

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019105587, 27.07.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.07.2016 US 62/367,886

(43) Дата публикации заявки: 28.08.2020 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.02.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/044214 (27.07.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/022911 (01.02.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

Тёрнинг Поинт Терапьютикс, Инк. (US)

(72) Автор(ы):

ЦУЙ Цзинжун Джин (US),

ЛИ Ишань (US),

РОДЖЕРС Эван В. (US),

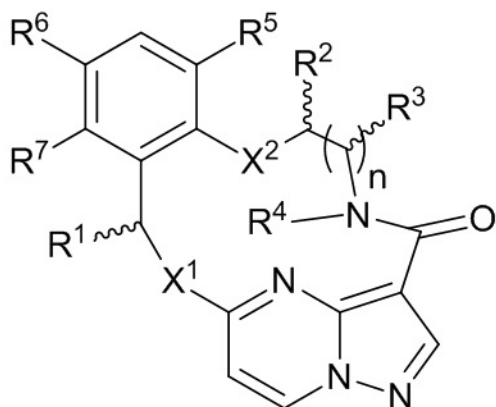
ЧЖАЙ Даюн (US),

УНГ Джейн (US)

(54) **МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

 X^1 и X^2 независимо представляют собой S, S(O), S(O)₂, O или N(R¹⁰); R^1 представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, -C(O)OR⁸ или -C(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в C₁

C_6 алкиле, C_2-C_6 алкениле, C_2C_6 алкиниле, C_3-C_6 циклоалкиле и C_6-C_{10} ариле независимо замещен на дейтерий, галоген, -ОН, -СN, -ОС_{1-C₆} алкил, -NH₂, -NH(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)₂, NHC(O)C_{1-C₆} алкил, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)C_{1-C₆} алкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC_{1-C₆} алкил, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)NH₂, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)NHC_{1-C₆} алкил, -NHC(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, N(C_{1C₆} алкил)C(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -NHC(O)ОС_{1-C₆} алкил, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)ОС_{1-C₆} алкил, -NHS(O)(C_{1-C₆} алкил), -NHS(O)₂(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)(C_{1-C₆} алкил), N(C_{1C₆} алкил)S(O)₂(C_{1-C₆} алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)NH₂, N(C_{1-C₆} алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C_{1-C₆} алкил), -NHS(O)₂NH(C_{1-C₆} алкил), NHS(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -NHS(O)₂N(C_{1-C₆} алкил)₂, -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)NH(C_{1-C₆} алкил), N(C_{1-C₆} алкил)S(O)₂NH(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)₂N(C_{1-C₆} алкил)₂, -CO₂H, -C(O)ОС_{1-C₆} алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_{1-C₆} алкил), C(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, SC_{1-C₆} алкил, -S(O)C_{1-C₆} алкил, -S(O)₂C_{1-C₆} алкил, S(O)NH(C_{1-C₆} алкил), -S(O)₂NH(C_{1-C₆} алкил), -S(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -S(O)₂N(C_{1-C₆} алкил)₂, P(C_{1-C₆} алкил)₂, -P(O)(C_{1-C₆} алкил)₂, C_3-C_6 циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R² и R³ независимо представляет собой H, дейтерий, C_{1-C₆} алкил, C_{2-C₆} алкенил, C_{2-C₆} алкинил, C_{3-C₆} циклоалкил, C_{6-C₁₀} арил, -C(O)OR⁸ или -C(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в C_{1-C₆} алкиле, C_{2-C₆} алкениле, C_{2-C₆} алкиниле, C_{3-C₆} циклоалкиле и C_{6-C₁₀} ариле независимо обязательно замещен на дейтерий, галоген, -ОН, -СN, -ОС_{1-C₆} алкил, -NH₂, -NH(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)₂, -NHC(O)C_{1-C₆} алкил, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)C_{1-C₆} алкил, -NHC(O)NH₂, NHC(O)NHC_{1-C₆} алкил, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)NH₂, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)NHC_{1-C₆} алкил, NHC(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -N(C_{1-C₆} алкил)C(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -NHC(O)ОС_{1-C₆} алкил, N(C_{1C₆} алкил)C(O)ОС_{1-C₆} алкил, -NHS(O)(C_{1-C₆} алкил), -NHS(O)₂(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)₂(C_{1-C₆} алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, N(C_{1C₆} алкил)S(O)NH₂, -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C_{1-C₆} алкил), NHS(O)₂NH(C_{1-C₆} алкил), -NHS(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -NHS(O)₂N(C_{1-C₆} алкил)₂, -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)NH(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)₂NH(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)N(C_{1C₆} алкил)₂, -N(C_{1-C₆} алкил)S(O)₂N(C_{1-C₆} алкил)₂, -CO₂H, -C(O)ОС_{1-C₆} алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(C_{1-C₆} алкил), -C(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, -SC_{1-C₆} алкил, -S(O)C_{1-C₆} алкил, S(O)₂C_{1-C₆} алкил, -S(O)NH(C_{1-C₆} алкил), -S(O)₂NH(C_{1-C₆} алкил), -S(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, S(O)₂N(C_{1-C₆} алкил)₂, -P(C_{1-C₆} алкил)₂, -P(O)(C_{1-C₆} алкил)₂, C_3-C_6 циклоалкил или 3-7членный гетероциклоалкил; или R² и R³ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, обязательно образуют C_{5-C₇}

циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил; или R² и R⁶ совместно с атомами, к которым они присоединены, обязательно образуют 5-7-членный гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой H, C_{1-C₆} алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в C_{1-C₆} алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо обязательно замещен на галоген, -ОН, -СN, -ОС_{1-C₆} алкил, -NH₂, -NH(C_{1-C₆} алкил), -N(C_{1-C₆} алкил)₂, -CO₂H, C(O)ОС_{1C₆} алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_{1-C₆} алкил), -C(O)N(C_{1-C₆} алкил)₂, C_3-C_6 циклоалкил или моноциклический 5-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^5 , R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, брома, C_1 - C_6 алкила, -OH, -CN, OC_1 - C_6 алкила, $-NHC_1$ - C_6 алкила, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, -O-(C_3 - C_6 циклоалкила), -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, C_6 - C_{10} арила и CF_3 ; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, OC_1 - C_6 алкиле, $-NHC_1$ - C_6 алкиле, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -O-(C_3 - C_6 циклоалкиле), -O-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -OH, CN, $-OC_1$ - C_6 алкил, $-NH_2$, $NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_7 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-7-членный гетероарил, $-CO_2H$, $C(O)OC_1$ - C_6 алкил, $C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) и $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или гетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен на дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или OR^8 ;

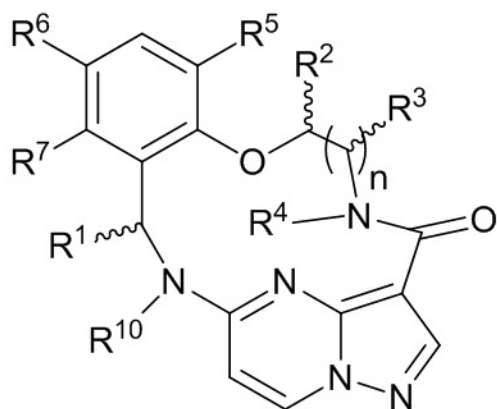
n равен 1 или 2;

при условии, что по меньшей мере один из R^5 или R^7 не является H.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $N(R^{10})$.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X^2 представляет собой O.

4. Соединение формулы Ia



Ia,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-C(O)OR^8$ или $-C(O)NR^8R^9$; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо

необязательно замещен на дейтерий, галоген, -ОН, -СN, -ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, NHC(O)С₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)С₁-С₆ алкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)NHC₁-С₆ алкил, -NHC(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, N(С₁С₆ алкил)C(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHC(O)ОС₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)ОС₁-С₆ алкил, -NHS(O)(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)₂(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)(С₁-С₆ алкил), N(С₁С₆ алкил)S(O)₂(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)NH₂, N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), NHS(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)NH(С₁-С₆ алкил), N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, -C(O)ОС₁-С₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(С₁-С₆ алкил), C(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, SC₁-С₆ алкил, -S(O)С₁-С₆ алкил, -S(O)₂С₁-С₆ алкил, S(O)NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, P(С₁-С₆ алкил)₂, -P(O)(С₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R² и R³ независимо представляет собой Н, дейтерий, С₁-С₆ алкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, С₃-С₆ циклоалкил, С₆-С₁₀ арил, -C(O)OR⁸ или -C(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле, С₂-С₆ алкениле, С₂-С₆ алкиниле, С₃-С₆ циклоалкиле и С₆-С₁₀ ариле независимо обязательно замещен на дейтерий, галоген, -ОН, -СN, -ОС₁ С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHC(O)С₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)С₁-С₆ алкил, -NHC(O)NH₂, NHC(O)NHC₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)NHC₁-С₆ алкил, NHS(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)C(O)N(С₁ С₆ алкил)₂, -NHC(O)ОС₁-С₆ алкил, N(С₁С₆ алкил)C(O)ОС₁-С₆ алкил, -NHS(O)(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)₂(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)(С₁-С₆ алкил), -N(С₁ С₆ алкил)S(O)₂(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, N(С₁С₆ алкил)S(O)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(С₁-С₆ алкил), NHS(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)N(С₁С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, -C(O)ОС₁-С₆ алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(С₁-С₆ алкил), -C(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -SC₁-С₆ алкил, -S(O)С₁-С₆ алкил, S(O)₂С₁-С₆ алкил, -S(O)NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -P(С₁-С₆ алкил)₂, -P(O)(С₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкил или 3-7членный гетероциклоалкил; или R² и R³ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, обязательно образуют С₅-С₇ циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил; или R² и R⁶ совместно с атомами, к которым они присоединены, обязательно образуют 5-7-членный гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой Н, С₁-С₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо обязательно замещен на галоген, -ОН, -СN, -ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, C(O)ОС₁С₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(С₁-С₆ алкил), -C(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкил или моноциклический 5-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из Н, фтора, хлора,

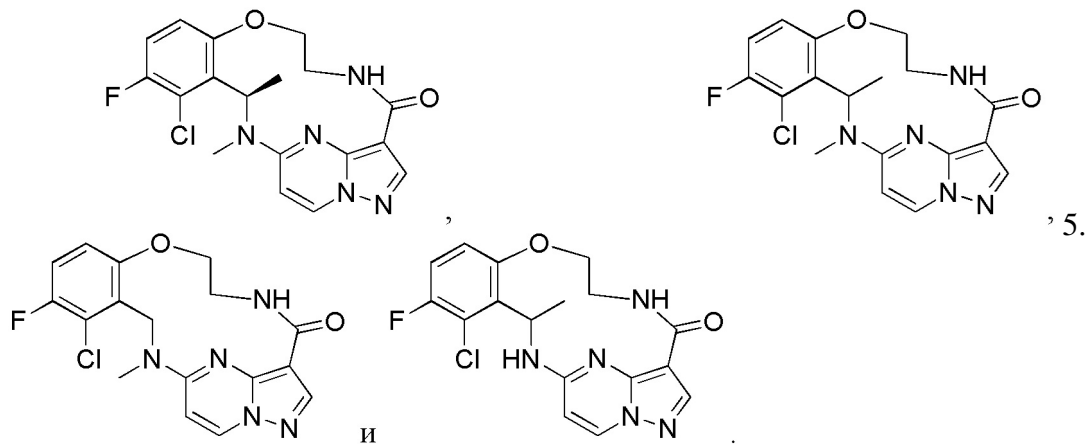
брома, C₁-C₆ алкила, -ОН, -СN, ОС₁-С₆ алкила, -NHC₁-С₆ алкила, -N(C₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, -О-(С₃-С₆ циклоалкила), -О-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, С₆-С₁₀ арила и CF₃; где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле, ОС₁-С₆ алкиле, -NHC₁-С₆ алкиле, -N(C₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -О-(С₃-С₆ циклоалкиле), -О-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и С₆-С₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, СN, -ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, NH(C₁-С₆ алкил), -N(C₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₇ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, С₆-С₁₀ арил, 5-7-членный гетероарил, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкил, С(О)NH₂, -С(О)NH(C₁-С₆ алкил) и -С(О)N(C₁-С₆ алкил)₂;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой Н, дейтерий, С₁-С₆ алкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, С₃-С₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, С₆-С₁₀ арил или гетероарил;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой Н, дейтерий, С₁-С₆ алкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, С₃-С₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, С₆-С₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил; где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле, С₂-С₆ алкениле, С₂-С₆ алкиниле, С₃-С₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, С₆-С₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен на дейтерий, галоген, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ галогеналкил или OR⁸;

n равен 1 или 2;

при условии, что по меньшей мере один из R⁵ или R⁷ не является Н; и при условии, что соединение не является соединением формулы



Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, С₁-С₆ алкила, ОН, -СN, ОС₁-С₆ алкила, -NHC₁-С₆ алкила, N(C₁-С₆ алкил)₂, 5-7-членного гетероарила, С₆С₁₀ арила и CF₃; где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле, 5-7-членном гетероариле и С₆-С₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, -СN, ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-С₆ алкил), -N(C₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкил, С(О)NH₂, -С(О)NH(C₁-С₆ алкил) и -С(О)N(C₁-С₆ алкил)₂.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, С₁-С₆

алкила, OH, CN, OC₁-C₆ алкила, 5-7-членного гетероарила и CF₃.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ представляет собой фтор.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ представляет собой хлор.

9. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ представляет собой -CN.

10. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ представляет собой CF₃.

11. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C₁-C₆ алкила, OH, CN, OC₁-C₆ алкила, -NHC₁-C₆ алкила, N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, -O-(C₃-C₆ циклоалкила), -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, C₆C₁₀ арила и CF₃; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, OC₁-C₆ алкиле, -NHC₁-C₆ алкиле, N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -O-(C₃-C₆ циклоалкиле), -O-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -OH, -CN, OC₁-C₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃C₇ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-7-членный гетероарил, -CO₂H, C(O)OC₁C₆ алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

12. Соединение по любому из пп. 1-4 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C₁-C₆ алкила, OH, CN, OC₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, -O-(C₃-C₆ циклоалкила), -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, C₆-C₁₀ арила и CF₃, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, OC₁-C₆ алкиле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -O-(C₃-C₆ циклоалкиле), -O-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -OH, -CN, OC₁-C₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃C₇ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-7-членный гетероарил, -CO₂H, C(O)OC₁C₆ алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

13. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой фтор.

14. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой хлор.

15. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой бром.

16. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой OC₁-C₆ алкил.

17. Соединение по п.16, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой метокси,

этокси, изопропокси или н-пропокси.

18. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой -ОН.

19. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой -СN.

20. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой -CF₃.

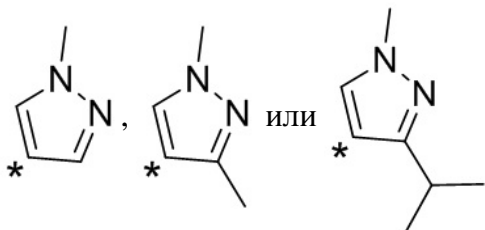
21. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой 5-7-членный гетероарил, где каждый атом водорода в 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен, фтор, хлор, бром, -ОН, CN, ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкил, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкил) и -С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂.

22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазол, пиразол, пиридинил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, тетразол, триазинил или пиразинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -ОН, CN, ОС₁-С₆ алкила, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкила), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкила, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкила) и -С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂.

23. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой пиразол, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -ОН, CN, ОС₁-С₆ алкила, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкила), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкила, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкила) и -С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂.

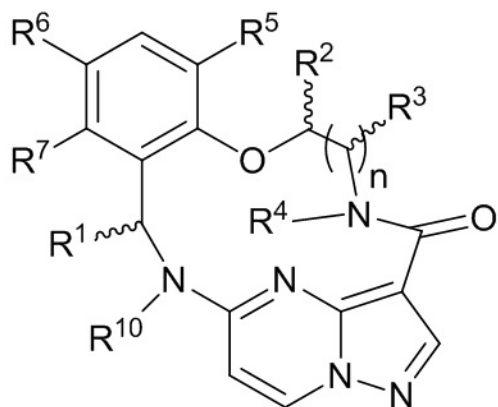
24. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой пиридинил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -ОН, CN, ОС₁-С₆ алкила, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкила), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкила, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкила) и -С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂.

25. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой



26. Соединение по любому из пп. 1-4, 11 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой С₆-С₁₀ арил, где каждый атом водорода в С₆-С₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, -СN, ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкил, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкил) и -С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂.

27. Соединение формулы Ib



Ив,
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-C(O)OR^8$ или $-C(O)NR^8R^9$; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо замещен на дейтерий, галоген, $-OH$, $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $NHC(O)C_1$ - C_6 алкил, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 алкил, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NHC_1$ - C_6 алкил, $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)OC_1$ - C_6 алкил, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OC_1$ - C_6 алкил, $-NHS(O)(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH_2$, $N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $NHS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, SC_1 - C_6 алкил, $-S(O)C_1$ - C_6 алкил, $-S(O)_2C_1$ - C_6 алкил, $S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $P(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-C(O)OR^8$ или $-C(O)NR^8R^9$; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо замещен на дейтерий, галоген, $-OH$, $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)C_1$ - C_6 алкил, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHC_1$ - C_6 алкил, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NHC_1$ - C_6 алкил, $NHC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)OC_1$ - C_6 алкил, $N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OC_1$ - C_6 алкил, $-NHS(O)(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2N(C_1$ - C_6

алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкил, -S(O)C₁-C₆ алкил, S(O)₂C₁-C₆ алкил, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил; или R² и R³ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, необязательно образуют C₅-C₇

циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил; или R² и R⁶ совместно с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 5-7-членный гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен на галоген, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, C(O)OC₁C₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкил или моноциклический 5-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, брома, C₁-C₆ алкила, -OH, -CN, OC₁-C₆ алкила, -NHC₁-C₆ алкила, -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, -O-(C₃-C₆ циклоалкила), -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, C₆-C₁₀ арила и CF₃; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, OC₁-C₆ алкиле, -NHC₁-C₆ алкиле, -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -O-(C₃-C₆ циклоалкиле), -O-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -OH, CN, -OC₁-C₆ алкил, -NH₂, NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₇ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-7-членный гетероарил, -CO₂H, C(O)OC₁C₆ алкил, C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

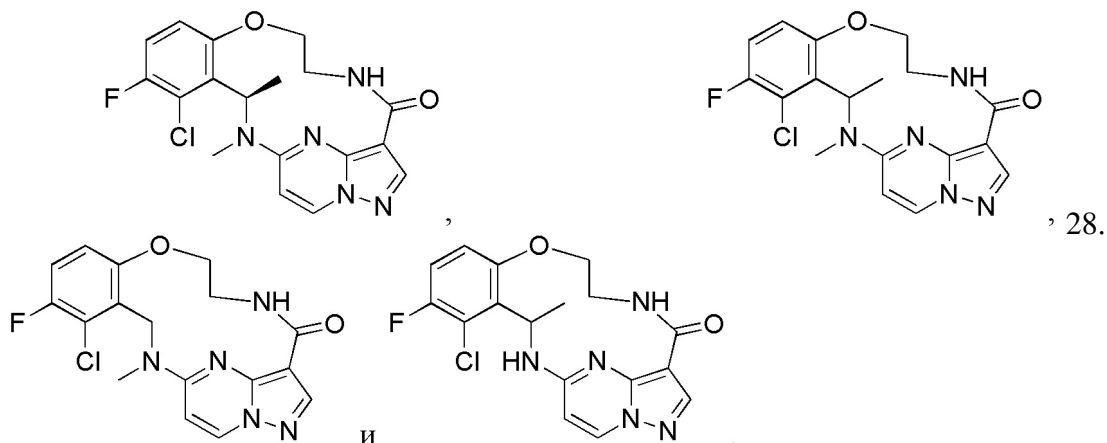
R⁷ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C₁-C₆ алкила, -OH, CN, OC₁-C₆ алкила, -NHC₁-C₆ алкила, -N(C₁-C₆ алкил)₂, 5-7-членного гетероарила, C₆-C₁₀ арила и CF₃; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, 5-7-членном гетероариле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -OH, -CN, OC₁C₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, C(O)OC₁C₆ алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арил или гетероарил;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂ C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен на дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или OR⁸;

n равен 1 или 2;

при условии, что соединение не является соединением формулы



Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_1 - C_6 алкила, OH , $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-NHC_1$ - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, 5-7-членного гетероарила, C_6C_{10} арила и CF_3 ; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, 5-7-членном гетероариле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, $-OH$, $-CN$, OC_1 - C_6 алкил, $-NH_2$, $NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-CO_2H$, $C(O)OC_1$ - C_6 алкил, $C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) и $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$.

29. Соединение по п. 27 или 28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_1 - C_6 алкила, OH , CN , OC_1 - C_6 алкила, 5-7-членного гетероарила и CF_3 .

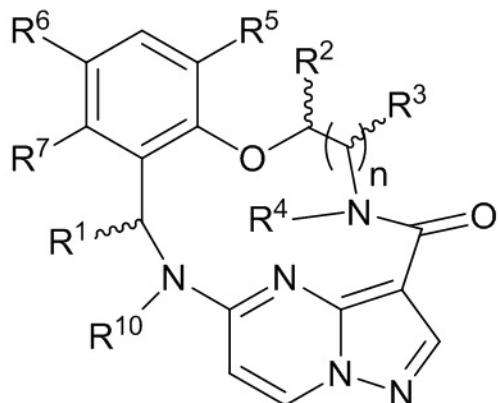
30. Соединение по любому из пп. 27-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 представляет собой фтор.

31. Соединение по любому из пп. 27-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 представляет собой хлор.

32. Соединение по любому из пп. 27-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 представляет собой $-CN$.

33. Соединение по любому из пп. 27-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 представляет собой CF_3 .

34. Соединение формулы Ic



Ic,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H , дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-C(O)OR^8$ или $-C(O)NR^8R^9$; где каждый атом водорода в C_1

С₆ алкиле, С₂-С₆ алкениле, С₂С₆ алкиниле, С₃-С₆ циклоалкиле и С₆-С₁₀ ариле независимо замещен на дейтерий, галоген, -ОН, -СН, -ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, NHC(O)С₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)С₁-С₆ алкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)NHC₁-С₆ алкил, -NHC(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, N(С₁С₆ алкил)С(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHC(O)ОС₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)ОС₁-С₆ алкил, -NHS(O)(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)₂(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)(С₁-С₆ алкил), N(С₁С₆ алкил)S(O)₂(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)NH₂, N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), NHS(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)NH(С₁-С₆ алкил), N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, -С(O)ОС₁-С₆ алкил, -С(O)NH₂, -С(O)NH(С₁-С₆ алкил), С(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, SС₁-С₆ алкил, -S(O)С₁-С₆ алкил, -S(O)₂С₁-С₆ алкил, S(O)NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, Р(С₁-С₆ алкил)₂, -Р(O)(С₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R² и R³ независимо представляет собой Н, дейтерий, С₁-С₆ алкил, С₂-С₆ алкенил, С₂-С₆ алкинил, С₃-С₆ циклоалкил, С₆-С₁₀ арил, -С(O)OR⁸ или -С(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле, С₂-С₆ алкениле, С₂-С₆ алкиниле, С₃-С₆ циклоалкиле и С₆-С₁₀ ариле независимо обязательно замещен на дейтерий, галоген, -ОН, -СН, -ОС₁ С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHC(O)С₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)С₁-С₆ алкил, -NHC(O)NH₂, NHC(O)NHC₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)NHC₁-С₆ алкил, NHC(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)С(O)N(С₁ С₆ алкил)₂, -NHC(O)ОС₁-С₆ алкил, N(С₁С₆ алкил)С(O)ОС₁-С₆ алкил, -NHS(O)(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)₂(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)(С₁-С₆ алкил), -N(С₁ С₆ алкил)S(O)₂(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, N(С₁С₆ алкил)S(O)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(С₁-С₆ алкил), NHS(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -NHS(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(O)N(С₁С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, -С(O)ОС₁-С₆ алкил, С(O)NH₂, С(O)NH(С₁-С₆ алкил), -С(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, -SС₁-С₆ алкил, -S(O)С₁-С₆ алкил, S(O)₂С₁-С₆ алкил, -S(O)NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)₂NH(С₁-С₆ алкил), -S(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, S(O)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -Р(С₁-С₆ алкил)₂, -Р(O)(С₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкил или 3-7членный гетероциклоалкил; или R² и R³ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, обязательно образуют С₅-С₇

циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил; или R² и R⁶ совместно с атомами, к которым они присоединены, обязательно образуют 5-7-членный гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой Н, С₁-С₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо обязательно замещен на галоген, -ОН, -СН, -ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(O)ОС₁С₆ алкил, -С(O)NH₂, -С(O)NH(С₁-С₆ алкил), -С(O)N(С₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкил или моноциклический 5-7-членный гетероциклоалкил;

R^5 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_1 - C_6 алкила, -ОН, CN, OC_1 - C_6 алкила, $-NHC_1$ - C_6 алкила, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, -O-(C_3 - C_6 циклоалкила), -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, C_6 - C_{10} арила и CF_3 ; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, OC_1 - C_6 алкиле, $-NHC_1$ - C_6 алкиле, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -O-(C_3 - C_6 циклоалкиле), -O-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, CN, $-OC_1$ - C_6 алкил, $-NH_2$, $NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3C_7 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-7-членный гетероарил, $-CO_2H$, $C(O)OC_1C_6$ алкил, $C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) и $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, брома, C_1 - C_6 алкила, -ОН, -CN, OC_1 - C_6 алкила, $-NHC_1$ - C_6 алкила, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, 5-7-членного гетероарила, C_6 - C_{10} арила и CF_3 ; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, 5-7-членном гетероариле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, -CN, $-OC_1$ - C_6 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-CO_2H$, $C(O)OC_1C_6$ алкил, $C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) и $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или гетероарил;

каждый R^{10} независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен на дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или OR^8 ; и

n равен 1 или 2.

3535. Соединение по п.34 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_1 - C_6 алкила, ОН, CN, OC_1 - C_6 алкила, $-NHC_1$ - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, O-(C_3 - C_6 циклоалкила), -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, C_6C_{10} арила и CF_3 ; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, OC_1 - C_6 алкиле, $-NHC_1$ - C_6 алкиле, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -O-(C_3 - C_6 циклоалкиле), -O-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, -CN, OC_1 - C_6 алкил, $-NH_2$, $NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3C_7 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-7-членный гетероарил, $-CO_2H$, $C(O)OC_1C_6$ алкил, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) и $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$.

3636. Соединение по п.п. 34 или 35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_1 - C_6 алкила, ОН, CN, OC_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила,

-O-(C₃-C₆ циклоалкила), -O-(3-7-членного гетероциклоалкила), 5-7-членного гетероарила, C₆-C₁₀ арила и CF₃, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, OC₁-C₆ алкиле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, -O-(C₃-C₆ циклоалкиле), -O-(3-7-членном гетероциклоалкиле), 5-7-членном гетероариле и C₆-C₁₀ ариле независимо обязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, -СN, OC₁-C₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₇ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-7-членный гетероарил, -CO₂H, C(O)OC₁-C₆ алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

37. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой фтор.

38. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой хлор.

39. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой бром.

40. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой OC₁-C₆ алкил.

41. Соединение по п.40, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой метокси, этокси, изопропокси или н-пропокси.

42. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой -ОН.

43. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой -СN.

44. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой -CF₃.

45. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой 5-7-членный гетероарил; где каждый атом водорода в 5-7-членном гетероариле независимо обязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, CN, OC₁-C₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, C(O)OC₁-C₆ алкил, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

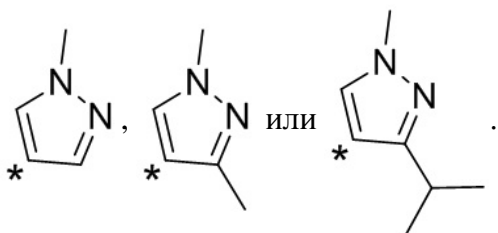
46. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазол, пиразол, пиридинил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, тетразол, триазинил или пиразинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -ОН, CN, OC₁-C₆ алкила, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, C(O)OC₁-C₆ алкила, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкила) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

47. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, -ОН, CN, OC₁-C₆ алкила, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, C(O)OC₁-C₆ алкила, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ алкила) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

48. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой пиридинил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора,

брома, -ОН, CN, ОС₁-С₆ алкила, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкила), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкила, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкила) и -С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂.

49. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный 5-7-членный гетероарил представляет собой



50. Соединение по любому из пп. 34-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой С₆-С₁₀ арил, где каждый атом водорода в С₆-С₁₀ ариле независимо необязательно замещен на фтор, хлор, бром, -ОН, -CN, ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, -NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁С₆ алкил, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкил) и -С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂.

51. Соединение по любому из пп. 1-50 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁰ представляет собой Н или С₁-С₆ алкил.

52. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁰ представляет собой Н.

53. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁰ представляет собой С₁-С₆ алкил.

54. Соединение по п.53 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹⁰ представляет собой метил, этил или изопропил.

55. Соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой Н или С₁-С₆ алкил; где каждый атом водорода в С₁-С₆ алкиле независимо необязательно замещен на дейтерий, галоген, -ОН, - CN, -ОС₁-С₆ алкил, -NH₂, NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)₂, -NHC(О)С₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)C(О)С₁-С₆ алкил, NHC(О)NH₂, NHC(О)NHC₁-С₆ алкил, -N(С₁-С₆ алкил)C(О)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)C(О)NHC₁С₆ алкил, NHC(О)N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)C(О)N(С₁-С₆ алкил)₂, NHC(О)ОС₁-С₆ алкил, N(С₁С₆ алкил)C(О)ОС₁-С₆ алкил, - NHS(О)(С₁-С₆ алкил), NHS(О)₂(С₁С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(О)(С₁-С₆ алкил), -N(С₁С₆ алкил)S(О)₂(С₁-С₆ алкил), NHS(О)NH₂, -NHS(О)₂NH₂, N(С₁С₆ алкил)S(О)NH₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(О)₂NH₂, NHS(О)NH(С₁-С₆ алкил), NHS(О)₂NH(С₁-С₆ алкил), -NHS(О)N(С₁-С₆ алкил)₂, NHS(О)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(О)NH(С₁-С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(О)₂NH(С₁С₆ алкил), -N(С₁-С₆ алкил)S(О)N(С₁С₆ алкил)₂, -N(С₁-С₆ алкил)S(О)₂N(С₁С₆ алкил)₂, -СО₂Н, С(О)ОС₁-С₆ алкил, С(О)NH₂, С(О)NH(С₁-С₆ алкил), С(О)N(С₁-С₆ алкил)₂, -SC₁-С₆ алкил, S(О)С₁-С₆ алкил, S(О)₂С₁-С₆ алкил, -S(О)NH(С₁-С₆ алкил), -S(О)₂NH(С₁-С₆ алкил), S(О)N(С₁-С₆ алкил)₂, S(О)₂N(С₁-С₆ алкил)₂, -P(С₁-С₆ алкил)₂, -P(О)(С₁-С₆ алкил)₂, С₃-С₆ циклоалкил или 3-7членный гетероциклоалкил.

56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой С₁-С₆ алкил, где один атом водорода в С₁ С₆ алкиле замещен на ОН.

57. Соединение по любому из пп. 1-56 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-CH_2OH$.

58. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 1.

59. Соединение по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 2.

60. Соединение по любому из пп. 1-59 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^3 представляет собой H .

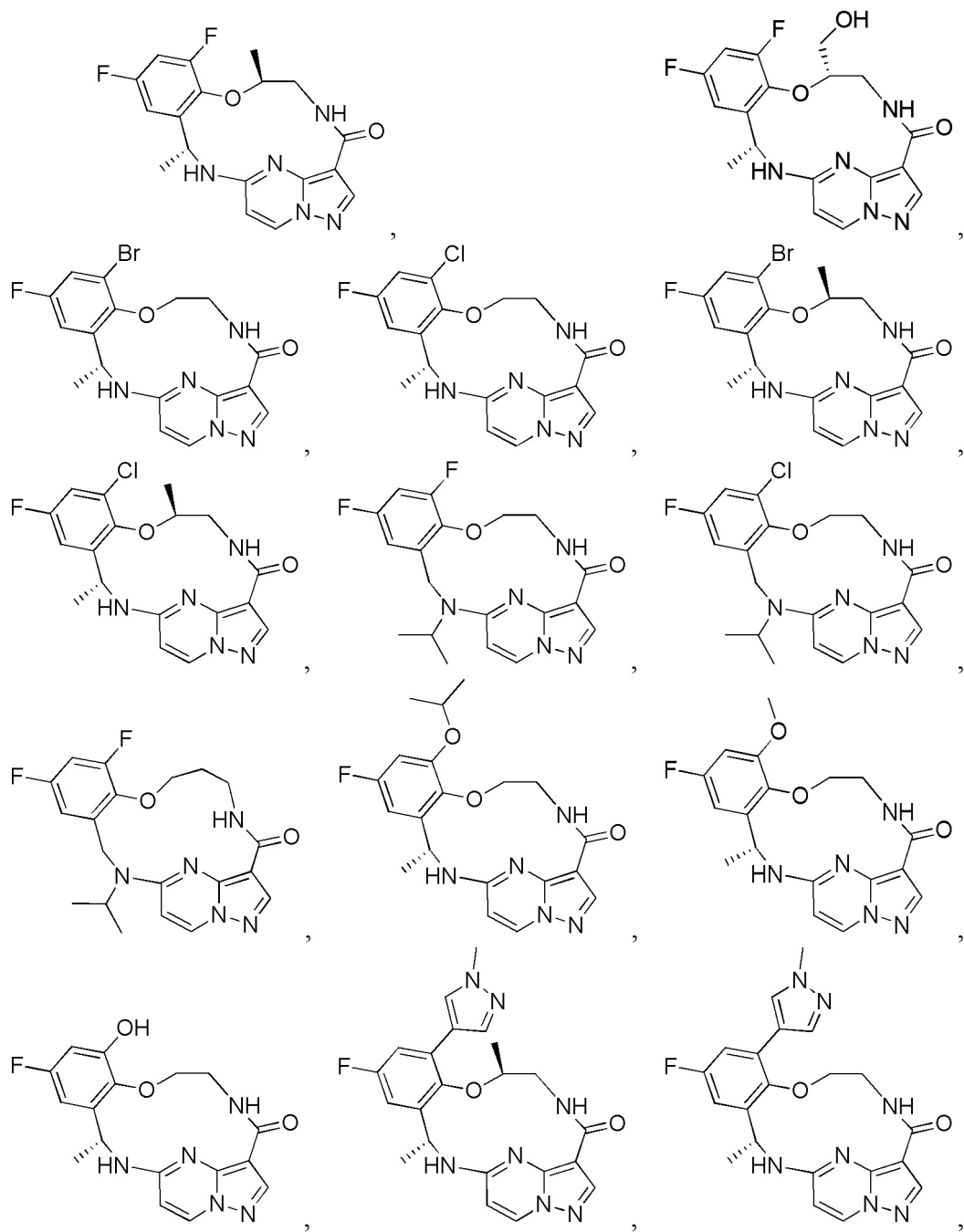
61. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H .

62. Соединение по любому из пп. 1-61 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_1-C_6 алкила, OH , $-CN$, OC_1-C_6 алкила, $-NHC_1-C_6$ алкила, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, 5-7-членного гетероарила, C_6C_{10} арила и CF_3 ; где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле, 5-7-членном гетероариле и C_6-C_{10} ариле независимо необязательно замещен на галоген, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-CO_2H$, $C(O)OC_1-C_6$ алкил, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

63. Соединение по любому из пп. 1-62 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой фтор.

64. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

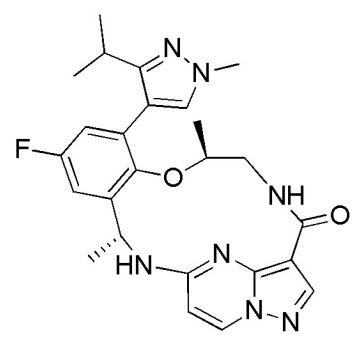
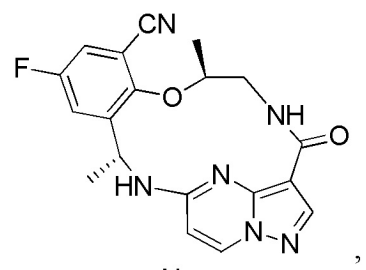
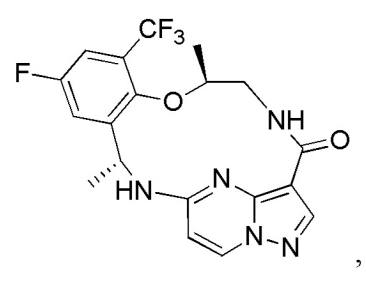
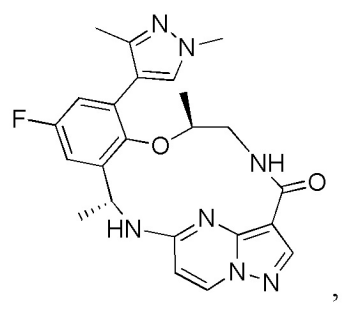
A 2 0 1 9 1 0 5 5 8 7 R U



R U 2 0 1 9 1 0 5 5 8 7 A

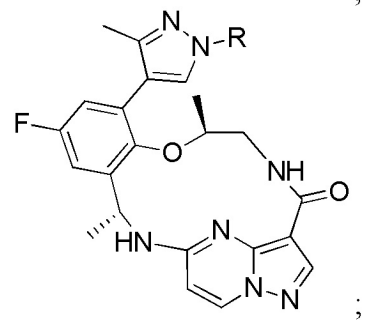
RU 2019105587 A

RU 2019105587 A



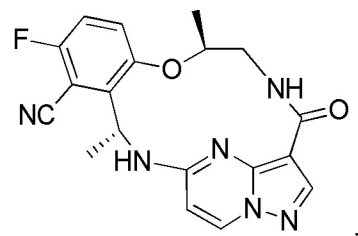
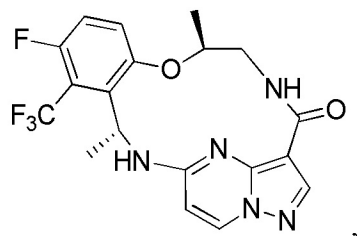
или его

и

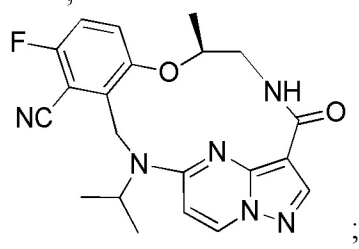
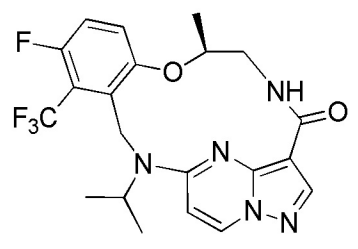


фармацевтически приемлемая соль.

65. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из



или его



и

;

фармацевтически приемлемая соль.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно по меньшей мере один разбавитель, носитель или вспомогательное вещество.

67. Способ лечения рака, боли, неврологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний или воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли.

68. Применение соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, боли, неврологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний или воспаления.

69. Применение соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, боли, неврологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний или воспаления.

70. Способ ингибирования нерецепторных тирозинкиназ, выбранных из группы, состоящей из JAK2 и ВТК, включающий приведение клетки, содержащей одну или более указанных киназ, в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где приведение в контакт проводят *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

71. Соединение по любому из пп. 1-65 для применения для лечения рака у пациента.

72. Соединение по любому из пп. 1-65 для применения для лечения воспаления у пациента.

73. Соединение по любому из пп. 1-65 для применения для лечения аутоиммунного заболевания у пациента.

74. Способ, применение или соединение по любому из пп. 67-71, отличающиеся тем, что указанный рак опосредован ВТК или JAK2.

75. Способ, применение или соединение по любому из пп. 67-73, отличающиеся тем, что указанный рак опосредован генетически измененной ВТК или генетически измененной JAK2.

76. Способ, применение или соединение по п.75, отличающиеся тем, что указанная генетически измененная ВТК содержит по меньшей мере одну мутацию, придающую устойчивость.

77. Способ, применение или соединение по п.76, отличающиеся тем, что указанная по меньшей мере одна мутация, придающая устойчивость, представляет собой С481S.

78. Способ, применение или соединение по п.75, отличающиеся тем, что указанный рак опосредован гибридным белком, содержащим фрагмент белка, кодируемого геном JAK2, и фрагмент белка, кодируемого геном TEL или РСМ1.

79. Способ по п.75, отличающийся тем, что указанная генетически измененная JAK2 представляет собой гибридный белок TEL-JAK2.

80. Способ по п.75, отличающийся тем, что указанная генетически измененная JAK2 представляет собой гибридный белок РСМ1-JAK2.

81. Способ по п.75, отличающийся тем, что указанная генетически измененная JAK2 содержит точечную мутацию V617F.

82. Способ, применение или соединение по любому из пп. 67-70 или 73, отличающиеся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или системную красную волчанку.

83. Способ, применение или соединение по любому из пп. 67-71, отличающиеся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из НМРЛ, тройного негативного рака молочной железы, лейкоза, миелопролиферативных новообразований, хронического лимфоцитарного лейкоза, мантийноклеточного лейкоза и аденокарциномы поджелудочной железы.