

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **028101**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.10.31

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690657

(22) Дата подачи заявки
2014.09.25

**(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-1Н-ПИРРОЛО[2,3-с]ПИРИДИНА В
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НИК**

(31) 13186148.6; 14176125.4

(56) WO-A1-2010042337

(32) 2013.09.26; 2014.07.08

WO-A1-2009158011

(33) ЕР

WO-A1-2012123522

(43) 2016.08.31

(86) PCT/EP2014/070489

(87) WO 2015/044269 2015.04.02

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

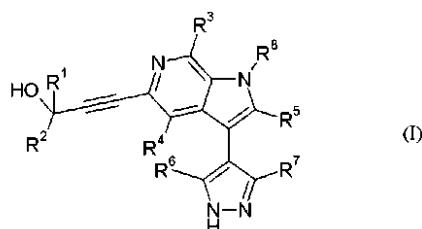
(72) Изобретатель:

Хинд Джордж, Тисселли Патриция,
Кларк Дэвид Эдвард, Кулаговский
Януш Йозеф, Маклеод Калум, Мани
Самюэль Эдвард, Руссель Фабьен
Жан Гилейн, Прайс Стефан Колин,
Монтана Джон Гари (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (РУ)

(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) формулы (I), 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

028101

028101
B1

Область изобретения

Настоящее 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

Настоящее 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. Существуют 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 уровни 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 (Thu and 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 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 (ATL) у взрослых, 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 лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT) при лимфоме, 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, задействованном 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 базальноклеточного 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. *Opsonopene* 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 секретируется 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-IKKα 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 TNFα (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 индуцированного 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. Aya et al. (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 требовались 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 рецептор KRN, так и H-2g7. Такая же группа использовала трансгенных мышей с экспрессией ОС-линией 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.

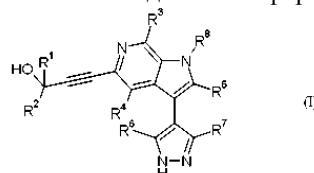
В WO 2010/042337 описываются новые 6-азаиндол-аминопиrimидиновые производные, характеризующиеся NIK-ингибиторной активностью.

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

В WO 2012/123522 описаны соединения на основе 6,5-гетероциклического пропаргилового спирта и их применения.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



и их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R² выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила; C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C₃₋₆циклоалкила 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 и

C_{1-4} алкила;

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_{3-6} циклоалкила; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран 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; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

(v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

(vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

(viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

(ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

(x) $-OR^{8f}$,

(xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xiii) $-S(O)_2R^{8d}$ и

(xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$.

каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; 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 $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила; и C_{3-6} циклоалкила;

R^{8e} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила; где каждый из R^{8x} и R^{8y} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

Ar^1 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиридинидина, пиридиназина 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} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкила и $-OC_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, 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_{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^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, 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;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или сольват 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 указанный гемобластоз выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, Т-клеточного лейкоза, лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек, диффузной В-клеточной 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 сольваты 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 солью или сольватом.

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 сольваты, 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 и т.п.

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

Термин " C_{2-6} алкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с неразветвленной 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_{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.

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 одного атома 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, трифторэтил и т.п.

Как правило, во всех случаях 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.

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_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный OH, $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил-OH", применяемый в данном документе, относится к C_{3-6} циклоалкильной группе, определенной в данном документе, которая является незамещенной или замещенной 1 или более чем 1, например 1, 2 или 3, в частности 1, заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, $-OC_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ алкил-OH.

В конкретном варианте осуществления выражение " C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-OH" ограничено выражением " C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одним $-C_{1-4}$ алкил-OH".

В конкретном варианте осуществления выражение " $-SO_2C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный фенилом" ограничено выражением " $-SO_2C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним фенилом". Термин "необязательно замещенный", например, как применяется в "необязательно замещенный C_{1-6} алкил", означает, что, если иное не указано или четко не следует из контекста, что группа является незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, например 1, 2 или 3 заместителями.

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

S(O)₂ или SO₂ означает сульфонильный фрагмент.

Заместители, охватываемые терминами "Het^x", "гетероциклик" или "гетероарил", могут быть присоединены к остатку молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце или гетероатома, при необходимости, если не указано иное.

"Ar¹" может быть присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода в кольце или посредством группы "NH" (например, в пирролиле, пиразолиле, имидазолиле), при необходимости, если не указано иное.

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.

Применяемый в данном документе термин "лечение" 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 данном документе подразумевается, что термин "соединение(я) формулы (I)" включает его(их) стереоизомеры и его(их) таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном 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 представляют собой стереоизомеры, которые представляют собой не совпадающие при наложении 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 находиться в Е- 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, Е-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

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

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация по асимметричному 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, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться 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 Е, 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 стереоизомерных, так и в таутомерных формах.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R² выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₄алкила; C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; C₃₋₆циклоалкила 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 и C₁₋₄алкила;

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; C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; -OC₁₋₆алкила; -OC₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C₁₋₆алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из -NR^{3a}R^{3b}, -OH и -OC₁₋₄алкила; каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран 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; циано; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

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

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₄алкила; C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и -NR^{7a}R^{7b}, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C₁₋₄алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}\text{алкила}$, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; $C_{3-6}\text{циклоалкила}$, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}\text{алкилом}$ и $-C_{1-4}\text{алкил-OH}$; и $C_{1-6}\text{алкила}$, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (iv) $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- (v) $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8d}$,
- (vi) $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- (vii) $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8e}$,
- (viii) $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- (ix) $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{8d}$,
- (x) $-\text{OR}^{8f}$,
- (xi) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- (xii) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- (xiii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8d}$ и
- (xiv) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$.

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

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

R^{8e} выбран из группы, состоящей из $C_{1-6}\text{алкила}$; $C_{3-6}\text{циклоалкила}$ и $C_{2-6}\text{алкила}$, замещенного одним заместителем, выбранным из $-\text{NR}^{8x}\text{R}^{8y}$, $-\text{OH}$ и $-OC_{1-4}\text{алкила}$; где каждый из R^{8x} и R^{8y} независимо выбран из водорода и $C_{1-4}\text{алкила}$;

Ar^1 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиридинола, пиридазинила и пиразинила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, $-OC_{1-4}\text{алкила}$ и $-OC_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $C_{1-4}\text{алкила}$ и $C_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $C_{1-4}\text{алкила}$ и $C_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 представляет собой $C_{1-4}\text{алкил}$;

R^2 представляет собой $C_{1-4}\text{алкил}$;

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

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

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, $C_{1-4}\text{алкила}$ и $C_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;

R^{7a} выбран из группы, состоящей из водорода и $C_{1-4}\text{алкила}$;

R^{7b} выбран из группы, состоящей из водорода и $C_{1-4}\text{алкила}$;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}\text{алкила}$; Het^2 ; $C_{3-6}\text{циклоалкила}$, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}\text{алкилом}$ и $-C_{1-4}\text{алкил-OH}$; и $C_{1-6}\text{алкила}$, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het^3 ,
- (iv) $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ и

(x) $-\text{OR}^{8f}$;

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-\text{NR}^{8x}\text{R}^{8y}$, $-\text{OH}$ и $-\text{OC}_{1-4}$ алкила;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых 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;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, 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;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам,

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;

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

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, и $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;

R^{7a} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{7b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-\text{OC}_{1-4}$ алкилом и $-\text{C}_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iv) $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ и

(x) $-\text{OR}^{8f}$,

каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-\text{NR}^{8x}\text{R}^{8y}$, $-\text{OH}$ и $-\text{OC}_{1-4}$ алкила;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из 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 морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода; 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 ;

Het^1 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 и C_{1-4} алкила;

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_{3-6} циклоалкила; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран 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; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

R^{8f} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

Ar^1 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиридинилами, пиразинила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкила и $-OC_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропиририна, пирролидинила, тетрагидрофуранила, азетидинила и оксетанила, каждого 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;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиририна, пирролидинила, тетрагидрофуранила, азетидинила и оксетанила, каждого 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;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода; 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 ;

Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила и изотиазолила, каждого из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила;

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 и C_{1-6} 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 и циано;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) фтора, (ii) Het^3 , (iii) Ar^1 , (x) $-OR^{8f}$, R^{8f} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, 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_{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^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, 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;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и их таутомерам и стереоизомерным формам,

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

Het^1 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 и C_{1-4} алкила;

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_{3-6} циклоалкила; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила; каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран 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; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^8 выбран из группы, состоящей из $-SO_2C_{1-6}$ алкила; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

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

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, выбранный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила 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;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила и азетидинила, 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;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

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 ;

Het^1 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 и C_{1-4} алкила;

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; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила; каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран 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; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$; где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

R^{8f} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила; где каждый из R^{8x} и R^{8y} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкила и $-OC_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропиририла, пирролидинила, тетрагидрофуранила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из 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 морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиририла, пирролидинила, тетрагидрофуранила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

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 ;

Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила;

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;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного

одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$;

где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (x) $-OR^{8f}$,

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

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

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из 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 морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

и к 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 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

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 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^4 представляет собой водород;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и циано;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$; где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (x) $-OR^{8f}$,

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

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пирролидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидрофуранила и оксетанила;

и к 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 и Het^1 ;

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;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ представляет собой водород;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; циано; амино и C₁₋₄алкила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода; -SO₂C₁₋₆алкила, необязательно замещенного фенилом; Het²; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄алкил-OH; и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹ и

(x) -OR^{8f};

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

Ar¹ представляет собой фенил;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из азетидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним C₁₋₄алкилом;

Het³ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидроуранила и оксетанила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таковым соединениям формулы (I) или их любой подгруппе, указанным в любом из других вариантов осуществления, где применяется один или несколько, предпочтительно все, из следующих ограничений:

(a) R¹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила; 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 гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила и изоксазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями;

(c) R³ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

(d) R⁴ представляет собой водород;

(e) R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода и циано;

(f) R⁶ представляет собой водород;

(g) R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₄алкила и -NR^{7a}R^{7b}; где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C₁₋₄алкила;

(h) R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода; -SO₂C₁₋₆алкила, необязательно замещенного фенилом; Het²; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄алкил-OH; и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, Het³, Ar¹ и -OR^{8f};

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

(j) Ar¹ представляет собой фенил;

(k) Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пирролидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

(l) Het³ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидроуранила и оксетанила.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таковым соединениям формулы (I) или их любой подгруппе, указанным в любом из других вариантов осуществления, где применяется один 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 представляет собой водород;

(g) R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; циано; амино и C₁₋₄алкила;

(h) R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода; -SO₂C₁₋₆алкила, необязательно замещенного фенилом; Het²; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄алкил-OH; и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, Het³, Ar¹ и -OR^{8f};

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

(j) Ar¹ выбран из группы, состоящей из фенила;

(k) Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы азетидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним C₁₋₄алкилом;

(l) Het³ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидрофуанила и оксетанила.

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 C₅циклоалкил;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ представляет собой водород;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; циано; амино и метила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода; -SO₂C₁₋₆алкила, необязательно замещенного фенилом; Het²; C₃₋₆циклоалкила, замещенного -C₁₋₄алкил-OH; и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹ и

(x) -OR^{8f};

R^{8f} выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

Ar¹ выбран из группы, состоящей из фенила;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы 3-азетидинила и 4-пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним C₁₋₄алкилом; в частности Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы 3-азетидинила и 4-пиперидинила, каждый из которых замещен одним C₁₋₄алкилом;

Het³ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидрофуран-3-ила и 3-оксетанила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

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

где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил; в частности метил;

R² представляет собой C₁₋₄алкил; в частности метил;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ представляет собой водород;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода; -SO₂C₁₋₆алкила, необязательно замещенного фенилом; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄алкил-OH; и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(iii) Ar¹ и

(x) -OR^{8f};

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

Ar¹ представляет собой фенил;

и к их фармацевтически приемлемым солям 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; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и

R⁷ представляет собой водород или

R⁶ представляет собой водород и

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, амино и 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 R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного

одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 представляет собой водород или

R^6 представляет собой водород и

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$;

где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и 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 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 представляет собой водород;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, амино и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-ОН; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) фтора, (ii) Het^3 , (iii) Ar^1 и (x) $-OR^{8f}$;

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

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из азетидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним C_{1-4} алкилом;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидроуринила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила.

В варианте осуществления настоящее 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 ;

где Het^1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиазолила, изоксазолила, пиразолила и имидазолила; 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} циклоалкильную группу;

R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{1-4} алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$; каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-ОН; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 и

(x) $-OR^{8f}$;

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

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из азетидинила и пиперидинила, 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 и C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидроуринила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из

независимо выбранными из галогена и C₁₋₄алкила;

Ar¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, -OC₁₋₄алкила и -OC₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, азетидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -OC₁₋₄алкилом; в частности Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы пирролидинила, азетидинила и пиперидинила, каждый из которых является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -OC₁₋₄алкилом;

Het³ выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен C₁₋₄алкилом.

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 Het¹ представляет собой тиазолил или изоксазолил, каждый из которых может быть необязательно замещен C₁₋₄алкилом;

Ar¹ представляет собой фенил;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, азетидинила и пиперидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -OC₁₋₄алкилом; в частности Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы пирролидинила, азетидинила и пиперидинила, каждый из которых является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -OC₁₋₄алкилом;

Het³ выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила и оксетанила.

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 R⁷ представляет собой водород, галоген, циано или C₁₋₄алкил.

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

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

Het¹ представляет собой изоксазолил, который может быть необязательно замещен одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена и C₁₋₄алкила; предпочтительно R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из -SO₂C₁₋₆алкила; Het²; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄алкил-OH; и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het³,
- (iii) Ar¹,
- (x) -OR^{8f},

R^{8f} представляет собой C₁₋₆алкил;

Ar¹ представляет собой фенил;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы пиперидинила и пирролидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het³ представляет собой тетрагидрофуранил.

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

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

Het¹ представляет собой изоксазолил, который может быть необязательно замещен одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена и C₁₋₄алкила; предпочтительно R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из -SO₂C₁₋₆алкила; Het²; C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(iii) Ar¹,

Ar¹ представляет собой фенил;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы пиперидинила и пирролидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

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

где R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила;

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

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het² и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH-заместителями;

Het² представляет собой пиперидинил, связанный посредством любого доступного атома углерода, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила; и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таковым соединениям формулы (I) или их любой подгруппе, указанным в любом из других вариантов осуществления, где применяется один или несколько, предпочтительно все, из следующих ограничений:

(a) R¹, выбранный из группы 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 гетероарил, выбранный из группы тиазолила и изоксазолила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями;

(c) R³ представляет собой водород;

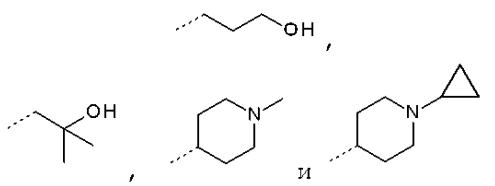
(d) R⁴ представляет собой водород;

(e) R⁵ представляет собой водород;

(f) R⁶ представляет собой водород;

(g) R⁷ представляет собой водород;

(h) R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, Het² и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH-заместителями; в частности R⁸ выбран из водорода, -CH₂CH₃,



(i) Het² представляет собой пиперидинил, связанный посредством любого доступного атома углерода, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила.

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

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода; -SO₂C₁₋₆алкила, необязательно замещенного фенилом; Het²; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного OH, -OC₁₋₄алкилом и -C₁₋₄алкил-OH; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы

(ii) Het³ и (iii) Ar¹; и C₂-алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (iv) -NR^{8a}R^{8b},
- (v) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},
- (vi) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},
- (vii) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},
- (viii) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},
- (ix) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},
- (x) -OR^{8f},
- (xi) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},
- (xii) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},
- (xiii) -S(O)₂R^{8d} и
- (xiv) -S(O)₂NR^{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 R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода; -SO₂C₁₋₆алкила, необязательно замещенного фенилом; Het²; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄алкил-ОН; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы Het³ и Ar¹; и C₂-алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора 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 R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R⁸ выбран из группы, состоящей из -SO₂C₁₋₆алкила; Het²; C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄алкил-ОН; и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het³,
- (iii) Ar¹,
- (x) -OR^{8f}, R^{8f} представляет собой C₁₋₆алкил;

Ar¹ представляет собой фенил;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила, замещенного одним -OC₁₋₄алкилом, и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het³ представляет собой гетероциклик, выбранный из группы морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранила и азетидинила, 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.

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 R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R⁸ выбран из группы, состоящей из -SO₂C₁₋₆алкила; Het²; C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het³,
- (iii) Ar¹,
- (x) -OR^{8f},

R^{8f} представляет собой C₁₋₆алкил;

Ar¹ представляет собой фенил;

Het² представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила, заме-

щенного одним $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилом}$, и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропирина, пирролидинила, тетрагидрофуранила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилом}$, и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

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^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

R^8 выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$; Het^2 ; $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ и $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-\text{OR}^{8f}$,

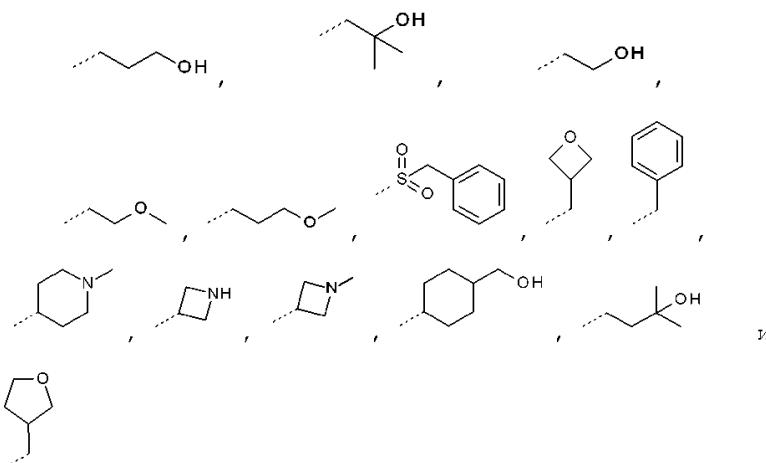
R^{8f} представляет собой $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$;

Ar^1 представляет собой фенил;

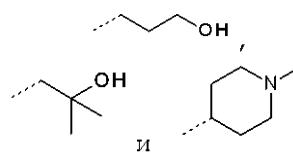
Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы пиперидинила и пирролидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$ и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^3 представляет собой тетрагидрофуранил.

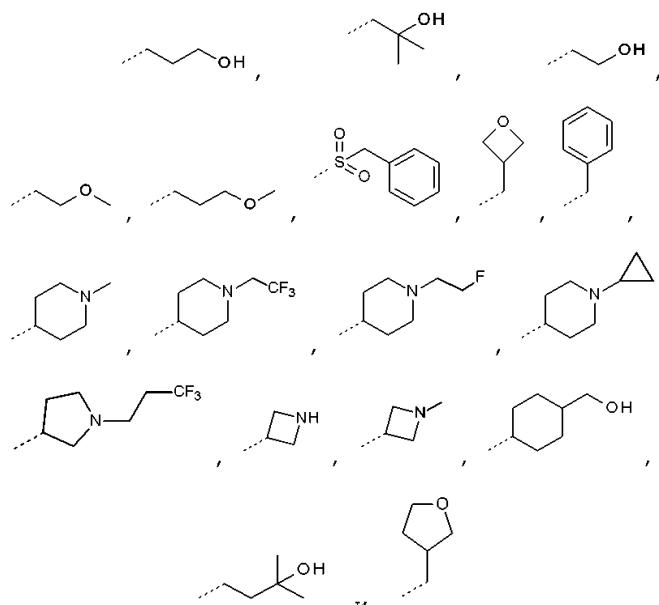
В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



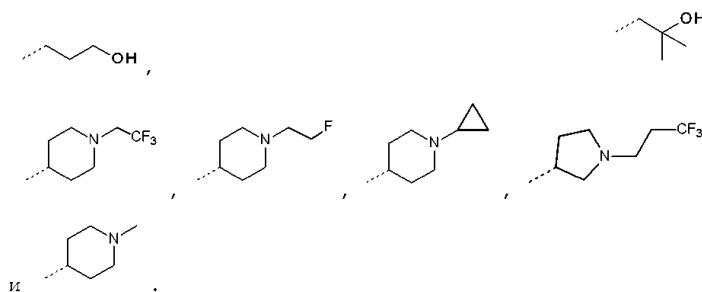
Более конкретно, R^8 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,



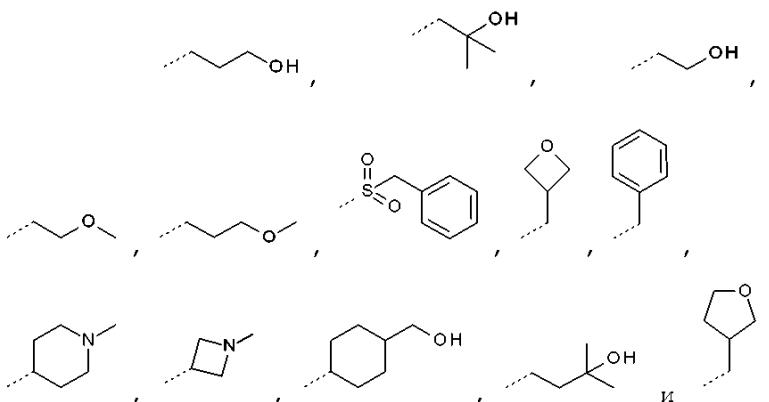
В варианте осуществления настоящего изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



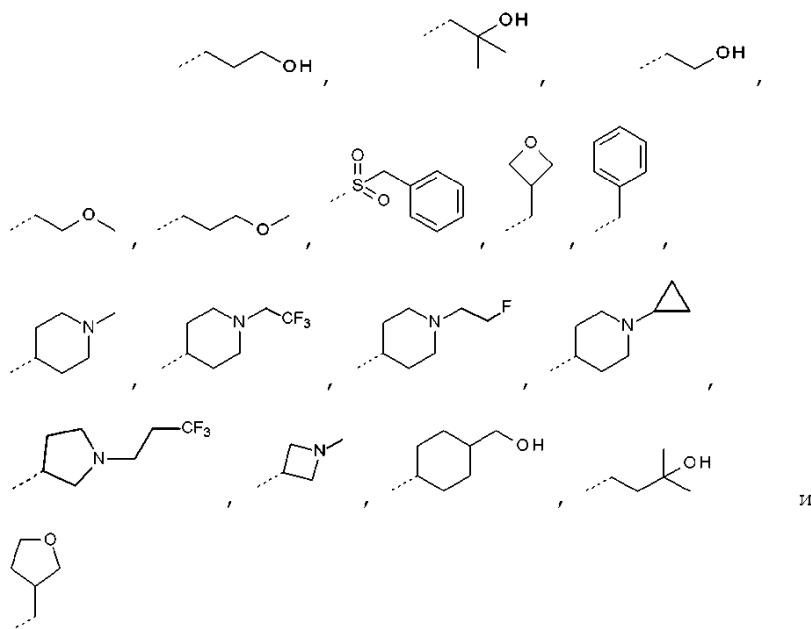
Более конкретно, R^8 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,



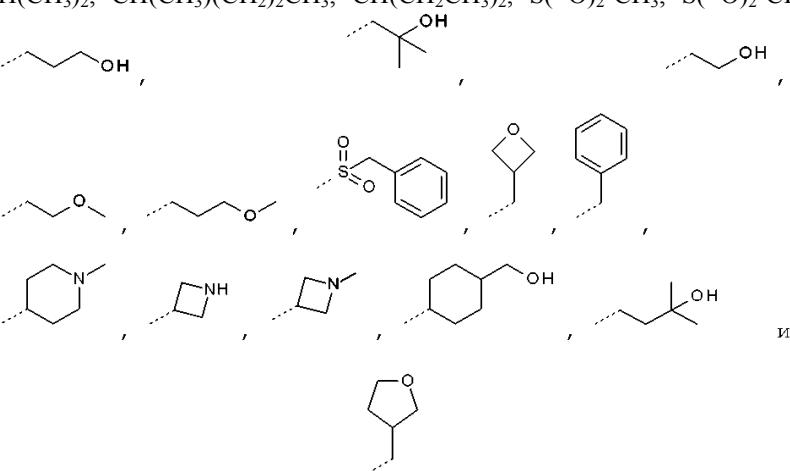
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



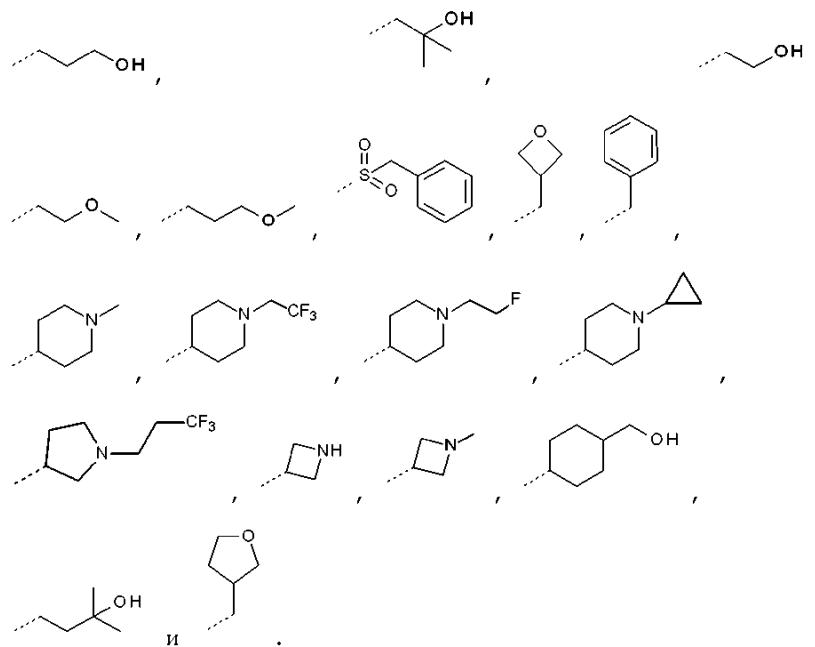
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



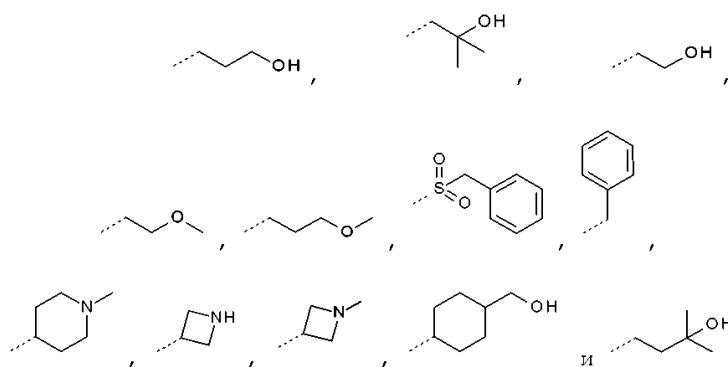
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-CH(CH₃)₂,



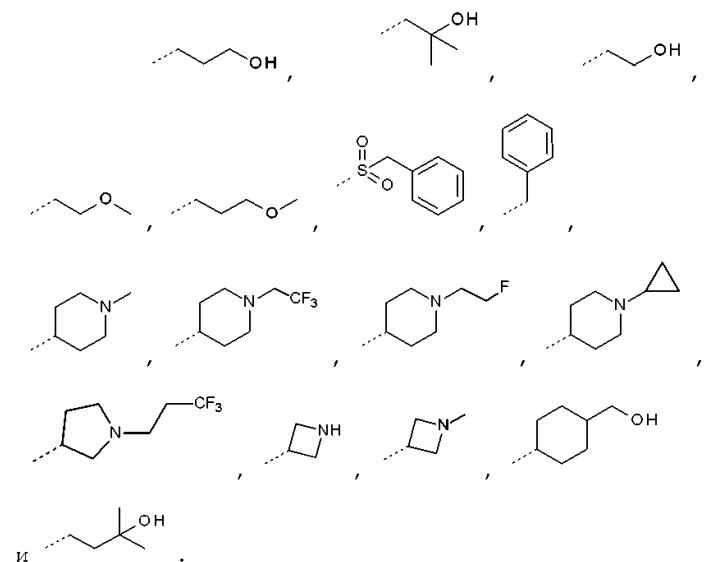
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-CH(CH₃)₂,



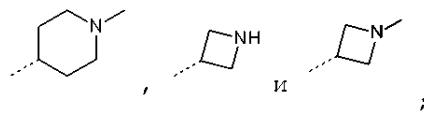
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из водорода, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-CH(CH₃)₂,



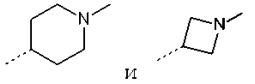
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁸ выбран из водорода, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-CH(CH₃)₂,



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^2 выбран из группы, состоящей из



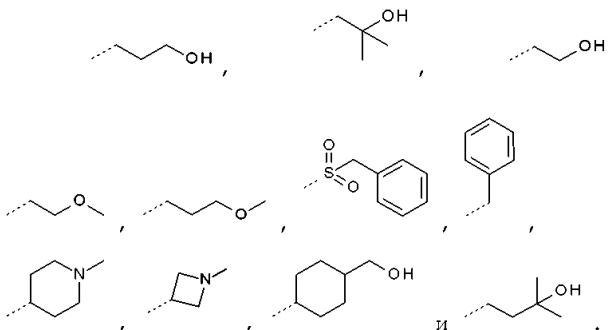
в частности Het^2 выбран из группы, состоящей из



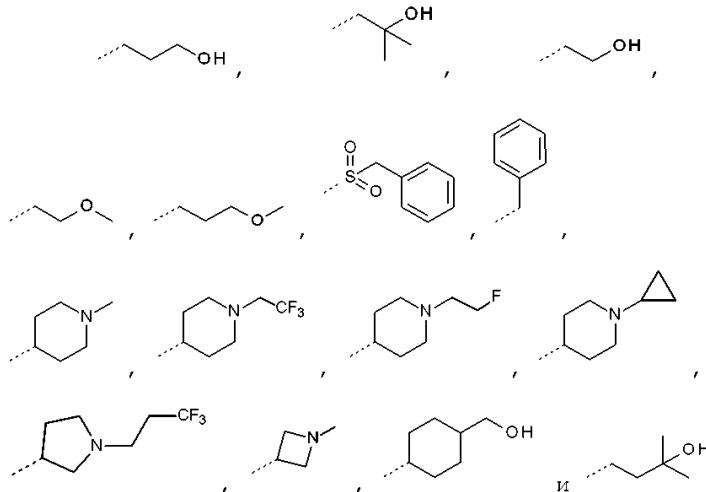
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 является отличным от



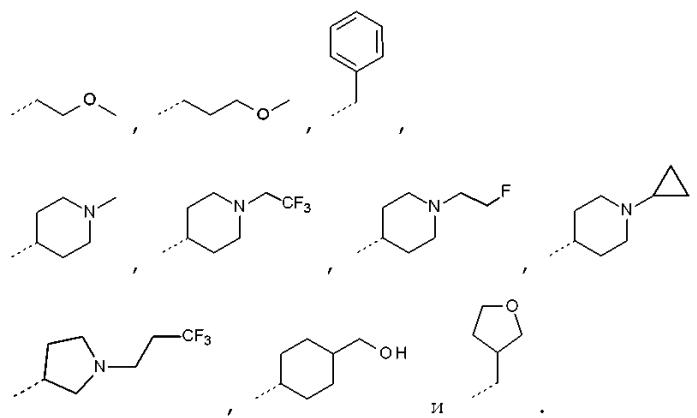
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



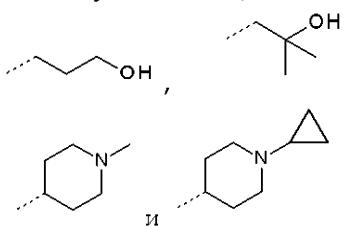
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



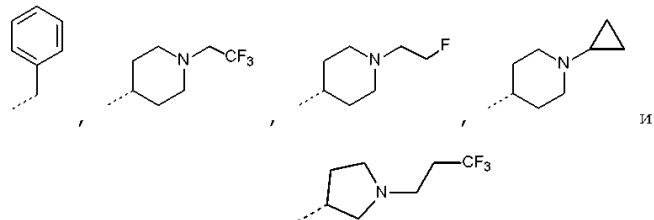
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R^8 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,



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,



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 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂,



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 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 каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из 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,

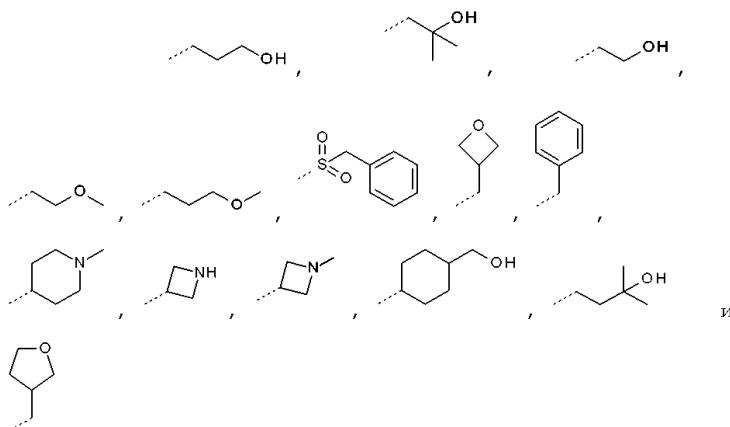
где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

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

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

где R³ представляет собой водород; R⁴ представляет собой водород; R⁵ представляет собой водород; R⁶ представляет собой водород;

R⁸ выбран из водорода, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-CH(CH₃)₂,



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;

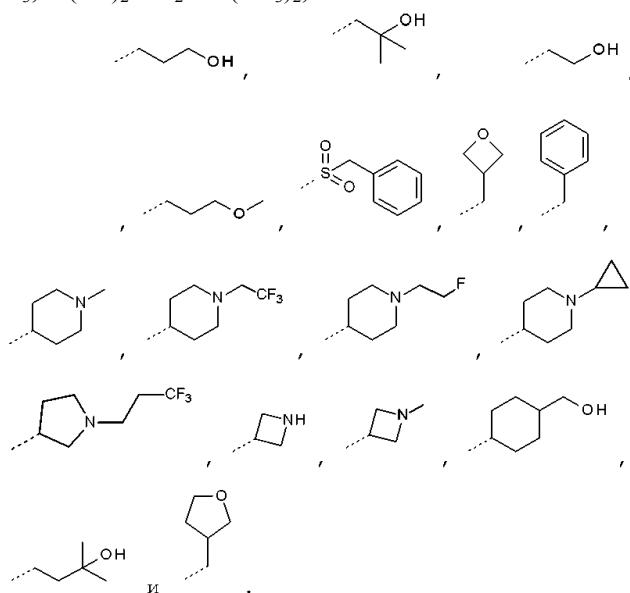
R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и He^1 , в частности R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и тиазолила;

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^6 представляет собой водород;

R^8 выбран из водорода, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH(CH_3)_2$,



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;

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

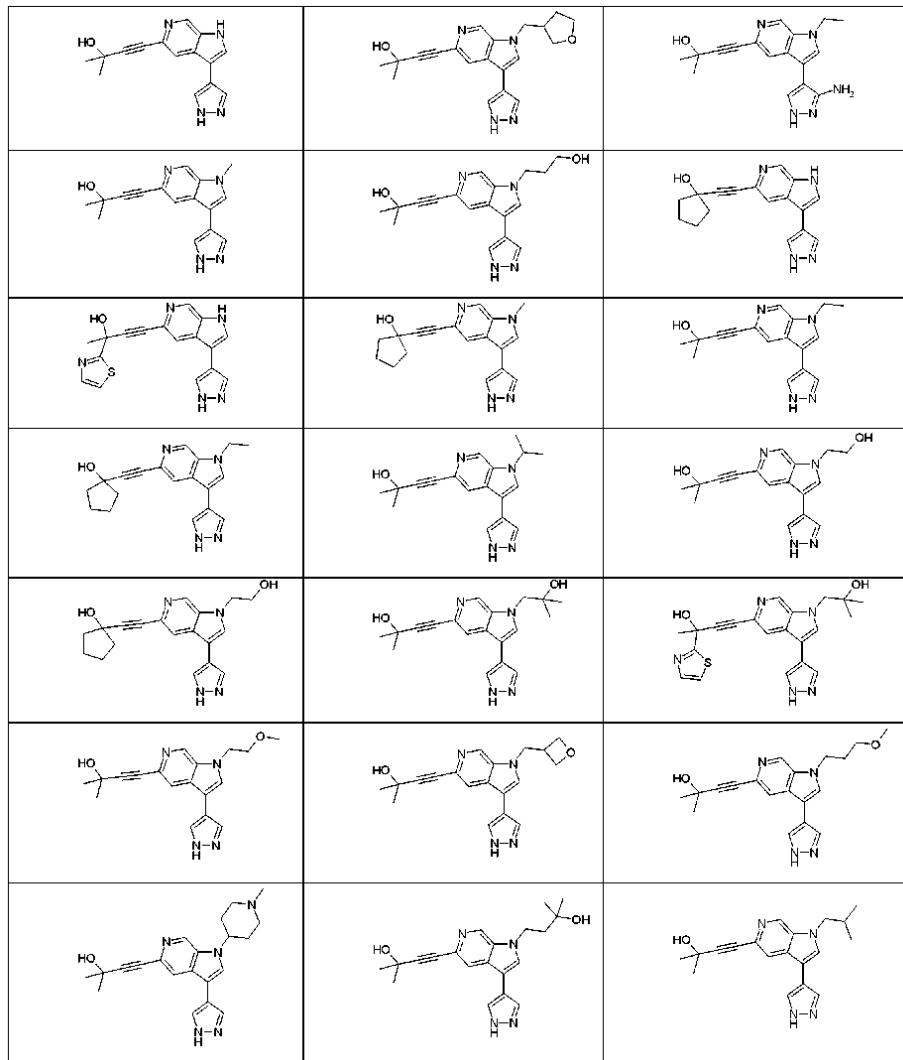
R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой водород;

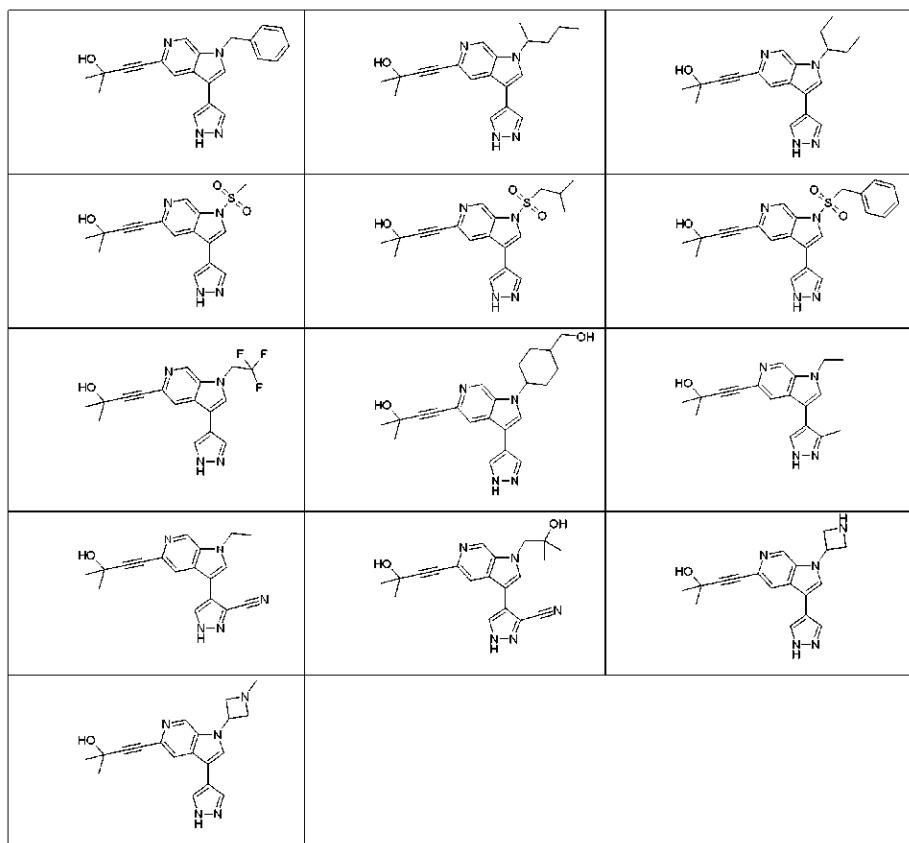
R^8 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,



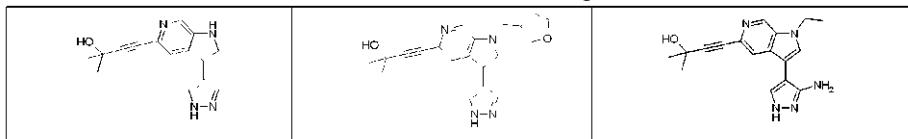
В варианте осуществления настоящее изобретение относится к таковым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R⁷ представляет собой водород.

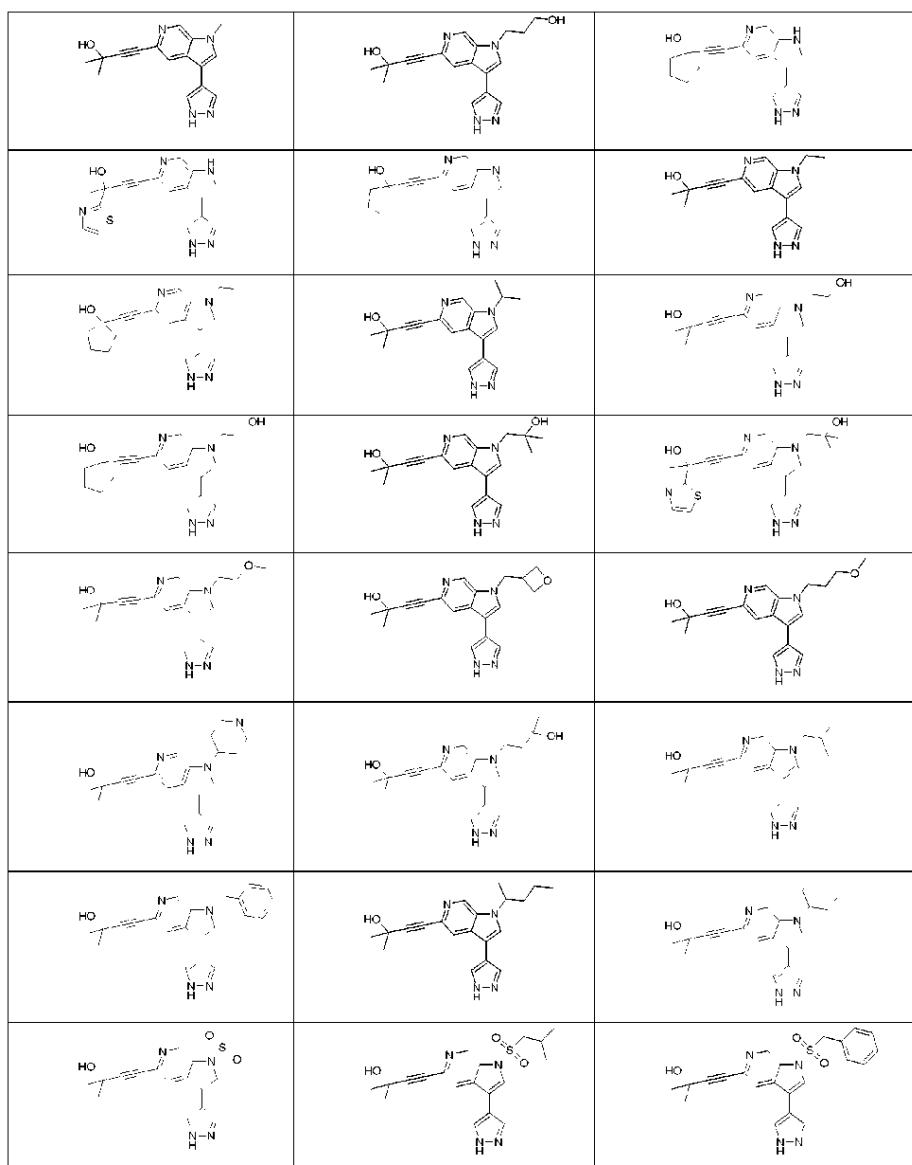
Конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают

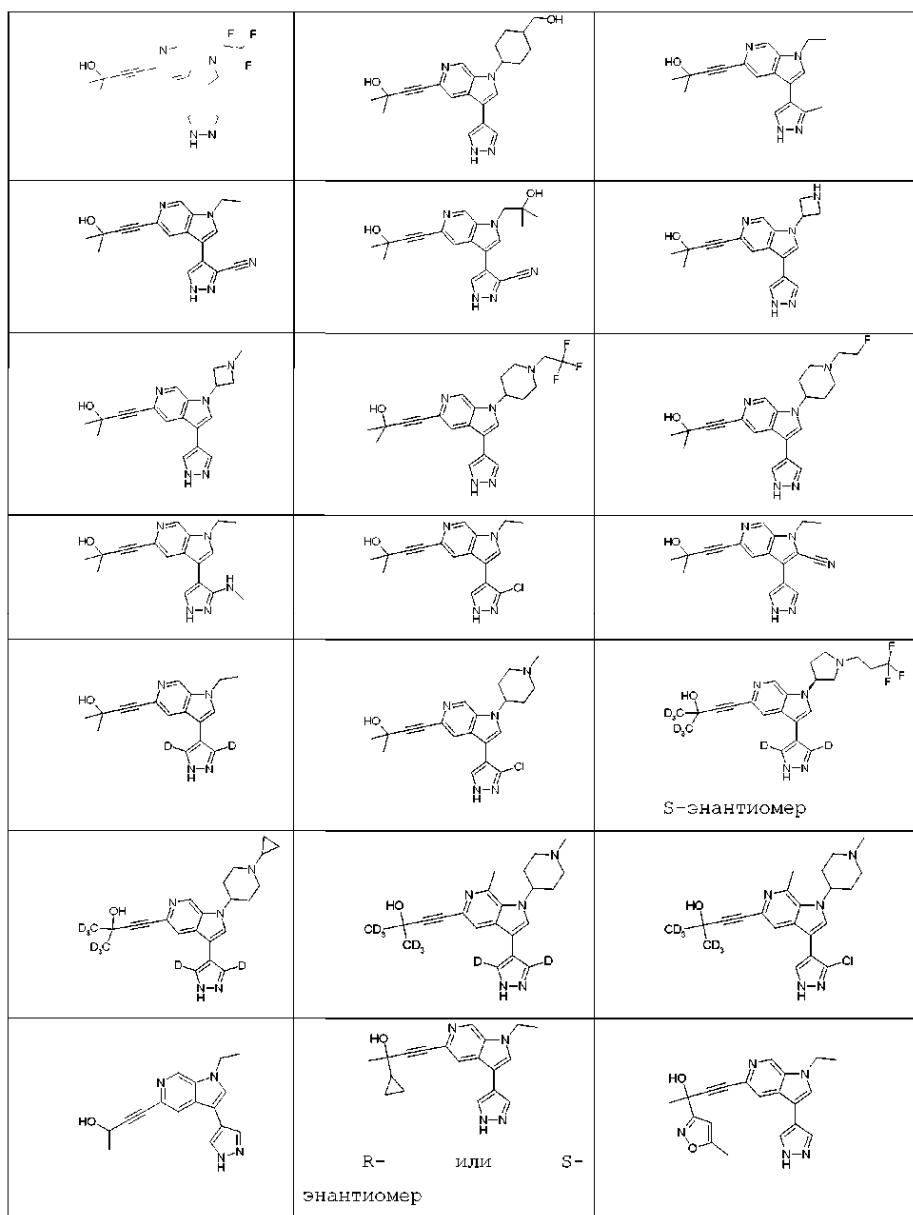




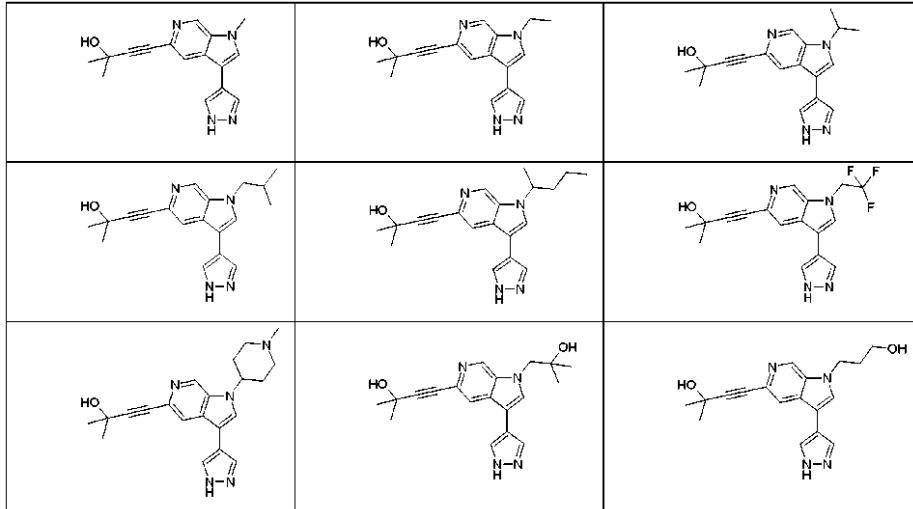
и их фармацевтически приемлемые соли и сольватированные формы таких соединений. Конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают





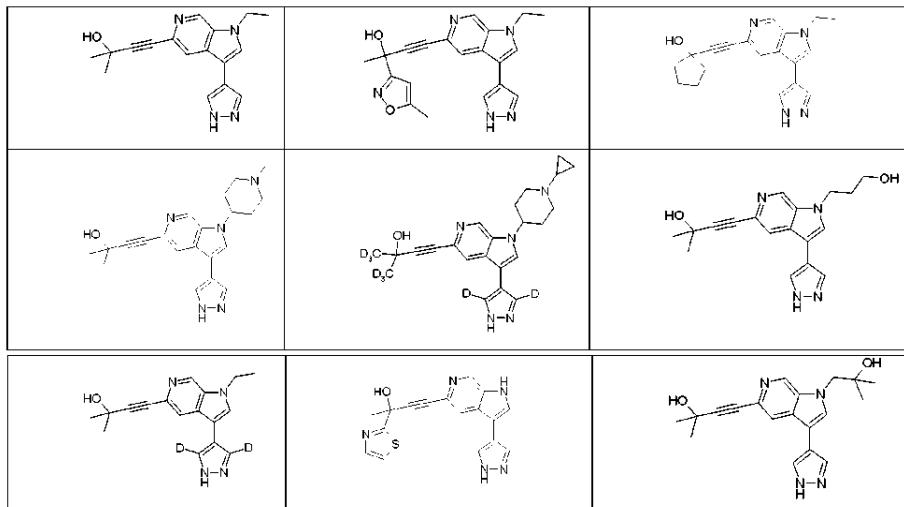


их таутомеры и стереоизомерные формы, и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты. Более конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают



и их 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. Пригодные фармацевтически приемлемые соли соединений включают соли присоединения кислоты, которые могут быть образованы, например, путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористо-водородная 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 пригодные 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 пригодными органическими лигандами, например соли четвертичного аммония.

Характерные кислоты, которые можно использовать при получении фармацевтически приемлемых солей, включают без ограничения 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, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламовую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидрокси-этансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глукогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, бета-оксо-глутаровую кислоту, гликоловую кислоту, гиппуровую кислоту, бромисто-водородную кислоту, хлористо-водородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафтилин-2-сульфоновую кислоту, нафтилин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтийную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памоевую 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, пiperазин, 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 полученные 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 ^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.

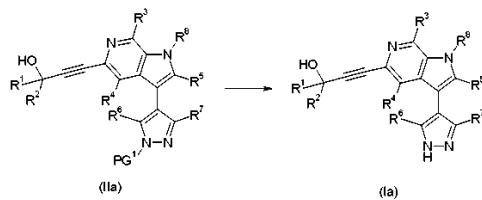
Способы синтеза

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.

Для ясности - только один конкретный региоизомер промежуточных соединений показан на общих схемах. Однако, специалисту в данной области будет понятно, что некоторые промежуточные соединения могут быть представлены как смеси региоизомеров, что также будет очевидно из примеров в конкретной экспериментальной части.

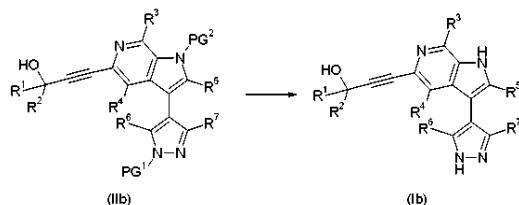
В данном документе термин "Me" означает метил, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "Pc(PPh₃)₄" означает тетракис(трифенилфосфин)палладий, "Вос" означает трет-бутоксикарбонил, "[Ir(OMe)cod]₂" означает (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) димер (также бис-(1,5-циклооктадиен)ди- μ -метоксициридиий(I)), "Ts" означает тозил, "THF" означает тетрагидрофуран, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "SEM" означает 2-(триметилсилил)этокси]-метил, "TBAF" означает тетрабутиламмония фторид, "PdCl₂(dppf)" означает [1,1'-бис-(дифенилфосфино- $\kappa\Pi$)ферроцен]дихлорпалладий, "KOAc" означает ацетат калия.

Схема 1



На схеме 1 проиллюстрированы способы получения соединений формулы (Ia), где R¹-R⁸ определены в формуле (I), за исключением, если R⁸ представляет собой водород. Промежуточные соединения (IIa), где PG¹ представляет собой пригодную защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонил (Вос) или [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM), можно обработать реагентами, такими как тетрабутиламмония фторид (TBAF) в тетрагидрофуране (THF), при нагревании, или TFA в дихлорметане (DCM), с получением соединений формулы (Ia).

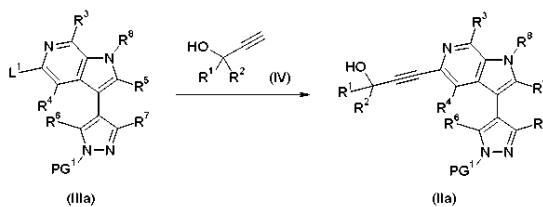
Схема 2



На схеме 2 проиллюстрированы способы получения соединений формулы (Ib), где R¹-R⁷ определены в формуле (I), а R⁸ представляет собой водород. Промежуточные соединения (IIb), где PG¹ представляет собой пригодную защитную группу, такую как SEM, а PG² представляет собой пригодную защитную группу, такую как тозил (Ts), можно обработать пригодным реагентом, таким как TBAF в THF, с получением соединений формулы (Ib).

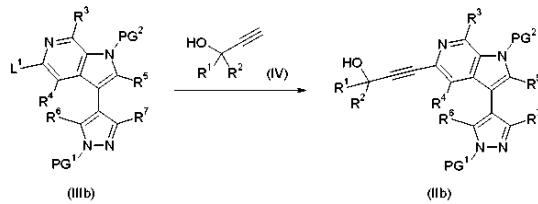
Дополнительные соединения формулы (I) можно получить из соединений формулы (Ia) и (Ib) путем обработки присутствующих функциональных групп. Такая обработка включает без ограничения гидролиз, восстановление, окисление, алкилирование, амидирование и дегидрирование. Такие трансформации в некоторых случаях могут требовать применения защитных групп.

Схема 3



Промежуточные соединения формулы (IIa), где R^1 - R^8 определены в формуле (I), а PG^1 представляет собой пригодную защитную группу, можно получить путем приведения промежуточных соединений формулы (IIIa) в реакцию, где L^1 представляет собой пригодную уходящую группу, такую как хлор или бром, с алкинами формулы (IV) в катализируемом палладием условиях сочетания по Соногашира, с использованием, например, тетракис(трифенилфосфин)палладия ($Pd(Ph_3)_4$), CuI и основания, такого как триэтиламин в ацетонитриле, при нагревании (схема 3).

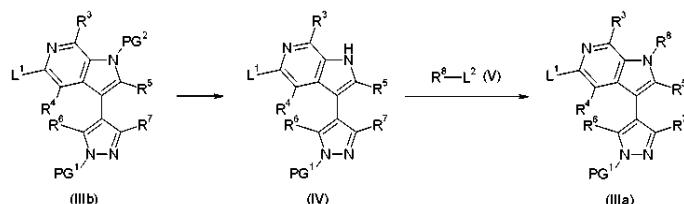
Схема 4



Промежуточные соединения формулы (IIb), где R^1 - R^7 определены в формуле (I), PG^1 и PG^2 представляют собой пригодные защитные группы, можно получать посредством катализируемого палладием сочетания по Соногашира промежуточных соединений формулы (IIIb), где L^1 представляет собой пригодную уходящую группу, такую как хлор или бром, с алкинами формулы (IV), с использованием пригодного палладиевого катализатора, медного катализатора, основания и растворителя (например, $Pd(PPh_3)_4$, CuI , триэтиламина и ацетонитрила соответственно) (схема 4).

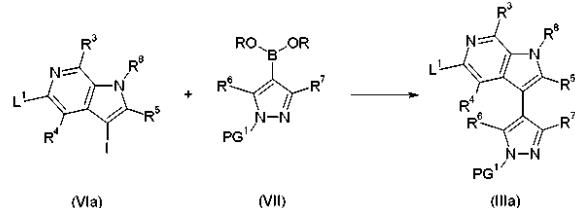
Алкины формулы (IV) являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью известных способов.

Схема 5



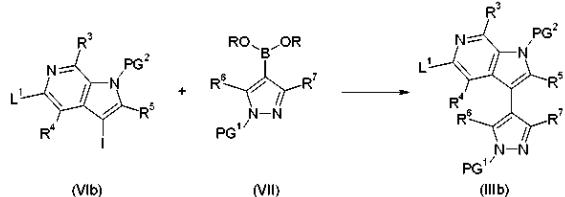
На схеме 5 проиллюстрированы способы получения промежуточных соединений формулы (IIa) из промежуточных соединений формулы (IIIb). С промежуточных соединений формулы (IIIb), где R^3 - R^7 определены выше, PG^1 представляет собой BrC_6H_4 , PG^2 представляет собой Ts , а L^1 представляет собой пригодную уходящую группу, можно выборочно снимать защиту в присутствии пригодного реагента, такого как $TBAF$ в THF , с получением промежуточных соединений формулы (IV). Промежуточные соединения формулы (IV) могут вступать в реакцию различными способами с получением промежуточных соединений формулы (IIa). Например, N -алкилирование (IV) путем обработки соответствующим алкилирующим средством формулы (V), где L^2 представляет собой пригодную уходящую группу, например сложные эфиры сульфоната (например, мезилат, тозилат или трифлат) или алкилгалогениды (например, бром или йод), в присутствии пригодного основания, такого как NaN или K_2CO_3 , в соответствующем растворителе, таком как N,N -диметилформамид (DMF), дает в результате промежуточные соединения формулы (IIa). Промежуточные соединения формулы (IV) можно также алкилировать посредством приведения в реакцию с эпоксидом, например 1,2-эпокси-2-метилпропаном, с использованием пригодного основания, такого как NaN , в соответствующем растворителе, таком как DMF. В качестве альтернативы, промежуточные соединения (IV) можно приводить в реакцию со спиртами, где R^8 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкил, необязательно замещенный как в R^8 в формуле (I), при стандартных условиях реакции Мицунобу с получением промежуточных соединений формулы (IIa). Кроме того, промежуточное соединение формулы (IV) можно приводить в реакцию с сульфонилхлоридами в соответствующем растворителе, таком как DMF, в присутствии пригодного основания, такого как NaN , с получением промежуточных соединений формулы (IIa), где R^8 представляет собой $-SO_2C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный как в R^8 в формуле (I).

Схема 6



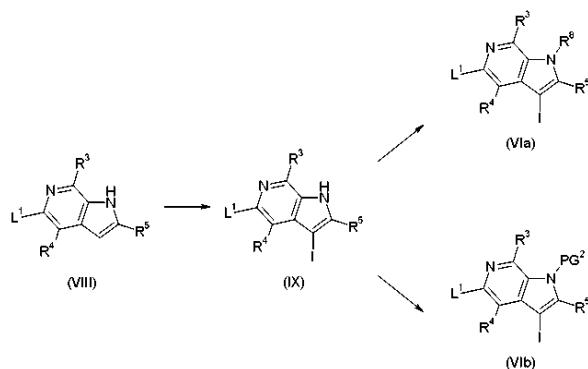
Промежуточное соединение формулы (IIIa), где R³-R⁸ определены в формуле (I), PG¹ представляет собой пригодную защитную группу, а L¹ представляет собой пригодную уходящую группу, можно также получать согласно схеме 6. Нагревание промежуточных соединений формулы (VIa) соответствующим пиразолборонатом формулы (VII), защищенным пригодной защитной группой, такой как SEM, в катализируемом палладием условиях сочетания по Судзуки, с использованием, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфино-кР) ферроцен] дихлорпалладия (PdCl₂(dpff)), K₂CO₃ в воде и DMF в качестве растворителя, дает в результате промежуточные соединения формулы (IIIa).

Схема 7



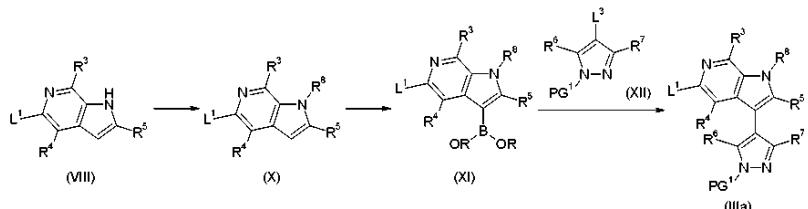
Промежуточные соединения формулы (IIIb), где R³-R⁷ определены в формуле (I), PG¹ и PG² представляют собой пригодные защитные группы, а L¹ представляет собой пригодную уходящую группу, можно получать из промежуточных соединений формулы (VIb) и (VII), с использованием способов, описанных выше, для получения промежуточных соединений формулы (IIIa) из промежуточных соединений формулы (VIa) и (VII) (схема 7).

Схема 8



На схеме 8 проиллюстрированы способы получения промежуточных соединений формулы (VIa) и (VIb), где R³-R⁵ и R⁸ определены в формуле (I), PG² представляет собой пригодную защитную группу, а L¹ представляет собой пригодную уходящую группу. Обработка промежуточных соединений формулы (VIII) смесью йода и гидроксида калия в пригодном растворителе, таком как DMF, дает в результате промежуточные соединения формулы (IX). Промежуточные соединения формулы (VIa) можно получать из промежуточных соединений формулы (IX), с использованием способов, описанных выше, для получения промежуточных соединений формулы (IIIa) из промежуточных соединений формулы (VIb) и (IV). Промежуточные соединения формулы (IX) можно преобразовывать в промежуточные соединения формулы (VIb), где R³-R⁵ и L¹ определены выше, а PG² представляет собой Ts, посредством приведения в реакцию с тозилхлоридом, в соответствующем растворителе, таком как DMF, в присутствии пригодного основания, такого как NaH.

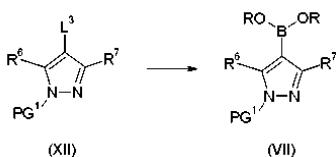
Схема 9



На схеме 9 проиллюстрирован дополнительный способ получения промежуточных соединений формулы (IIIa), где R^3 - R^8 определены в формуле (I), PG^1 представляет собой пригодную защитную группу, а L^1 представляет собой пригодную уходящую группу. Промежуточные соединения формулы (X) можно получать из промежуточных соединений формулы (VIII), с использованием способов, описанных выше, для получения промежуточных соединений формулы (IIIa) из промежуточных соединений формулы (IIIb) и (IV). Нагревание промежуточных соединений формулы (X) соответствующим продуктом борана, таким как 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, в катализируемых иридием условиях, с использованием, например, бис-(1,5-циклооктадиен)ди- μ -метоксидиридия (I) ($[\text{Ir}(\text{OMe})\text{cod}]_2$) с соответствующим лигандом и циклогексаном в качестве растворителя, дает в результате боронаты формулы (XI). В свою очередь, нагревание боронатов формулы (XI) пиразолами формулы (XII), где L^3 представляет собой пригодную уходящую группу, такую как хлор или бром, а PG^1 представляет собой пригодную защитную группу, такую как SEM, в катализируемых палладием условиях сочетания по Судзуки, с использованием, например, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 в воде и DMF в качестве растворителя, дает в результате промежуточные соединения формулы (IIIa).

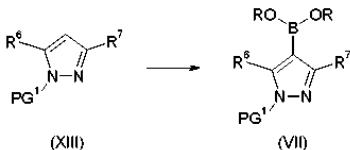
Азаиндолы формулы (VIII) являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью известных способов (например, Merour et al. *Tetrahedron* 2013, 69, 4767-4834).

Схема 10



На схеме 10 проиллюстрирован способ получения промежуточных соединений формулы (VII), где R^6 и R^7 определены в формуле (I), а PG^1 представляет собой пригодную защитную группу. Нагревание пиразолов формулы (XII), где L^3 представляет собой пригодную уходящую группу, такую как хлор или бром, соответствующим продуктом борана, таким как бис-(пинаколато)дигоран, в катализируемых палладием условиях, с использованием, например, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, основания ацетата калия (KOAc), в DMF в качестве растворителя, дает в результате пиразолборонаты формулы (VII).

Схема 11



На схеме 11 проиллюстрирован дополнительный способ для получения пиразолборонатов формулы (VII). Нагревание промежуточных соединений формулы (XIII), где R^6 и R^7 определены в формуле (I), а PG^1 представляет собой пригодную защитную группу, соответствующим продуктом борана, таким как 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, в катализируемых иридием условиях, с использованием, например, $[\text{Ir}(\text{OMe})\text{cod}]_2$ с соответствующим лигандом и циклогексаном в качестве растворителя, дает в результате пиразолборонаты формулы (VII).

Специалисту в данной области будет очевидно, что можно применять альтернативные способы для получения соединений формулы (VII), например реакцию обмена металла на галоген и последующее гашение электрофильными соединениями бора, такими как триизопропилборат. Пиразолы формулы (XII) и (XIII) можно получать от частных поставщиков или они могут быть синтезированы специалистами в данной области с применением способов, описанных в литературе [J. Elguero, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 3, Editors: A.R. Katritzky, C.W. Rees и E.F.V. Scriven; Fustero et al. *Chem. Rev.*, 2011, 111, 6984-7034].

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 амино-защитные группы (NH-Pg) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбонил (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 and 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-индуктирующую 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 указанный гемобластоз 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 карциному мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарцинома толстой кишки и аденома толстой кишки), рак почек, рак уретерии, 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, острый и хронический 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 мультиформная глиобластома) 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 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-индуктирующей киназы у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от ингибирования NF-кВ-индуктирующей киназы или облегчается им.

Также настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или

стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, 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 какого-либо из 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 какого-либо из 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 сольваты для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения какого-либо из болезненных состояний, упомянутых выше в данном документе.

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

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

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 сольваты теплокровным животным, в том числе людям.

Вследствие этого, настоящее изобретение также относится к способу лечения любого из заболеваний, упомянутых выше в данном 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 *inter alias* 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 заболеваний, указанное 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 10 мг/кг, еще 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 данном 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 данном документе ниже, пригодные 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 сольваты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, настоящее изобретение дополнительно 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 компо-

зиции и не быть вредными для пациентов, их получающих.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации, например, при помощи таких способов, как описанные в Gen-naro 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 любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидкых препаратов, таких как супензии, сиропы, настои и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, скользящие вещества, связующие вещества, средства для улучшения распадаемости таблеток 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, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать супензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкые носители, супендирующие 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 желаемых 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 данном документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единиц дозирования, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого 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, пластиинки, растворы или супензии 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 являются перорально вводимыми. Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы, 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 лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить сами по себе 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 композиции, 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 подофиллотоксины производные, например этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;

противоопухолевые алкалоиды барвинка, например винбластин, винкристин или винорелбин;

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

алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например циклофосфамид, хлорамбуцил, карmustин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтretамин, бусульфан, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид необязательно в комбинации с месна, пипброман, прокарбазин, стрептоцидин, темозоломид, урацил;

противоопухолевые антрациклиновые производные, например даунорубицин, доксорубицин необязательно 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 A;

глюококортикоиды, например преднизон;

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

антагонисты рецептора эстрогена, или селективные модуляторы рецептора эстрогена, или ингибиторы синтеза эстрогена, например тамоксифен, фулвестврант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс, ражлоксифен 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 C, 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, BN 312, АВТ 737, госсипол, НА 14-1, TW 37 или декановая кислота;

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

ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), MTKI (многоцелевые ингибиторы киназ), mTOR-ингибиторы), например флавоперидол, иматиниб мезилат, эрлотиниб, гефитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниб дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниб малаат, темсиролимус;

ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

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

ингибиторы убиквитин-протеасомного пути, например PS-341, MLN41 или бортезомиб;

ионделис;

ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

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

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

MAPK-ингибиторы;

ретиноиды, например алитретиноин, бексаротен, третиноин;

триоксид мышьяка;

аспарагиназа;

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; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин;

стериоидный ингибитор цитохрома Р450 17-альфа-гидроксилаза-17,20-лиазы (СҮР17), например абиатерон, абиатерон 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 другом 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, 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, массы тела, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также от другого медикаментозного лечения, которые индивидуум может получать, как хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для данного соединения формулы (I) 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 приблизительно 175-250 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для доцетаксела - в дозе от приблизительно 75 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лечения.

Камптоцеиновое 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.

Противоопухолевое подофилютоксиновое 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.

Противоопухолевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе от 2 до 30 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, в частности для винбластина - в дозе от приблизительно 3 до 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.

Противоопухолевое 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 мг/м², для гемцитабина - в дозе от приблизительно 800 до 1200 мг/м² и для капецитабина - в дозе от приблизительно 1000 до 2500 мг/м² на курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе 100-500 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, например 120-200 мг/м², в частности для циклофосфамида - в дозе от приблизительно 100 до 500 мг/м², для хлорамбуцила - в дозе от приблизительно 0,1 до 0,2 мг/кг, для карmustина - в дозе от приблизительно 150 до 200 мг/м² и для ломустина - в дозе от приблизительно 100 до 150 мг/м² на курс лечения.

Противоопухлевое антрациклическое производное преимущественно вводят в дозе 10-75 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, например от 15 до 60 мг/м², в частности для доксорубицина - в дозе от приблизительно 40 до 75 мг/м², для даунорубицина - в дозе от приблизительно 25 до 45 мг/м² и для идарубицина - в дозе от приблизительно 10 до 15 мг/м² 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 от 5 до 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 (мг/м²) площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе от 1 до 5 мг на квадратный метр (мг/м²) площади поверхности тела, в частности 2-4 мг/м² 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

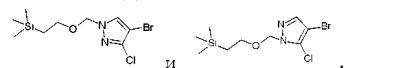
Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению иллюстрируются в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные материалы получали от частных поставщиков и применяли без дополнительной очистки.

В данном документе термин "Вос" означает трет-бутоксикарбонил, "DCE" означает 1,2-дихлорэтан, "Cs₂CO₃" означает карбонат цезия, "DCM" означает дихлорметан, "ВЕН" означает мостиковый гибрид этилсиликсан/диоксид кремния, "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "DMAP" означает N,N-диметилпиридин-4-амин, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "DMSO" означает диметилсульфоксид, "UPLC" означает сверхэффективную жидкостную хроматографию, "LC" означает жидкостную хроматографию, "EtOAc" означает этилацетат, "флэш-NH₂" означает слабую анионообменную колонку на диоксиде кремния с полипропиламином ISOLUTE®, "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "LCMS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "MeCN" означает ацетонитрил, "MeOH" означает метанол, "R_t" означает время удерживания, "ISOLUTE® SCX-2 SPE" означает сильную катионообменную колонку на диоксиде кремния с пропилсульфоновой кислотой ISOLUTE®, "SEM" означает 2-(триметилсилил)этокси-метил, "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "Na₂SO₄" означает сульфат натрия, "HATU" означает 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1Н-[1, 2, 3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-ий 3-оксида гексафторфосфат и "THF" означает тетрагидрофуран.

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

Некоторые промежуточные соединения указаны в экспериментальной части для представления в качестве смесей региоизомеров (позиционных изомеров). Это означает, что существуют два или более положения в промежуточном соединении, в котором может быть присоединен заместитель, и что рассматриваемое промежуточное соединение на самом деле представляет собой смесь различных возмож-

ных продуктов, образованных в ходе синтеза. Например, промежуточное соединение 76



которое указано как смесь региоизомеров, представляет собой смесь

Некоторые промежуточные соединения указаны в экспериментальной части с комментарием "Региохимия Вос-группы не определена". Это означает, что один конкретный региоизомер был образован или отделен, но и что точное положение Вос-группы не было определено.

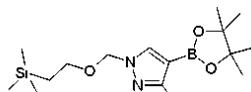
Промежуточные соединения получали как смеси региоизомеров или как отдельные региоизомеры. Специалисту в данной области будет понятно, что смеси региоизомеров можно легко разделять на отдельные региоизомеры при необходимости с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области, и как показано для некоторых промежуточных соединений в разделах ниже.

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 необязательно идентичного), как в указанном примере.

Получение промежуточных соединений

Пример A1.

а) Получение промежуточного соединения 1



Смесь сложного пинаколового эфира 3-метилпиразол-4-бороновой кислоты (0,50 г, 2,40 ммоль), 2-(триметилсилил)этоксиметила хлорида (0,53 мл, 3,00 ммоль) и DIPEA (1,3 мл, 7,21 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Смесь разделяли между DCM и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo с получением необходимого продукта в виде бледно-коричневого масла (0,81 г, 100%, смесь двух региоизомеров).

LCMS (способ D): время удерживания=4,21 и 4,32 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=339$.

Промежуточные соединения 2 и 76-78 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 1 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 1).

Таблица 1

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
2		4-Бром-1Н-пиразол-3-карбонитрил	Смесь региоизомеров: $R_t=4,03$ и $4,11$ мин., масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=302/304$ (способ D)
76		4-Бром-5-хлор-1Н-пиразол	Смесь региоизомеров: $R_t=4,44$ мин., масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=311/313$ (способ С)
77		4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол	
78		Промежуточное соединение 79	

Пример A10.

а) Получение промежуточного соединения 79

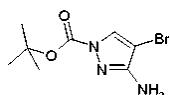


Перемешанную смесь йода (1,06 г, 8,32 ммоль), пиразол- d_4 (1,0 г, 13,8 ммоль) и MeCN (12 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали нитратом аммония церия (1,06 г, 8,32 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали in vacuo и остаток разделяли между 5% водным раствором бисульфита натрия и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колончной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью смеси EtOAc и пентана (0:1-7:3 по объему) с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (1,3 г, 47%).

LCMS (способ C): время удерживания=2,13 мин, масса/заряд $[M+H]^+=197$.

Пример A2.

а) Получение промежуточного соединения 3

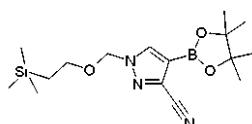


Перемешанный раствор 3-амино-4-бром-1Н-пиразола (1,00 г, 6,17 ммоль) и DMAP (0,15 г, 1,23 ммоль) в THF (17 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (1,48 г, 6,79 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь разделяли между DCM и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью циклогексана и EtOAc (4:1-2:3 по объему) с получением необходимого продукта (1,56 г, 96%, смесь двух региоизомеров).

LCMS (способ D): время удерживания=2,74 и 2,76 мин, масса/заряд $[M+H\text{-трет-бутил}]^+=206/208$.

Пример A3.

а) Получение промежуточного соединения 4



Дегазированную суспензию промежуточного соединения 2 (1,84 г, 5,78 ммоль), бис-(пинаколато)дигерба (1,84 г, 7,23 ммоль), ацетата калия (1,70 г, 17,4 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,47 г, 0,58 ммоль) в DMF (57 мл) нагревали при 70°C в течение 3,5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между DCM и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде коричневого масла (2,02 г, 100%) в виде смеси двух региоизомеров.

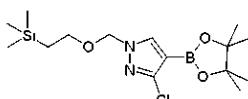
Промежуточное соединение 5 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 4 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 2).

Таблица 2

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
5		Промежуточное соединение 3 (Промежуточное соединение 3 разделяли на отдельные региоизомеры перед использованием отдельного региоизомера в качестве исходного материала для промежуточного соединения 5)	Региохимия Бос-группы предположена; $R_t=2,84$ мин., масса/заряд $[M+H]^+=309$ (способ D)

Пример A11.

а) Получение промежуточного соединения 80



Дегазированный раствор промежуточного соединения 76 (0,03 г, 0,10 ммоль) в безводном THF (1,6 мл) в атмосфере аргона при температуре окружающей среды по каплям обрабатывали 2,0 М раствором изопропилмагния хлорида в THF (0,16 мл, 0,318 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч по каплям

добавляли 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан (0,07 мл, 0,424 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и разделяли между водой и DCM. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и пентана (0:1:1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,04 г, 100%, смесь двух региоизомеров).

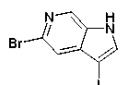
Промежуточное соединение 81 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 80 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 3).

Таблица 3

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал
81		Промежуточное соединение 78

Пример А4.

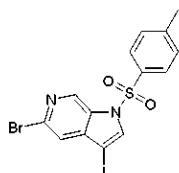
а) Получение промежуточного соединения 6



Перемешанный раствор 5-бром-1Н-пирроло[2,3-с]пиродина (4,00 г, 20,3 ммоль) в DMF (150 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали гидроксидом калия (4,32 г, 77,2 ммоль). После 10 мин добавляли йод (5,67 г, 22,3 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с помощью воды, фильтровали и высушивали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде оранжевого твердого вещества (5,71 г, 87%).

LCMS (способ С): время удерживания=3,23 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=323/325$.

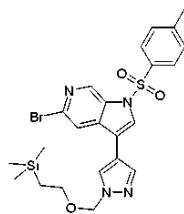
б) Получение промежуточного соединения 7



Перемешанный раствор промежуточного соединения 6 (3,00 г, 9,29 ммоль), п-толуолсульфонилхлорида (2,13 г, 11,2 ммоль) и DIPEA (3,6 мл, 20,4 ммоль) в DCM (20 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали DMAP (0,023 г, 0,19 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью циклогексана и EtOAc (1:9:1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (3,20 г, 72%).

LCMS (способ С): время удерживания=4,43 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=477/479$.

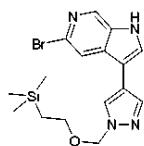
с) Получение промежуточного соединения 8



Дегазированную суспензию промежуточного соединения 7 (3,13 г, 6,56 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразола (3,19 г, 9,84 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,54 г, 0,66 ммоль) и карбоната калия (1,81 г, 13,1 ммоль) в DMF (28 мл) и воде (7,0 мл) нагревали при 50°C в течение 5,5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и EtOAc (1:0:1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бледно-коричневого масла (2,70 г, 75%).

LCMS (способ В): время удерживания=2,95 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=547/549$.

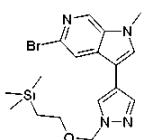
d) Получение промежуточного соединения 9



Перемешанную смесь промежуточного соединения 8 (3,53 г, 6,45 ммоль) в THF (30 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали 1,0 М раствором TBAF в THF (16,0 мл, 16,0 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 ч. Смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и EtOAc (1:0-1:1 по объему) и растирали в порошок с помощью DCM с получением необходимого продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества (1,91 г, 75%).

LCMS (способ D): время удерживания=3,50 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=393/395$.

e) Получение промежуточного соединения 10



Перемешанную смесь промежуточного соединения 9 (0,33 г, 0,84 ммоль), карбоната калия (0,23 г, 1,68 ммоль) и йодметана (0,062 мл, 1,00 ммоль) в DMF (5,0 мл) нагревали при 110°C в течение 1 ч. Добавляли вторую часть йодметана (0,010 мл, 0,16 ммоль) и нагревание продолжали в течение дополнительных 30 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и EtOAc (1:0-4:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,24 г, 70%).

LCMS (способ D): время удерживания=3,73 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=407/409$.

Промежуточное соединение 122 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 6 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 4).

Таблица 4

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
122		Промежуточное соединение 130	Время удерживания=3,03 минуты, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=337/339$ (Способ D)

Промежуточные соединения 11-25 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 10 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 5).

Таблица 5

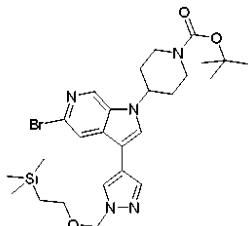
Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
11		a) Промежуточное соединение 9; b) Йодэтан	Время удерживания= 4,07 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=421/42$ 3 (Способ А)
12		a) Промежуточное соединение 9; b) 2-Йодпропан	Время удерживания= 4,04 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=435/4$ 37 (Способ D)
13		a) Промежуточное соединение 9; b) (3-Бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилан	Время удерживания= 5,04 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=565/5$ 67 (Способ D)
14		a) Промежуточное соединение 9; b) 3-Йодазетидин-1-карбоновой кислоты сложного трет-бутилового эфира	Время удерживания= 4,36 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=548/5$ 50 (Способ А)
15		a) Промежуточное соединение 9; b) 1-Бром-3-метоксипропан	Время удерживания= 3,88 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=465/4$ 67 (Способ D)

16		<p>а) Промежуточное соединение 9;</p> <p>б) 3-Бромметилтетрагидрофуран</p>	Время удерживания= 3,75 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=477/4$ 79 (Способ D)
17		<p>а) Промежуточное соединение 9;</p> <p>б) 4-Бром-2-метилбутанол</p>	Время удерживания= 3,84 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=479/4$ 81 (Способ C)
18		<p>а) Промежуточное соединение 9;</p> <p>б) 1-Бром-2-метилпропан</p>	Время удерживания= 4,41 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=449/4$ 51 (Способ A)
19		<p>а) Промежуточное соединение 9;</p> <p>б) Бензилбромид</p>	Время удерживания= 4,34 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=483/4$ 85 (Способ A)
20		<p>а) Промежуточное соединение 9;</p> <p>б) 2-Бромпентан</p>	Время удерживания= 4,52 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=463/4$ 65 (Способ A)
21		<p>а) Промежуточное соединение 9;</p> <p>б) 3-Бромпентан</p>	Время удерживания= 4,52 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=463/4$ 65 (Способ A)

22		а) Промежуточное соединение 6; б) 2-Бромэтанол	Время удерживания= 2,97 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =367/3 69 (Способ В)
23		а) Промежуточное соединение 6; б) 2-Бром-1-метоксиэтан	Время удерживания= 3,55 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =381/38 3 (Способ В)
24		а) Промежуточное соединение 6; б) Йодэтан	Время удерживания= 3,56 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =351/35 3 (Способ В)
25		а) Промежуточное соединение 6; б) 1,2-Эпокси-2-метилпропан	Время удерживания= 3,31 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =395/3 97 (Способ В)

Пример А5.

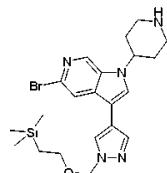
а) Получение промежуточного соединения 26



Перемешанный раствор промежуточного соединения 9 (0,19 г, 0,48 ммоль) в DMF (4,8 мл) при 0°C обрабатывали гидридом натрия (0,039 г, 0,97 ммоль, 60% в минеральном масле). После 30 мин добавляли сложный трет-бутиловый эфир 4-метансульфонилоксипиридин-1-карбоновой кислоты (0,24 г, 0,85 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 20 ч перед обеспечением охлаждения до температуры окружающей среды. Добавляли вторую часть гидрида натрия (0,020 г, 0,50 ммоль, 60% в минеральном масле), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. По истечении этого времени добавляли сложный трет-бутиловый эфир 4-метансульфонилоксипиридин-1-карбоновой кислоты (0,24 г, 0,85 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 100°C в течение 5,5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и EtOAc (1:0-1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого масла (0,14 г, 50%).

LCMS (способ А): время удерживания=4,53 мин, масса/заряд [M+H]⁺=576/578.

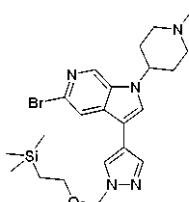
b) Получение промежуточного соединения 27



Перемешанный раствор промежуточного соединения 26 (0,14 г, 0,24 ммоль) в DCM (3,2 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали с помощью TFA (0,28 мл, 3,65 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин добавляли вторую часть TFA (0,093 мл, 1,22 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Смесь разбавляли DCM и очищали с помощью колончной хроматографии на картридже с флэш-NH₂ с элюированием смесью DCM и MeOH (9:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде желтой смолы (0,088 г, 76%).

LCMS (способ D): время удерживания=2,46 мин, масса/заряд $[M+H]^+=476/478$.

c) Получение промежуточного соединения 28



Перемешанный раствор промежуточного соединения 27 (0,088 г, 0,19 ммоль), 37% водного формальдегида (0,055 мл, 0,74 ммоль) и ацетата натрия (0,015 г, 0,19 ммоль) в MeOH (2,6 мл) и DCE (1,6 мл) при 0°C обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,16 г, 0,74 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 22 ч. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде бледно-желтой смолы (0,086 г, 96%).

LCMS (способ D): время удерживания=2,55 мин, масса/заряд $[M+H]^+=490/492$.

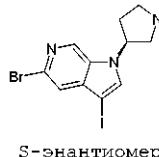
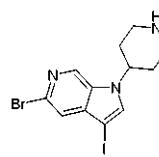
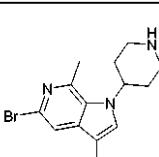
Промежуточные соединения 29 и 30 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 26 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 6).

Таблица 6

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
29		а) Промежуточное соединение 9; б) Сложный оксетан-3-ил-метиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты	Время удерживания= 3,59 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=463/465$ (Способ D)
30		а) Промежуточное соединение 9; б) Сложный 2,2,2-трифторэтиловый эфир трифторметансульфоновой кислоты	Время удерживания= 4,14 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=475/477$ (Способ А)

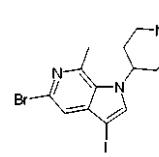
Промежуточные соединения 82, 83 и 123 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 27 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 7).

Таблица 7

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
82		Промежуточное соединение 107	Время удерживания=2,1 2 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =392/394 (Способ С)
83		Промежуточное соединение 108	Время удерживания=2,2 8 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =406/408 (Способ В)
123		Промежуточное соединение 125	Время удерживания=2,1 1 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =420/422 (Способ В)

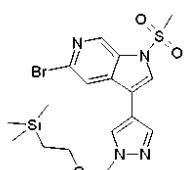
Промежуточное соединение 124 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 28 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 8).

Таблица 8

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
124		Промежуточное соединение 123	Время удерживания=2,1 6 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =434/436 (Способ В)

Пример А6.

а) Получение промежуточного соединения 31



Перемешанный раствор промежуточного соединения 9 (0,060 г, 0,15 ммоль) в DMF (1,4 мл) при 0°C обрабатывали гидридом натрия (0,013 г, 0,34 ммоль, 60% в минеральном масле). После 30 мин смесь обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,026 мл, 0,34 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью циклогексана и EtOAc (1:0-1:4 по объему) с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (0,057 г, 95%).

LCMS (способ D): время удерживания=3,94 мин, масса/заряд [M+H]⁺=471/473.

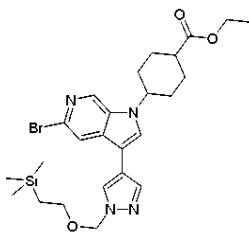
Промежуточные соединения 32 и 33 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 31 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 9).

Таблица 9

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
32		a) Промежуточное соединение 9; b) Изобутилсульфонилхлорид	Время удерживания=4,37 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=513/515$ (Способ D)
33		a) Промежуточное соединение 9; b) Бензилсульфонилхлорид	Время удерживания=4,28 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=547/549$ (Способ D)

Пример A7.

a) Получение промежуточного соединения 34

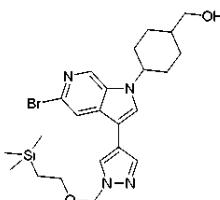


смесь диастереоизомеров

Перемешанный раствор промежуточного соединения 9 (0,25 г, 0,63 ммоль), этил-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (0,26 мл, 1,59 ммоль) и трифенилфосфина (0,42 г, 1,59 ммоль) в THF при температуре окружающей среды по каплям обрабатывали с помощью DIAD (0,31 мл, 1,59 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью циклогексана и EtOAc (1:0-0:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,078 г, 21%) (смесь диастереоизомеров).

LCMS (способ А): время удерживания=4,44 мин, масса/заряд $[M+H]^+=547/549$.

b) Получение промежуточного соединения 35



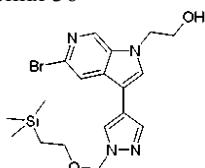
смесь диастереоизомеров

Раствор промежуточного соединения 34 (0,078 г, 0,14 ммоль) и 2,0 М раствора боргидрида лития в THF (0,21 мл, 0,43 ммоль) в THF (2,6 мл) нагревали при 50°C в течение 2 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 флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и EtOAc (1:0-1:9 по объему) с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (0,058 г, 69%) (смесь диастереоизомеров).

LCMS (способ В): время удерживания=3,84 мин, масса/заряд $[M+H]^+=505/507$.

Пример A8.

a) Получение промежуточного соединения 36



Дегазированную суспензию промежуточного соединения 22 (0,62 г, 1,70 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1-(2- trimethylsilylэтил)-1H-пиразола (0,83 г, 2,55

ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,14 г, 0,17 ммоль) и карбоната калия (0,47 г, 3,40 ммоль) в DMF (7,0 мл) и воде (1,8 мл) нагревали при 50°C в течение 5,5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью циклогексана и EtOAc (1:1-0:1 по объему) с получением необходимого продукта (0,48 г, 64%).

LCMS (способ С): время удерживания=3,53 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=437/439$.

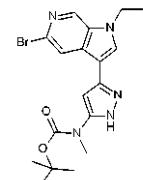
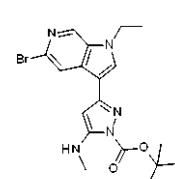
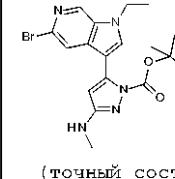
Промежуточные соединения 37-42 и 84-88 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 36 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 10).

Таблица 10

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
37		а) Промежуточное соединение 23; б) 4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1 <i>H</i> -пиразол	Время удерживания=3,97 минуты, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=451/453$ (Способ С)
38		а) Промежуточное соединение 25; б) 4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1 <i>H</i> -пиразол	Время удерживания=3,80 минуты, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=465/467$ (Способ С)

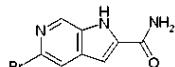
39		<p>a) Промежуточное соединение 24; b) Промежуточное соединение 1</p>	<p>Смесь двух региоизомеров : Время удерживания=4,53 и 4,61 минуты, масса/заряд $[M-SiMe_3+OH+H]^{+}=3$ 76/378 (Способ D)</p>
40		<p>a) Промежуточное соединение 24; b) Промежуточное соединение 4</p>	<p>Смесь двух региоизомеров : Время удерживания=4,26 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=446/448$ (Способ D)</p>
41		<p>a) Промежуточное соединение 25; b) Промежуточное соединение 4</p>	<p>Смесь двух региоизомеров : Время удерживания=4,13 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=490/492$ (Способ С)</p>
42		<p>a) Промежуточное соединение 24; b) Промежуточное соединение 5</p>	<p>Рептическая Вос-группы не определена: Время удерживания=3,11 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=406/408$ (Способ D)</p>

84		<p>a) Промежуточное соединение 24; b) Промежуточное соединение 80</p>	<p>Смесь региоизомеров : Время удерживания=4 , 53 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 455/457$ (Способ С)</p>
85		<p>a) Промежуточное соединение 93; b) Промежуточное соединение 77</p>	<p>Время удерживания =4, 35 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 446/448$ (Способ D)</p>
86		<p>a) Промежуточное соединение 7; b) Промежуточное соединение 81</p>	<p>Время удерживания=4 , 64 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 549/551$ (Способ D)</p>
87		<p>a) Промежуточное соединение 7; b) Промежуточное соединение 80 (Промежуточное соединение 80 разделяли на отдельные региоизомеры перед использованием отдельного региоизомера в качестве исходного материала для промежуточного соединения 87)</p>	<p>Региохимия SEM-группы предположена; Время удерживания=4 , 96 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 581/583$ (Способ С)</p>

88	смесь 2 структур из следующей группы:    (точный состав смеси не определен)	а) Промежуточное соединение 24; б) Промежуточное соединение 97	Время удерживания=2 , 95 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=420/422$ (Способ С)
----	--	---	--

Пример A12.

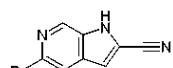
а) Получение промежуточного соединения 89



Перемешанную смесь 5-бром-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (0,66 г, 2,73 ммоль), НАТУ (1,14 г, 3,00 ммоль) и DMF (30 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали 4-метилморфолином (0,48 мл, 4,37 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли 2,0 М раствора аммиака в MeOH (11 мл, 21,8 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали в порошок с помощью MeOH с получением необходимого продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (0,07 г, 11%). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE с элюированием смесью MeOH и 2,0 М раствора аммиака в MeOH (1:0-0:1 по объему). С помощью дополнительной очистки путем растирания в порошок с DCM получали необходимый продукт в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (0,39 г, 60%).

LCMS (способ С): время удерживания=2,11 мин, масса/заряд $[M+H]^+=240/242$.

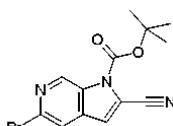
б) Получение промежуточного соединения 90



Перемешанную смесь промежуточного соединения 89 (0,36 г, 1,50 ммоль) и оксихлорида фосфора (4,1 мл, 43,6 ммоль) в атмосфере азота нагревали при 106°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в смесь 30% водного раствора гидроксида аммония и льда. После перемешивания в течение 15 мин смесь разделяли между солевым раствором и EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (0,19 г, 57%).

LCMS (способ С): время удерживания=2,83 мин, масса/заряд $[M+H]^+=222/224$.

с) Получение промежуточного соединения 91

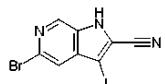


Перемешанную суспензию промежуточного соединения 90 (0,19 г, 0,86 ммоль) в DCM (4,0 мл) при 0°C последовательно обрабатывали с помощью DMAP (0,0063 г, 0,05 ммоль), триэтиламина (0,24 мл, 1,7 ммоль) и ди-трет-бутилдигидрокарбоната (0,22 г, 1,03 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разделяли между DCM и водой. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помо-

щью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью смеси EtOAc и пентана (0:1-1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,21 г, 76%).

LCMS (способ С): время удерживания=3,90 мин, масса/заряд $[M+H^-$ (трет-бутил)] $^+=266/268$.

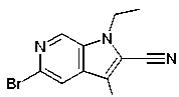
д) Получение промежуточного соединения 92



Перемешанный раствор промежуточного соединения 91 (0,13 г, 0,41 ммоль) в DMF (2,2 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали порошкообразным гидроксидом калия (0,09 г, 1,46 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли раствор йода (0,18 г, 0,57 ммоль) в DMF (1,2 мл) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 24 ч. Смесь 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 белого твердого вещества (0,15 г, 98%).

LCMS(способ С): $R_t=3,37$ мин., масса/заряд $[M+H]^+=348/350$.

е) Получение промежуточного соединения 93



Перемешанный раствор промежуточного соединения 92 (0,15 г, 0,42 ммоль) в безводном DMF (3,3 мл) обрабатывали порциями гидрида натрия (0,04 г, 0,9 ммоль, 60% в минеральном масле) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 30 мин по каплям добавляли йодэтан (0,07 мл, 0,87 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили водой и разделяли между водой 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 EtOAc и циклогексана (0:1-1:4 по объему) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,12 г, 74%).

LCMS (способ С): время удерживания=3,83 мин, масса/заряд $[M+H]^+=376/378$.

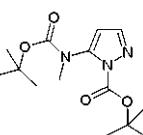
Промежуточные соединения 94 и 95 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 91 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 11).

Таблица 11

Промежуточное соединение	Структура	Исходный материал	Данные LCMS
94		1 <i>H</i> -Пиразол-3-иламин	Смесь региоизомеров
95		Промежуточное соединение 88	Смесь региоизомеров Время удерживания=4,06 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=520/522$ (Способ С)

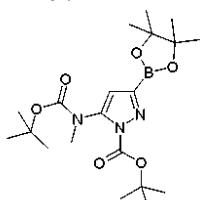
Промежуточное соединение 96 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 93 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 12).

Таблица 12

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы
96	 Региохимия Вос-группы предположена;	а) Промежуточное соединение 94; (Промежуточное соединение 94 разделяли на отдельные региоизомеры перед использованием отдельного региоизомера в качестве исходного материала для промежуточного соединения 96) б) Йодметан

Пример А13.

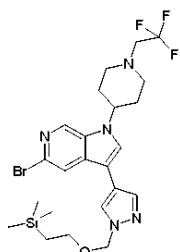
а) Получение промежуточного соединения 97



Дегазированную смесь промежуточного соединения 96 (0,48 г, 1,63 ммоль), 4,4,-ди-трет-бутил-2,2-дипиридила (0,044 г, 3,26 ммоль) и циклоксана (4,8 мл) в атмосфере аргона при температуре окружающей среды последовательно обрабатывали ди- μ -метоксбис-(1,5-циклооктадиен)дииридием (0,054 г, 0,08 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (0,47 мл, 3,26 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде слегка коричневого твердого вещества (0,69 г, 100%, смесь двух региоизомеров).

Пример А14.

а) Получение промежуточного соединения 98

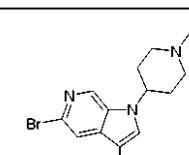
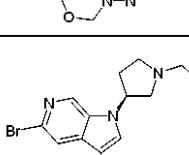


Перемешанную смесь промежуточного соединения 27 (0,09 г, 0,180 ммоль), DIPEA (0,06 мл, 0,36 ммоль) и DMF (1,9 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали сложным 2,2,2-трифторэтиловым эфиром трифторметансульфоновой кислоты (0,08 г, 0,36 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч полученную в результате смесь 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 EtOAc и DCM (0:1-4:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла.

LCMS (способ D): время удерживания=4,27 мин, масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=558/560$.

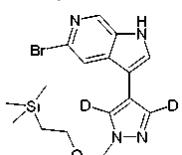
Промежуточные соединения 99 и 100 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 98 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 13).

Таблица 13

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
99		а) Промежуточное соединение 27; б) 1-Фтор-2-йодэтан	Время удерживания=2,6 5 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=522$ (Способ D)
100	 S-энантиомер	а) Промежуточное соединение 82; б) 1,1,1-Трифтор-3-йодпропан	Время удерживания=2,6 9 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=488/490$ (Способ В)

Пример А15.

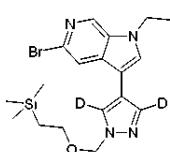
Пример А13:



Суспензию промежуточного соединения 86 (0,41 г, 0,75 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,73 г, 2,22 ммоль) в смеси MeOH (6,0 мл) и THF (12 мл) 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 Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. С помощью растирания остатка с DCM получали необходимый продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,10 г, 34%). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колончной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью EtOAc и пентана (0:1:1-0 по объему) с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (0,12 г, 39%).

LCMS (способ B): время удерживания=3,48 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =395/397.

б) Получение промежуточного соединения 102

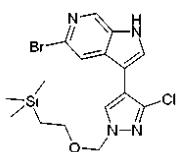


Перемешанную смесь промежуточного соединения 101 (0,12 г, 0,29 ммоль), йодэтана (0,025 мл, 0,32 ммоль), Cs_2CO_3 (0,19 г, 0,58 ммоль) и DMF (2,0 мл) нагревали с помощью микроволнового излучения при 110°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между водой и EtOAc . 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 EtOAc и DCM (0:1-1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого масла (0,15 г, 66%).

LCMS (способ B): время удерживания=4,04 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =423/425.

Пример А16.

Пример 11.11.

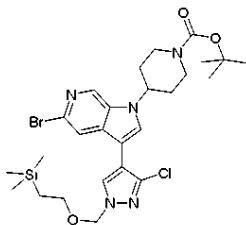


Региохимия SEM-группы предположена Перемешанный раствор промежуточного соединения 87 (1,4 г, 2,41 ммоль) в MeOH (12 мл) и THF (12 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали метоксидом натрия (25% по весу в MeOH, 5,5 мл, 24,0 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. 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 бледно-желтого твердого вещества (0,89 г, 86%; Региохи-

мия SEM-группы предположена).

LCMS (способ А): время удерживания=3,95 мин, масса/заряд $[M+H]^+=427/429$.

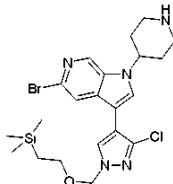
б) Получение промежуточного соединения 104



Региохимия SEM-группы предположена Перемешанную смесь промежуточного соединения 103 (0,40 г, 0,94 ммоль), Cs_2CO_3 (1,37 г, 4,21 ммоль), сложного трет-бутилового эфира 4-метансульфонилоксипиридин-1-карбоновой кислоты (0,78 г, 2,81 ммоль) и DMF (16,5 мл) нагревали при 90°C в течение 21 ч. Добавляли вторую аликовую Cs_2CO_3 (0,46 г, 1,40 ммоль) и трет-бутилового эфира 4-метансульфонилоксипиридин-1-карбоновой кислоты (0,26 г, 94 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и EtOAc (1:0-4:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого масла (0,20 г, 35%; Региохимия SEM-группы предположена).

LCMS (способ А): время удерживания=4,80 мин, масса/заряд $[M+H]^+=610/612$.

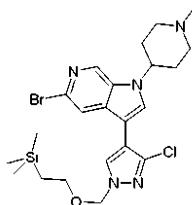
с) Получение промежуточного соединения 105



Региохимия SEM-группы предположена Перемешанный раствор промежуточного соединения 104 (0,20 г, 0,33 ммоль) в DCM (7,4 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали с помощью TFA (0,25 мл, 3,32 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 27 ч. Смесь разделяли между DCM и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo с получением необходимого продукта в виде кремового твердого вещества (0,14 г, 81%; Региохимия SEM-группы предположена).

LCMS (способ D): время удерживания=2,79 мин, масса/заряд $[M+H]^+=510/512$.

д) Получение промежуточного соединения 106

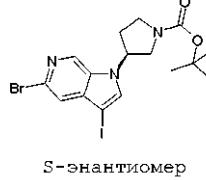
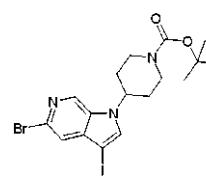
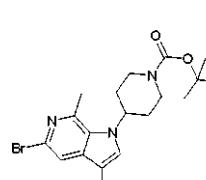


Региохимия SEM-группы предположена Перемешанную смесь промежуточного соединения 105 (0,14 г, 0,27 ммоль), 37% водного формальдегида (0,08 мл, 1,08 ммоль), ацетата натрия (0,02 г, 0,27 ммоль), MeOH (6,2 мл) и DCE (3,6 мл) при 0°C обрабатывали триацетоксиборогидридом натрия (0,23 г, 1,08 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и MeOH (1:0-9:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде кремового твердого вещества (0,07 г, 53%; Региохимия SEM-группы предположена).

LCMS (способ А): время удерживания=2,73 мин, масса/заряд $[M+H]^+=524/526$.

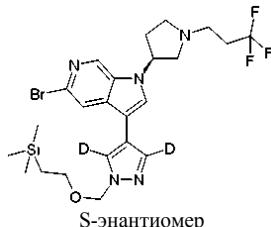
Промежуточные соединения 107, 108 и 125 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 104 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 14).

Таблица 14

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
107		a) Промежуточное соединение 6; b) Сложный трет-бутиловый эфир (R)-3-метансульфонилоксипирролидин-1-карбоновой кислоты	Время удерживания= 4,08 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=492/494$ (Способ В)
108		a) Промежуточное соединение 6; b) Сложный трет-бутиловый эфир 4-метансульфонилоксипиперидин-1-карбоновой кислоты	Время удерживания= 4,26 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=506/508$ (Способ В)
125		a) Промежуточное соединение 122; b) Сложный трет-бутиловый эфир 4-метансульфонилоксипиперидин-1-карбоновой кислоты	Время удерживания= 4,34 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=520/522$ (Способ В)

Пример А17.

а) Получение промежуточного соединения 109



Дегазированную суспензию промежуточного соединения 100 (0,23 г, 0,48 ммоль), промежуточного соединения 81 (0,16 г, 0,48 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилfosфино)ферроцен]дихлорпallадия (II) (0,04 г, 0,05 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,47 г, 1,43 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (1,0 мл) нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между насыщенным водным раствором гидрокарбоната 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 DCM и 2,0 М раствора аммиака в MeOH (1:0-9:1 по объему). С помощью дополнительной очистки с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью DCM и MeOH (1:0-19:1 по объему) получали необходимый продукт в виде желтой смолы (0,14 г, 51%).

LCMS(способ С): $R_t=3,08$ мин., масса/заряд $[M+H]^+=560/562$.

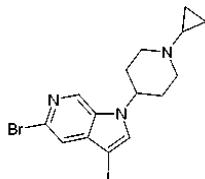
Промежуточные соединения 110, 126 и 127 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 109 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 15).

Таблица 15

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
110		a) Промежуточное соединение 111; b) Промежуточное соединение 81	Время удерживания= 2,54 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=518/520$ (Способ В)
126		a) Промежуточное соединение 124; b) Промежуточное соединение 81	Время удерживания= 2,51 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=506/508$ (Способ В)
127		a) Промежуточное соединение 124; b) Промежуточное соединение 80	Время удерживания= 2,65 минуты, масса/заряд $[M+H]^{+}=538/540/542$ (Способ В)

Пример А18.

а) Получение промежуточного соединения 111

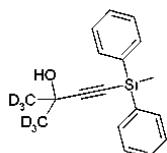


Перемешанный раствор промежуточного соединения 83 (0,32 г, 0,79 ммоль) в смеси MeOH (7,2 мл) и уксусной кислоты (3,6 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды обрабатывали (1-этоксициклогексокси)тритметилсиланом (0,48 мл, 2,75 ммоль). После 10 мин смесь обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,30 г, 4,77 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 7,0 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали *in vacuo* и разделяли между насыщенным водным раствором 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 с помощью смеси 2,0 М раствора аммиака в MeOH и DCM (0:1:1:9 по объему) с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого масла (0,29 г, 83%).

LCMS (способ В): время удерживания=2,44 мин, масса/заряд $[M+H]^{+}=446/448$.

Пример А19.

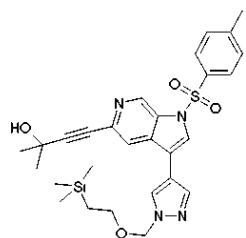
а) Получение промежуточного соединения 112



Перемешанный раствор (метилдифенилсилил)ацетилена (2,0 мл, 9,08 ммоль) в безводном THF (40 мл) в атмосфере аргона при -78°C обрабатывали 1,6 М раствором н-бутиллита в гексанах (6,25 мл, 10,0 ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания в течение 1 ч смесь обрабатывали ацетон-сте (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 колоночной 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 A9.

а) Получение промежуточного соединения 43



Дегазированную суспензию промежуточного соединения 8 (0,33 г, 0,60 ммоль), 2-метил-3-бутин-2-ола (0,07 мл, 0,72 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,14 г, 0,12 ммоль), йодида меди(I) (0,011 г, 0,06 ммоль) и триэтиламина (0,60 мл, 4,22 ммоль) в MeCN (12 мл) нагревали при 100°C с помощью микроволнового излучения в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью циклогексана и EtOAc (1:0-1:1 по объему) с получением необходимого продукта (0,17 г, 52%).

LCMS (способ C): время удерживания=4,22 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =551.

Промежуточные соединения 44-75 и 113-119 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 43 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 16).

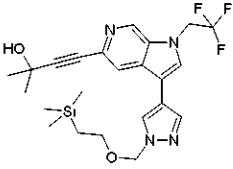
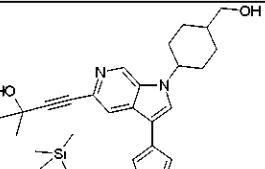
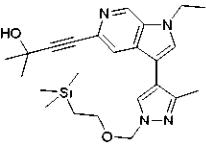
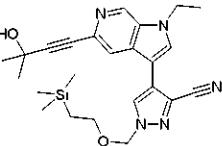
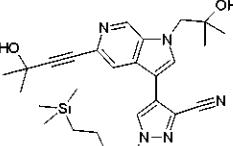
Таблица 16

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
44		а) Промежуточное соединение 9; б) 1-Этинилцикlopента нол	Время удерживания= 2,69 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =423 (Способ С)
45		а) Промежуточное соединение 8; б) 2-Тиазол-2-илбут-3-ин-2-ол	Время удерживания= 4,16 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =620 (Способ В)
46		а) Промежуточное соединение 10; б) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=2, 48 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ = 411 (Способ D)
47		а) Промежуточное соединение 10; б) 1-Этинилцикlopента нол	Время удерживания= 2,62 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =437 (Способ D)
48		а) Промежуточное соединение 11; б) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,55 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =425 (Способ D)
49		а) Промежуточное соединение 11; б) 1-Этинилцикlopента нол	Время удерживания= 2,71 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =451 (Способ D)

50		a) Промежуточное соединение 12; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,65 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=439$ (Способ D)
51		a) Промежуточное соединение 36; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,51 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=441$ (Способ С)
52		a) Промежуточное соединение 36; b) 1-Этинилцикlopентан-1-ол	Время удерживания= 2,66 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=467$ (Способ С)
53		a) Промежуточное соединение 38; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,64 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=469$ (Способ В)
54		a) Промежуточное соединение 38; b) 2-Тиазол-2-илбут-3-ин-2-ол	Время удерживания= 2,73 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=538$ (Способ С)
55		a) Промежуточное соединение 37; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,69 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=455$ (Способ С)
56		a) Промежуточное соединение 29; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,51 минуты, масса/заряд $[M+H]^+=467$ (Способ D)

57		a) Промежуточное соединение 13; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 3,56 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =569 (Способ D)
58		a) Промежуточное соединение 14; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 3,05 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =552 (Способ D)
59		a) Промежуточное соединение 15; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,61 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =469 (Способ D)
60		a) Промежуточное соединение 16; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,57 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =481 (Способ D)
61		a) Промежуточное соединение 28; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,08 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =494 (Способ D)
62		a) Промежуточное соединение 17; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,72 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =483 (Способ А)

63		a) Промежуточное соединение 18; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=2,97 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =453 (Способ А)
64		a) Промежуточное соединение 19; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=2,96 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =487 (Способ Д)
65		a) Промежуточное соединение 20; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=3,00 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =467 (Способ А)
66		a) Промежуточное соединение 21; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=4,52 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =463/465 (Способ А)
67		a) Промежуточное соединение 31; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=3,58 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =475 (Способ А)
68		a) Промежуточное соединение 32; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=3,88 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =517 (Способ Д)
69		a) Промежуточное соединение 33; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=3,91 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =551 (Способ А)

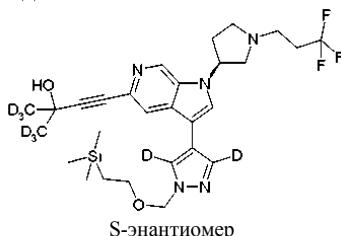
70		a) Промежуточное соединение 30; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=3, 08 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =479 (Способ А)
71		a) Промежуточное соединение 35; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания=2,85 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =509 (Способ В)
72		a) Промежуточное соединение 39; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Смесь региоизомеров: Время удерживания=2,63 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =439 (Способ D)
73		a) Промежуточное соединение 40; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Смесь региоизомеров: Время удерживания=3, 04 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =450 (Способ D)
74		a) Промежуточное соединение 41; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Смесь региоизомеров: Время удерживания=2,95 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =494 (Способ А)

75		<p>а) Промежуточное соединение 42; б) 2-Метил-3-бутин-2-ол</p>	<p>Региохимия Вос-группы не определена: Время удерживания= 2,13 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 410$ (Способ D)</p>
113		<p>а) Промежуточное соединение 98; б) 2-Метил-3-бутин-2-ол</p>	<p>Время удерживания= 2,99 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 562$ (Способ D)</p>
114		<p>а) Промежуточное соединение 99; б) 2-Метил-3-бутин-2-ол</p>	<p>Время удерживания= 2,22/2,31 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 526$ (Способ D)</p>
115		<p>а) Промежуточное соединение 95; б) 2-Метил-3-бутин-2-ол</p>	<p>Смесь региоизомеров: Время удерживания= 2,72 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 524$ (Способ C)</p>
116		<p>а) Промежуточное соединение 84; б) 2-Метил-3-бутин-2-ол</p>	<p>Смесь региоизомеров: Время удерживания=3,03 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 459/461$ (Способ A)</p>

117		a) Промежуточное соединение 85; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	$R_t=3,83$ мин., масса/заряд [M+H] ⁺ =450 (способ С)
118		a) Промежуточное соединение 102; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Время удерживания= 2,69 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =427 (Способ В)
119		a) Промежуточное соединение 106; b) 2-Метил-3-бутин-2-ол	Региохимия SEM-группы предположена; Время удерживания= 2,46 минуты, масса/заряд [M+H] ⁺ =528/530 (Способ А)

Пример A20.

а) Получение промежуточного соединения 120



Дегазированную смесь промежуточного соединения 109 (0,14 г, 0,24 ммоль), промежуточного соединения 112 (0,10 г, 0,36 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,06 г, 0,05 ммоль), йодида меди (4,6 мг, 0,02 ммоль), триэтиламина (0,24 мл, 1,71 ммоль) и MeCN (4,0 мл) обрабатывали 1,0 М раствором TBAF в THF (0,24 мл, 0,24 ммоль), и 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 MeOH и DCM (0:1-2:23 по объему) с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,05 г, 37%).

LCMS (способ В): время удерживания=2,55 мин, масса/заряд [M+H]⁺=570.

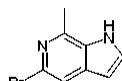
Промежуточные соединения 121, 128 и 129 получали в соответствии с протоколом реакции промежуточного соединения 120 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 17).

Таблица 17

Промежуточное соединение	Структура	Исходные материалы	Данные LCMS
121		а) Промежуточное соединение 110; б) Промежуточное соединение 112	Время удерживания =2,36 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 528$ (Способ А)
128		а) Промежуточное соединение 126; б) Промежуточное соединение 112	Время удерживания=2,32 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 516$ (Способ С)
129		а) Промежуточное соединение 127; б) Промежуточное соединение 112	Время удерживания=2,27 минуты, масса/заряд $[M+H]^+ = 549/551$ 1 (Способ В)

Пример А21.

а) Получение промежуточного соединения 130

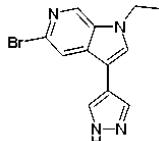


Перемешанный раствор 6-бром-2-метил-3-нитропиридина (5,24 г, 24,1 ммоль) в безводном THF (200 мл) в атмосфере аргона при -78°C обрабатывали 1,0 М раствором бромида винилмагния в THF (3,46 мл, 3,46 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при -40°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (11,5 мл) 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 EtOAc и циклогексана (0:1-1:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде оранжевого масла (2,94 г, 57%).

LCMS (способ B): время удерживания=1,83 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =211/213

Пример А22.

а) Получение промежуточного соединения 131

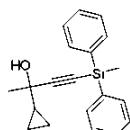


Смесь промежуточного соединения 11 (0,10 г, 0,25 ммоль), 1,0 М раствора TBAF в THF (5,0 мл, 5 ммоль) и 1,2-этилендиамина (0,10 мл, 1,48 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и MeOH (1:0-9:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,085 г, 95%).

LCMS (способ B): время удерживания=2,47 мин, масса/заряд $[M+H]^+$ =291/293.

Пример А23.

а) Получение промежуточного соединения 133



(R- или S-энантиомер)

Перемешанный раствор (метилдифенилсилил)ацетилена (80,0 г, 359,8 ммоль) в безводном THF (1200 мл) в атмосфере аргона при -78°C обрабатывали н-бутиллithием (23,5 г, 367 ммоль), поддерживая

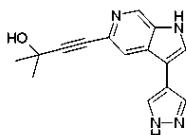
температуру ниже -70°C. После перемешивания в течение 1 ч смесь обрабатывали 1-циклогексил-этаноном (36,3 г, 432 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь гасили путем добавления воды и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали путем хиральной preparative 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 грязно-белого твердого вещества (20,2 г, 47,5%). Второй элюируемый энантиомер (промежуточное соединение 133; R- или S-энантиомер) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (20,2 г, 47,5%).

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.

а) Получение соединения 1



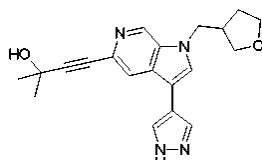
Смесь промежуточного соединения 43 (0,17 г, 0,31 ммоль), 1,0 М раствора TBAF в THF (3,1 мл, 3,12 ммоль) и 1,2-этилендиамина (0,10 мл, 1,56 ммоль) в THF (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и MeOH (1:0-9:1 по объему), а затем растирали с помощью DCM с получением необходимого продукта (0,036 г, 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,84 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

LCMS (способ E): время удерживания=1,93 мин, масса/заряд [M+H]⁺=267.

Пример B2.

а) Получение соединения 2



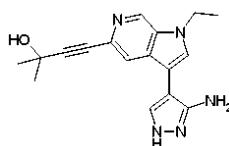
Перемешанный раствор промежуточного соединения 60 (0,13 г, 0,26 ммоль) в DCM (4,0 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали с помощью TFA (0,80 мл, 10,5 ммоль). После 3 ч добавляли вторую часть TFA (0,2 мл) и полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Смесь разбавляли DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии на картридже с флэш-NH₂ с элюированием смесью DCM и MeOH (4:1 по объему). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и растирали в порошок с помощью MeCN с получением необходимого продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества (0,064 г, 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,84 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,24 (dd, J=3,0, 7,6 Гц, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,42 (dd, J=5,5, 8,6 Гц, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ E): время удерживания=2,13 мин, масса/заряд [M+H]⁺=351.

Пример B3.

а) Получение соединения 3



Суспензию промежуточного соединения 75 (0,062 г, 0,15 ммоль) в MeCN (4,0 мл) нагревали с помощью микроволнового излучения при 150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды.

жающей среды и очищали с помощью колонки ISOLUTE® SCX-2 SPE, промывали MeOH с последующей очисткой 2,0 М аммиаком в MeOH. С помощью дополнительной очистки посредством флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и MeOH (1:0-9:1 по объему) с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (0,012 г, 26%).

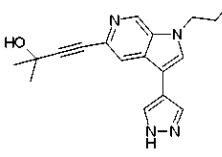
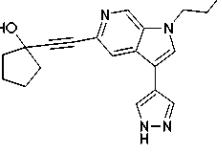
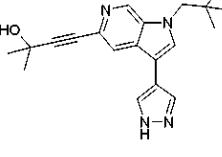
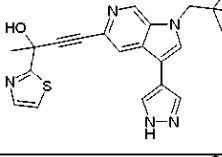
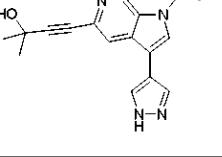
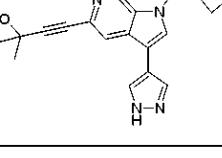
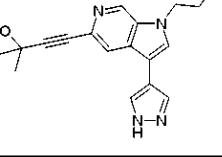
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LCMS (способ E): время удерживания=1,84 мин, масса/заряд [M+H]⁺=310.

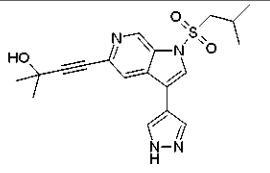
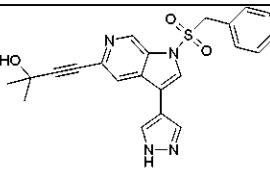
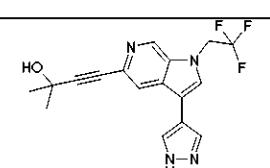
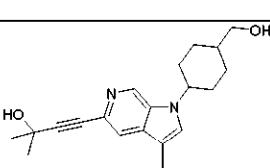
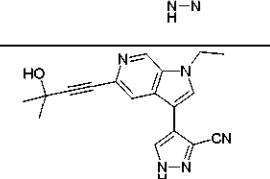
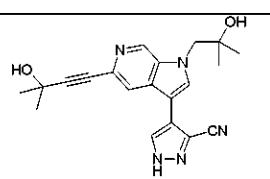
Соединения 4-33 и 35-45 получали в соответствии с протоколом реакции примера В1 или В2 с использованием соответствующего исходного материала (табл. 18).

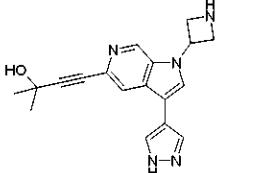
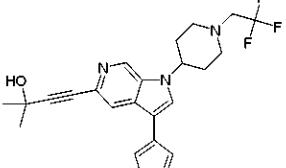
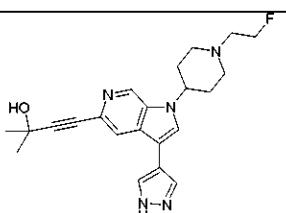
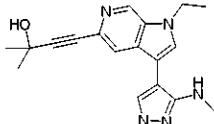
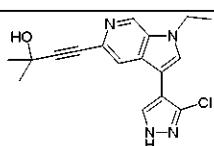
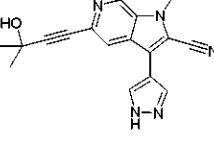
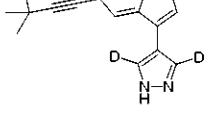
Таблица 18

Соединение	Структура	Способ	Исходный материал
4		B1	Промежуточное соединение 46
5		B1	Промежуточное соединение 57
6		B1	Промежуточное соединение 44
7		B1	Промежуточное соединение 45
8		B1	Промежуточное соединение 47
9		B1	Промежуточное соединение 48
10		B1	Промежуточное соединение 49
11		B1	Промежуточное соединение 50

12		B1	Промежуточное соединение 51
13		B1	Промежуточное соединение 52
14		B1	Промежуточное соединение 53
15		B1	Промежуточное соединение 54
16		B1	Промежуточное соединение 55
17		B1	Промежуточное соединение 56
18		B1	Промежуточное соединение 59

19		B2	Промежуточное соединение 61
20		B2	Промежуточное соединение 62
21		B2	Промежуточное соединение 63
22		B2	Промежуточное соединение 64
23		B2	Промежуточное соединение 65
24		B2	Промежуточное соединение 66
25		B2	Промежуточное соединение 67

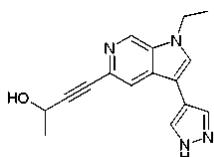
26		B2	Промежуточное соединение 68
27		B2	Промежуточное соединение 69
28		B2	Промежуточное соединение 70
29		B2	Промежуточное соединение 71 (3/7 смеси диастереомеров А/В)
30		B1	Промежуточное соединение 72
31		B1	Промежуточное соединение 73
32		B1	Промежуточное соединение 74

33		B2	Промежуточное соединение 58
35		B2	Промежуточное соединение 113
36		B2	Промежуточное соединение 114
37		B2	Промежуточное соединение 115
38		B2	Промежуточное соединение 116
39		B2	Промежуточное соединение 117
40		B2	Промежуточное соединение 118

41		B2	Промежуточное соединение 119
42		B2	Промежуточное соединение 120
43		B2	Промежуточное соединение 121
44		B1	Промежуточное соединение 128
45		B1	Промежуточное соединение 129

Пример B4.

a) Получение соединения 46



Дегазированную суспензию промежуточного соединения 131 (0,085 г, 0,23 ммоль), бут-3-ин-2-ола (0,04 мл, 0,47 ммоль), тетракис(трифенилfosфин)палладия(0) (0,05 г, 0,04 ммоль), йодида меди(I) (0,005 г, 0,03 ммоль) и триэтиламина (0,10 мл, 0,72 ммоль) в MeCN (5,0 мл) нагревали при 100°C с помощью микроволнового излучения в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью HPLC на колонке C18 с элюированием смесью MeCN и воды, содержащей 0,1% аммиака (1:9:19:1 по объему), с получением необходимого продукта (0,02 г, 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,75 (s, 1H), 8,85 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,65-4,58 (q, J=6, 6 Гц, 1H), 4,33 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,45-1,40 (m, 6H).

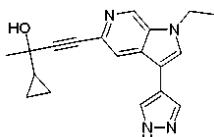
LCMS(способ C): R_t=1,96 мин., масса/заряд [M+H]⁺=281. Соединение 48 получали в соответствии с протоколом реакции примера B4 с использованием соответствующих исходных материалов (табл. 19).

Таблица 19

Соединение	Структура	Исходные материалы
48		a) Промежуточное соединение 131; b) 2-(5-Метил-изоксазол-3-ил)-бут-3-ин-2-ол

Пример В5.

а) Получение соединения 49



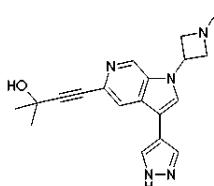
(R- или S-энантиомер)

Дегазированную смесь промежуточного соединения 131 (0,09 г, 0,31 ммоль), промежуточного соединения 133 (0,19 г, 0,62 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,07 г, 0,06 ммоль), йодида меди (6,0 мг, 0,03 ммоль), триэтиламина (0,13 мл, 0,93 ммоль) и MeCN (5,0 мл) в атмосфере аргона при температуре окружающей среды обрабатывали 1,0 М раствором TBAF в THF (0,45 мл, 0,45 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью preparative HPLC с обращенной фазой с элюированием смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% гидроксида аммония (1:9-19:1 по объему на протяжении 22 мин.), с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (0,02 г, 20%).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,00 (s, 1H), 9,05-9,05 (m, 1H), 8,17 (d, J=70,3 Гц, 4H), 5,46 (s, 1H), 4,41 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,23-1,15 (m, 1H), 0,62-0,48 (m, 2H), 0,47-0,40 (m, 2H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,32 мин, масса/заряд [M+H]⁺=321.

Пример С1. Получение соединения 34



Перемешанную смесь соединения 33 (0,47 г, 0,14 ммоль), 37% водного формальдегида (0,043 мл, 0,57 ммоль), ацетата натрия (0,012 г, 0,14 ммоль), MeOH (2,0 мл) и DCE (1,2 мл) при 0°C обрабатывали триацетоксиборогидридом натрия (0,12 г, 0,57 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 22 ч. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флаш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM и MeOH (1:0-9:1 по объему). С помощью дополнительной очистки посредством HPLC на колонке C18 с элюированием смесью MeCN и воды, содержащей 0,1% аммиака (1:9-3:2 по объему), получали необходимый продукт в виде белого твердого вещества (0,010 г, 21%).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,82 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 3,76 (t, J=7,8 Гц, 2H), 3,38 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,53 мин, масса/заряд [M+H]⁺=336.

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. Дополнительная детекция обеспечивается 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 минс 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 характеризуется источником электрораспыления, действующим в режиме положительной и отрицательной ионизации. Дополнительная детекция обеспечивается 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. Дополнительная детекция обеспечивается применением испарительного детектора светорассеяния Sedex 85. LC осуществляли с использованием колонки Phenomenex Luna, 3 мкм, 30×4,6 мм, C18, 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 минс 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. Дополнительная детекция обеспечивается применением испарительного детектора светорассеяния Sedex 65. LC осуществляли с использованием колонки Phenomenex Luna, 3 микрона, 30×4,6 мм, C18, 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 использованием колонки Acquity BEH, 1,7 микрона, C18, колонки Acquity BEH Shield 1,7 микрона, RP18, или колонки Acquity HST, 1,8 микрона. 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 экв. могут считаться свободными основаниями.

Соединение 4.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,99 мин, масса/заряд [M+H]⁺=281.

Соединение 5.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,92 (s, 1H), 8,83 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,82 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,65 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,35 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,93 мин, масса/заряд [M+H]⁺=325.

Соединение 6.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 1,90-1,84 (m, 4H), 1,74-1,62 (m, 4H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,21 мин, масса/заряд [M+H]⁺=293.

Соединение 7.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,73 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=3,3 Гц, 1H), 1,86 (s, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,08 мин, масса/заряд [M+H]⁺=336.

Соединение 8.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 4H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,27 мин, масса/заряд [M+H]⁺=307.

Соединение 9.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,28 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,15 мин, масса/заряд [M+H]⁺=295.

Соединение 10.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,28 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2, 42 мин, масса/заряд [M+H]⁺=321.

Соединение 11.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,82 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,5 Гц, 6H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,29 мин, масса/заряд [M+H]⁺=309.

Соединение 12.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,29 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,72 (t, J=5,0 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,85 мин, масса/заряд [M+H]⁺=311.

Соединение 13.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,77 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,91 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,28 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,71 (q, J=5,2 Гц, 2H), 1,90-1,84 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 4H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,18 мин, масса/заряд [M+H]⁺=337.

Соединение 14.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,84 (s, 1H), 8,82 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,07 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,21 мин, масса/заряд [M+H]⁺=339.

Соединение 15.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,84 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (d, J=0,9 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,06 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,26 мин, масса/заряд [M+H]⁺=408.

Соединение 16. (0,4 экв. муравьиной кислоты).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,84 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 0,4H), 7,95 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,41 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,66 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,12 мин, масса/заряд [M+H]⁺=325.

Соединение 17.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,85 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 4H), 4,39 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,52-3,40 (m, 1H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,05 мин, масса/заряд [M+H]⁺=337.

Соединение 18.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,78 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,29 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,21 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,20 мин, масса/заряд [M+H]⁺=339.

Соединение 19.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,86 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 2,87 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17-1,90 (m, 6H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,60 мин, масса/заряд [M+H]⁺=364.

Соединение 20.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,75 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,18 мин, масса/заряд [M+H]⁺=353.

Соединение 21.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,06 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 0,83 (d, J=6,6 Гц, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,51 мин, масса/заряд [M+H]⁺=323.

Соединение 22.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 5H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 1,44 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,66 мин, масса/заряд [M+H]⁺=357.

Соединение 23.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,55 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,31-1,05 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,69 мин, масса/заряд [M+H]⁺=337.

Соединение 24.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,73 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 0,75 (t, J=7,4 Гц, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,60 мин, масса/заряд [M+H]⁺=337.

Соединение 25.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,12 (s, 1H), 9,07 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,75 мин, масса/заряд [M+H]⁺=345.

Соединение 26.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,05 (s, 1H), 9,02 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,61 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 0,92 (d, J=6,8 Гц, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=3,54 мин, масса/заряд [M+H]⁺=387.

Соединение 27.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,51 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 1,56 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=3,44 мин, масса/заряд [M+H]⁺=421.

Соединение 28.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,78 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,19-5,11 (q, J=8,8 Гц, 2H), 1,57 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,46 мин, масса/заряд [M+H]⁺=349.

Соединение 29 (3/7 смеси диастереомеров А/В).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,74-8,71 (m, 1H^{A+B}), 8,03-7,87 (m, 3H^{A+B}), 7,85-7,84 (m, 1H^{A+B}), 4,58-4,42 (m, 1H^{A+B}), 3,69 (d, J=6,4 Гц, 2H^A), 3,44 (d, J=7,0 Гц, 2H^B), 2,19-2,11 (m, 2H^B), 2,04-1,75 (m, 5H^A+3H^B), 1,67-1,60 (m, 2H^A), 1,58 (s, 6H^{A+B}), 1,37-1,22 (m, 4H^B), 0,94-0,80 (m, 2H^A).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,27 мин, масса/заряд [M+H]⁺=379.

Соединение 30.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,57 (s, 1H), 8,80 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,19 мин, масса/заряд [M+H]⁺=309.

Соединение 31.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8,88 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,37 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,39 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,40 мин, масса/заряд [M+H]⁺=320.

Соединение 32.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 14,07 (s, 1H), 8,91 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,30 мин, масса/заряд [M+H]⁺=364.

Соединение 33.

LCMS (способ D): время удерживания=1,16 мин, масса/заряд [M+H]⁺=322.

Соединение 35.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,79 (s, 1H), 7,98 (br. s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,60 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,71 мин, масса/заряд [M+H]⁺=432.

Соединение 36.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 7,98 (br.s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,70 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 3,22 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,89 (t, J=4,7 Гц, 1H), 2,82 (t, J=4,7 Гц, 1H), 2,49 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,29-2,09 (m, 4H), 1,60 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,67 мин, масса/заряд [M+H]⁺=396.

Соединение 37.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,70 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,36 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,51 (t, J=7,3 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,92 мин, масса/заряд [M+H]⁺=324.

Соединение 38.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,20 (br.s, 1H), 8,87 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,42 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,44 мин, масса/заряд [M+H]⁺=329/331.

Соединение 39.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,34 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,43 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,98 мин, масса/заряд [M+H]⁺=320.

Соединение 40.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,44 (t, J=6,8 Гц, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,13 мин, масса/заряд [M+H]⁺=297.

Соединение 41.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,21 (s, 1H), 8,96 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J=1,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 2,91 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22-1,95 (m, 6H), 1,49 (s, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,82 мин, масса/заряд [M+H]⁺=398/400.

Соединение 42.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,91 (br.s, 1H), 8,95 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,32-5,26 (m, 1H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,84-2,66 (m, 3H), 2,62-2,40 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 1H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,00 мин, масса/заряд [M+H]⁺=440.

Соединение 43.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 1H), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,35-0,29 (m, 2H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,69 мин масса/заряд [M+H]⁺=398.

Соединение 44.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 2,92 (d, J=9,2 Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17-1,93 (m, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,60 мин, масса/заряд [M+H]⁺=386.

Соединение 45.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 13,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 2,92 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 6H).

LCMS (способ Е): время удерживания=1,77 мин, масса/заряд [M+H]⁺=418/420.

Соединение 48.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,02 (br. s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,41 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,2, 3H).

LCMS (способ Е): время удерживания=2,38 мин, масса/заряд [M+H]⁺=362.

Фармакологическая часть.

Биологический анализ А. Ингибиование активности рекомбинантной NF-κB-индуцирующей киназы человека (NIK/MAP3K14).

Аналитический буфер представлял собой 50 мМ Tris с pH 7,5, содержащий 1 мМ EGTA (этиленгликоль тетрауксусная кислота), 1 мМ DTT (дитиотреитол), 0,1 мМ Na₃VO₄, 5 мМ 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 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-κB-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 мМ Tris с pH 7,5, содержащий 1 мМ EGTA (этиленгликоль тетрауксусная кислота), 1 мМ DTT (дитиотреитол), 0,1 мМ Na₃VO₄, 5 мМ 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 А и донором глутатиона добавляли перед считыванием с применением мультииметочного 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 5x 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 уровень P-IKKα в лизате с помощью иммуноанализа сэндвич-типа, осуществляющегося в планшетах Mesoscale, покрытых кроличьим антителом. В рамках эксперимента результаты каждой обработки были средним 2-х дублирующих лунок. Для исходных целей скрининга соединения тестирували с использованием 8-точечной кривой разведения (серийные разведения 1:3). Для каждого эксперимента контроли (включающие MG132 и BAFF, но не содержащие лекарственное средство) и холостое инкубирование (включающее MG132 и BAFF и 10 мкМ ADS125117, тестовая 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 Log₁₀ концентрации соединения.

Биологический анализ С. Определение антипролиферативной 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 антипролиферативных 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 mM L-глутамином 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 24 ч 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-х 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 анализах приведены в табл. 20 (значения в табл. 20 представляют собой средние значения в течение всех измерений для всех партий соединения).

Таблица 20

Соединение	Био-химическая (MSD МВР) IC ₅₀ (нМ)	Alpha-Screen IC50 (нМ)	ИКα клеточная IC ₅₀ (нМ)	JJN-3 EC ₅₀ (нМ)	L-363 EC ₅₀ (нМ)	LP-1 EC ₅₀ (нМ)
1	60	53	736	3337	6976	>30000
2	129	83	829	3949	4342	21344
3	58	28	173	2374	4037	7238
4	28	11	210	1151	1030	4718
5	16	14	71	1204	791	18811
6	19	26	1121	6876	10655	>30000
7	9	9	882	>30000	5393	>30000
8	21	7	406	3329	5856	9540
9	9	n.c.	89	526	553	3057
10	9	23	113	1214	3181	5073
11	6	21	20	258	283	916
12	47	22	185	1503	2449	8501
13	14	17	242	23780	11032	>30000
14	18	108	132	1400	1329	12074
15	10	43	47	3846	>30000	>30000
16	92	99	523	4053	3143	20353
17	88	69	418	5859	11922	>30000
18	45	41	167	1867	2538	6822
19	65	98	602	704	570	11636
20	29	30	187	2652	2260	>30000
21	55	25	119	629	427	1118
22	224	232	1767	6075	5531	5227
23	57	43	302	848	625	1082
24	48	65	191	744	519	647
25	14	55	460	1898	2265	4981
26	n.c.	141	n.c.	3869	3334	5022
27	n.c.	290	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
28	n.c.	43	338	1527	1025	7381

29	n.c.	4	632	4174	2434	27150
30	29	23	149	1692	2410	8233
31	9	35	214	2378	3935	4902
32	68	44	1009	5671	22571	>30000
33	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
34	76	171	377	3660	2198	>30000
35	n.c.	23	n.c.	820	439	2667
36	n.c.	63	n.c.	1624	565	9589
37	n.c.	274	n.c.	5663	4908	>30000
38	n.c.	13	n.c.	1658	1323	3199
39	n.c.	47	n.c.	4607	3925	7998
40	n.c.	38	n.c.	547	260	1946
41	n.c.	79	n.c.	1314	478	6111
42	n.c.	63	n.c.	2217	1026	2672
43	n.c.	44	n.c.	354	127	976
44	n.c.	84	n.c.	391	269	1539
45	n.c.	111	n.c.	415	277	1451
46	n.c.	13	n.c.	530	343	709
48	n.c.	14	n.c.	621	350	6093
49	n.c.	14	n.c.	1296	861	1696

n.c: не рассчитано.

Примеры возможных композиций

Используемый во всех данных примерах "активный ингредиент" (а.и.) относится к соединению формулы (I), включая какой-либо его таутомер или стереоизомерную форму или его фармацевтически приемлемую соль присоединения 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% по объему растворе пропиленгликоля в воде.

4. Мазь.

Активный ингредиент от 5 до 1000 мг

Стеариловый спирт 3 г

Ланолин 5 г

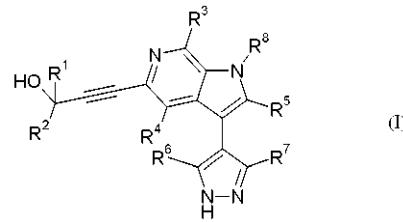
Белый вазелин 15 г

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 любого из приведенных в качестве примера соединений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его таутомер или стереоизомерная форма,

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

Het^1 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 и C_{1-4} алкила;

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_{3-6} циклоалкила; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран 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; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,
- (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,
- (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,
- (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,
- (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8f}$,
- (x) $-OR^{8f}$,
- (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$ и
- (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$.

каждый из R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^{8f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; 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 $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила; и C_{3-6} циклоалкила;

R^{8e} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила, где каждый из R^{8x} и R^{8y} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

Ar^1 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, тиазолила, пирролила, оксазолила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридинила, пиридинина и пиразинила,

каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкила и $-OC_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из 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, $-OC_{1-4}$ 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^3 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;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения или сольват.

2. Соединение по п.1,

где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из 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 морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила, азетидинила и оксетанила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

3. Соединение по п.1,

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода; 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 ;

Het^1 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 и C_{1-4} алкила;

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_{3-6} циклоалкила; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; $-OC_{1-6}$ алкила; $-OC_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо выбран 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; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила; C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями; и $-NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного OH , $-OC_{1-4}$ алкилом и $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (i) фтора,
- (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (x) $-OR^{8f}$,

R^{8f} выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; C_{3-6} циклоалкила и C_{2-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ и $-OC_{1-4}$ алкила;

Ar^1 выбран из группы, состоящей из фенила, 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} алкила, замещенного одним или несколькими фторзаместителями, $-OC_{1-4}$ алкила и $-OC_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими фторзаместителями;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, 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_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним $-OC_{1-4}$ алкилом, и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фторзаместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила, 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 фторзаместителями.

4. Соединение по п.1,

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

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 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^4 представляет собой водород;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и циано;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода; $-SO_2C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного фенилом; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

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

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пирролидинила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фторзаместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из тетрагидрофуранила и оксетанила.

5. Соединение по п.1,

где R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими фторзаместителями;

R^8 выбран из группы, состоящей из $-SO_2C_{1-6}$ алкила; Het^2 ; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- OH ; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(i) фтора,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

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

Ar^1 представляет собой фенил;

Het^2 представляет собой гетероциклик, связанный посредством любого доступного атома углерода, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуранамила 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, заме-

щенного одним $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилом}$, и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями;

Het^3 представляет собой гетероциклик, выбранный из группы, состоящей из мормолинила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропириамила, пирролидинила, тетрагидрофуриамила и азетидинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилом}$, и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

6. Соединение по п.1,

где R^1 представляет собой $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$;

R^2 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ 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 $\text{C}_{1-4}\text{алкильными}$ заместителями;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, Het^2 и $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, необязательно замещенного одним или несколькими OH -заместителями;

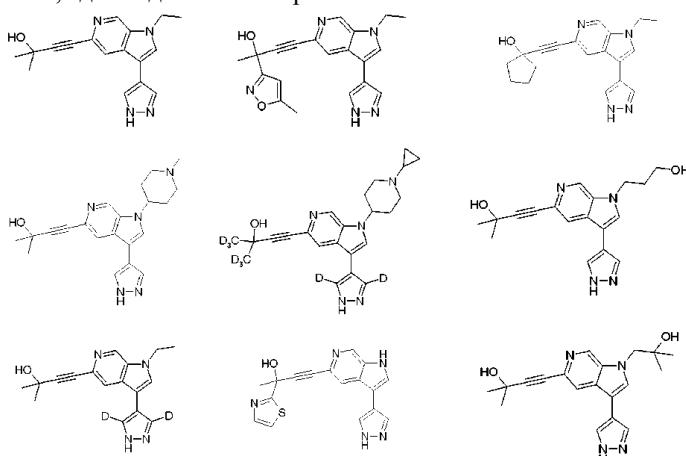
Het^2 представляет собой пиперидинил, связанный посредством любого доступного атома углерода, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ и $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$.

7. Соединение по любому из пп.1-3 или 4, где R^1 представляет собой $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$; R^2 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ и Het^1 ; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$.

8. Соединение по п.7, где R^1 представляет собой $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$; R^2 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ и Het^1 .

9. Соединение по любому из пп.1, 2 или 3, где R^6 представляет собой водород; а R^7 выбран из группы, состоящей из водорода; галогена; циано; $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими фтор-заместителями.

10. Соединение по п.1, где соединение выбрано из



его таутомеров и стереоизомерных форм,

и его фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

12. Лекарственное средство для профилактики или лечения рака, содержащее соединение по любому из пп.1-10.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 для профилактики или лечения рака.

14. Применение фармацевтической композиции по п.11 для профилактики или лечения рака.

15. Способ лечения или профилактики заболевания, обусловленного пролиферацией клеток, у теплокровного животного, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения по любому из пп.1-10.

