия.

Водную суспензию получают для перорального введения таким образом, чтобы каждый миллилитр содержал от 1 до 5 мг активного ингредиента, 50 мг карбоксиметилцеллюлозы натрия, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воды до 1 мл.

3. Форма для инъекций.

Парентеральную композицию получают путем перемешивания 1,5% (вес./об.) активного ингредиента в 0,9% растворе NaCl или в 10 об.% растворе пропиленгликоля в воде.

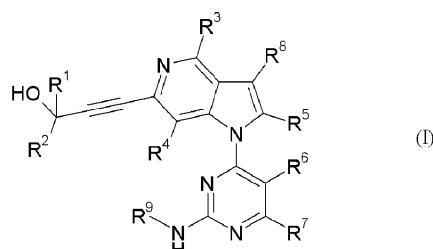
4. Мазь.

Активный ингредиент	от 5 до 1000 мг
Стеариловый спирт	3 г
Ланолин	5 г
Белый вазелин	15 г
Вода	до 100 г

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством любого из соединений согласно настоящему изобретению, в частности таким же количеством любых из приведенных в качестве примера соединений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его тautомер или стереоизомерная форма, где

R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила и Het¹;

Het¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями и C₁₋₄алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C₁₋₆алкила, замещенного одним -OH;

R⁷ представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , фтора, циано, $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, C_{1-6} -алкила и C_{2-6} -алкенила; где C_{1-6} -алкил и C_{2-6} -алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{OR}^{8f}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ и Het^7 ;

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пiperазинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-4} -алкила, замещенного одним $-\text{OC}_{1-4}$ -алкилом и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^7 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пiperазинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} -алкила, $-\text{OC}_{1-4}$ -алкила, C_{1-4} -алкила, замещенного одним $-\text{OC}_{1-4}$ -алкилом и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} -алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила; C_{3-6} -циклоалкила и Het^1 ;

Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила и изоксазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя C_{1-4} -алкильными заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена и C_{1-6} -алкила;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , циано, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, C_{1-6} -алкила и C_{2-6} -алкенила; где C_{1-6} -алкил и C_{2-6} -алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и $-\text{OR}^{8f}$;

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

Het^6 выбран из группы, состоящей из пиперидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или C_{1-4} -алкил.

3. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила; C_{3-6} -циклоалкила и Het^1 ;

Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила имидазолила изоксазолила изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями и C_{1-4} -алкилокси, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} -алкила; C_{1-6} -алкенила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} -алкила, замещенного одним $-\text{OH}$;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , фтора, циано, $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, C_{1-6} -алкила и C_{2-6} -алкенила; где C_{1-6} -алкил и C_{2-6} -алкенил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, циано, $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{OR}^{8f}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ и Het^7 .

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

Het^6 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пiperазинила, тетрагидропиридила, пирролидинила, тетрагидрофуридила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, бензила, C_{1-4} -алкила, $-\text{OC}_{1-4}$ -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-4} -алкила, замещенного

одним $-OC_{1-4}alkyl$ ом и $C_{1-4}alkila$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^7 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из мормолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, $C_{1-4}alkila$, $-OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkila$, замещенного одним $-OC_{1-4}alkyl$ ом, и $C_{1-4}alkila$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород или $C_{1-4}alkil$.

4. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой $C_{1-4}alkil$;

R^2 выбран из группы, состоящей из $C_{1-4}alkila$; $C_{3-6}циклоалкила$ и Het^1 ;

Het^1 представляет собой изоксазолил, необязательно замещенный одним или двумя $C_{1-4}alkильными$ заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C_{3-6}циклоалкил$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 представляет собой водород или фтор;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^6 , $C_{1-6}alkila$ и $C_{2-6}алкенила$; где

$C_{1-6}alkil$ и $C_{2-6}алкенил$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и $-OR^{8f}$;

R^{8f} выбран из группы, состоящей из водорода и $C_{1-6}alkila$;

Het^6 выбран из группы, состоящей из пиперидинила, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $C_{1-4}alkila$ и $C_{1-4}alkila$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^9 представляет собой водород.

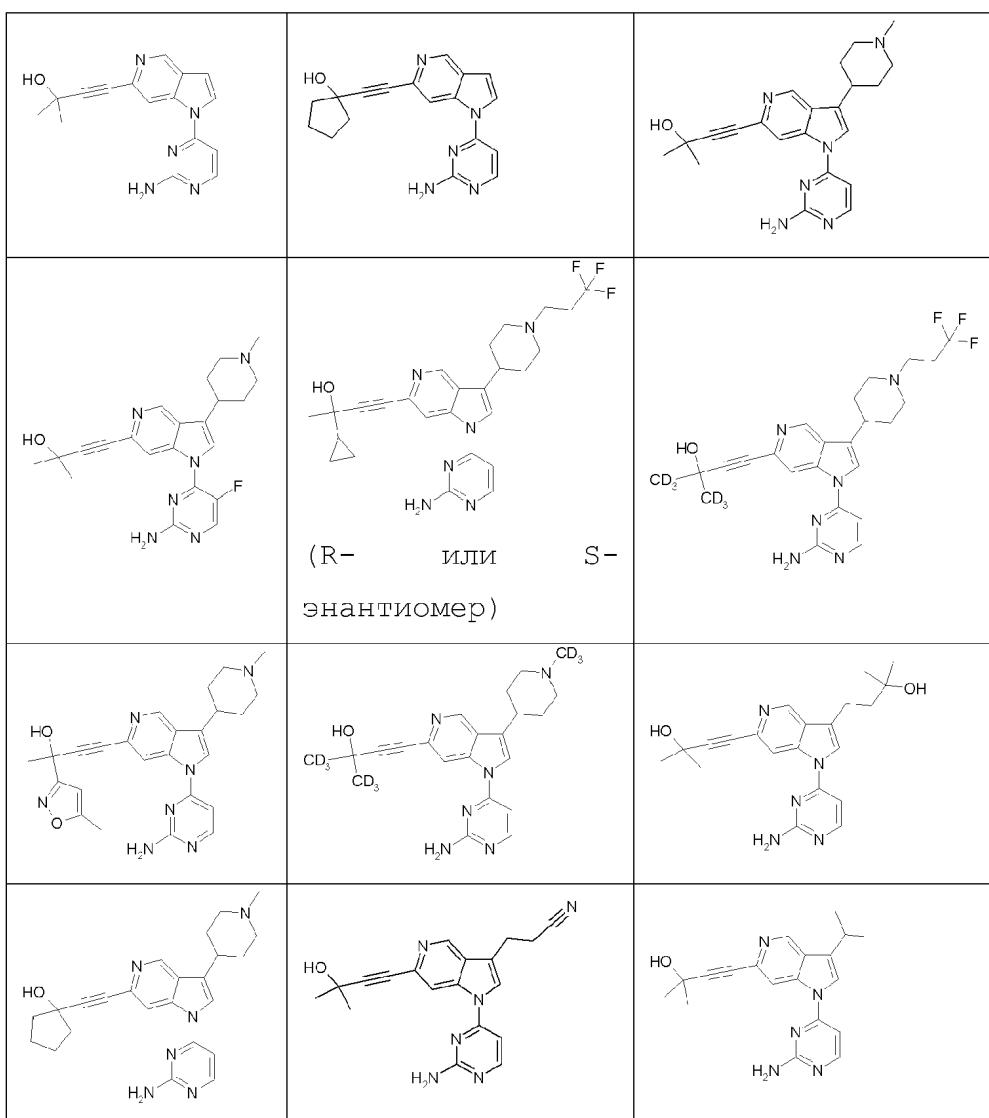
5. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой $C_{1-4}alkil$;

R^2 выбран из группы, состоящей из $C_{1-4}alkila$ и Het^1 ; или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C_{3-6}циклоалкил$.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^9 представляет собой водород.

7. Соединение по п.1, где соединение выбрано из



их таутомеров и стереоизомерных форм,
и их фармацевтически приемлемых солей присоединения.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать NF-κB-индуцирующую киназу, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2