

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/513 (2024.08); A61P 3/00 (2024.08); A61P 7/00 (2024.08); A61P 9/00 (2024.08); A61P 19/08 (2024.08); A61P 25/28 (2024.08); A61P 31/00 (2024.08); A61P 31/12 (2024.08); A61P 37/00 (2024.08); C07D 401/14 (2024.08); C07D 405/14 (2024.08); C07D 471/10 (2024.08)

(21)(22) Заявка: 2023104471, 05.08.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.08.2021Дата регистрации:
30.10.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.08.2020 CN 202010785541.5;
18.12.2020 CN 202011513669.2

(45) Опубликовано: 30.10.2024 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.03.2023(86) Заявка РСТ:
CN 2021/110990 (05.08.2021)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2022/028547 (10.02.2022)Адрес для переписки:
121205, Россия, г. Москва, ул. Луговая, д. 4,
корп.2, Котлов Дмитрий Владимирович

(72) Автор(ы):

ФЭН, Янь (CN),
ЛИ, Шицян (CN)

(73) Патентообладатель(и):

ЛИДИНГТЭК ФАРМАСЬЮТИКАЛ
(ШАОСИНГ) КО., ЛТД. (CN)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2019099926 A1, 23.05.2019. CN
110612294 A, 24.12.2019. CN 109563076,
02.04.2019. KARGBO R. B., PROTAC
Degradation of IRAK4 for the Treatment of
Neurodegenerative and Cardiovascular Diseases,
ACS Medicinal Chemistry Letters, 2019, vol. 10,
no. 9, p. 1251-1252. EA 201892790 A1, 28.06.2019.(54) СОЕДИНЕНИЕ, НАЦЕЛЕННОЕ НА БЕЛОК И ЕГО ДЕГРАДАЦИЮ, И СПОСОБ ЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

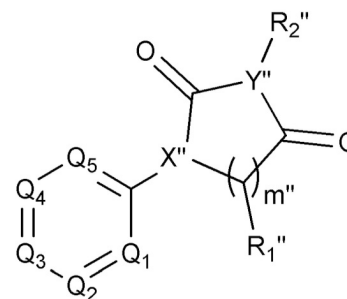
(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологических препаратов, а именно к соединению формулы I, представляющему собой PTM-L-ULM. При этом ULM имеет структуру ULM-1, где в ULM-1: X^m представляет собой СН или N; Yⁿ представляет собой N; Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и Q₅ каждый независимо представляет собой CR₃^m; R₃^m каждый независимо представляет собой

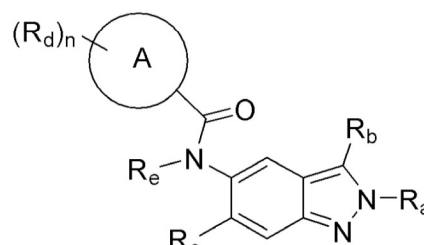
водород, галоген, C1-C6 алкил, -O(C1-C6 алкил); и алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена; mⁿ равно 2; R₁ⁿ каждый независимо представляет собой водород; R₂ⁿ представляет собой водород или C1-C6 алкил, C1-C6 алкил необязательно замещен 1 группой, выбранной из -O-(C=O)-(C1-C6 алкила); PTM представляет собой PTM-71, где в PTM-71:

кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил; R_d каждый независимо представляет собой водород, галоген или C1-C6 алкил; и алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, или гидроксила; n представляет собой 1; R_c представляет собой водород; R_c представляет собой водород, -O-(C1-C6 алкил), -O-(3-8-членный гетероциклоалкил), C1-C6 алкил; и алкил, гетероциклоалкил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена или -O-(C1-C6 алкила); R_b представляет собой водород, -O-(C1-C6 алкил) или C1-C6 алкил; и алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила или галогена; R_a представляет собой водород, 3-8-членный гетероциклоалкил, C3-C8 циклоалкил; L представляет собой -(CH₂)_j-, и один или более метиленов в -(CH₂)_j- необязательно заменены группой, выбранной из -NR^{3'}-, -O-, -C(O)-, -C(O)NR^{3'}-, -NR^{3'}C(O)-, C3-C12 циклоалкилена или 3-12-членного гетероциклоалкилена, содержащего один или два гетероатома N; R^{3'} каждый независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил; j равен 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; гетероарил содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O; 3-8-

членный гетероциклоалкил содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O. Изобретение также относится к индивидуальным соединениям, фармацевтической композиции на основе указанных соединений и их применению для лечения IRAK4-опосредованных заболеваний. Технический результат заключается в получении альтернативных соединений для лечения IRAK4-опосредованных заболеваний. 4 н. и 26 з.п. ф-лы, 4 табл., 71 пр.



ULM-1



PTM-71

RU 2 8 2 9 4 5 9 C 1

RU 2 8 2 9 4 5 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)*C07D 471/10* (2006.01)*C07D 405/14* (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)*A61P 7/00* (2006.01)*A61P 19/08* (2006.01)*A61P 31/12* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/513 (2024.08); *A61P 3/00* (2024.08); *A61P 7/00* (2024.08); *A61P 9/00* (2024.08); *A61P 19/08* (2024.08); *A61P 25/28* (2024.08); *A61P 31/00* (2024.08); *A61P 31/12* (2024.08); *A61P 37/00* (2024.08); *C07D 401/14* (2024.08); *C07D 405/14* (2024.08); *C07D 471/10* (2024.08)

(21)(22) Application: **2023104471, 05.08.2021**(24) Effective date for property rights:
05.08.2021Registration date:
30.10.2024

Priority:

(30) Convention priority:
05.08.2020 CN 202010785541.5;
18.12.2020 CN 202011513669.2(45) Date of publication: **30.10.2024 Bull. № 31**(85) Commencement of national phase: **06.03.2023**(86) PCT application:
CN 2021/110990 (05.08.2021)(87) PCT publication:
WO 2022/028547 (10.02.2022)Mail address:
121205, Rossiya, g. Moskva, ul. Lugovaya, d. 4,
corp.2, Kotlov Dmitrij Vladimirovich

(72) Inventor(s):

FENG, Yan (CN),
LI, Shiqiang (CN)

(73) Proprietor(s):

LEADINGTAC PHARMACEUTICAL
(SHAOXING) CO., LTD. (CN)**(54) COMPOUND AIMED AT PROTEIN AND DEGRADATION THEREOF, AND METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

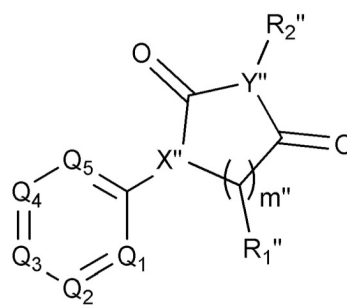
SUBSTANCE: invention relates to pharmacological preparations, namely to a compound of formula I, which is PTM-L-ULM. At the same time ULM has structure ULM-1, where in ULM-1: X" is CH or N; Y" is N; Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ and Q₅ each independently represents CR₃"; R₃" each independently represents hydrogen, halogen, C1-C6 alkyl, -O(C1-C6 alkyl); and alkyl is optionally substituted with 1-3 groups independently selected

from halogen; m" is equal to 2; R₁" each independently represents hydrogen; R₂" is hydrogen or C1-C6 alkyl, C1-C6 alkyl is optionally substituted with 1 group selected from -O-(C=O)-(C1-C6 alkyl); PTM is PTM-71, where in PTM-71: ring A is 6-member heteroaryl; R_d each independently represents hydrogen, halogen or C1-C6 alkyl; and alkyl is optionally substituted with one or more groups selected from halogen or hydroxyl; n is 1; R_e is hydrogen; R_c is hydrogen, -O-(C1-C6

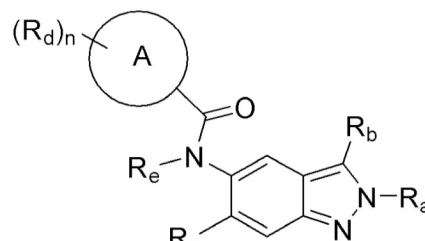
alkyl), -O-(3-8-membered heterocycloalkyl), C1-C6 alkyl; and alkyl, heterocycloalkyl are optionally substituted with one or more groups independently selected from hydroxyl, halogen or -O-(C1-C6 alkyl); R_b is hydrogen, -O-(C1-C6 alkyl) or C1-C6 alkyl; and alkyl is optionally substituted with one or more groups independently selected from hydroxyl or halogen; R_a is hydrogen, 3-8 membered heterocycloalkyl, C3-C8 cycloalkyl; L is $-(CH_2)_j-$, and one or more methylenes in $-(CH_2)_j-$ are optionally substituted with a group selected from $-NR^{3'}$ -, $-O-$ -, $-C(O)-$ -, $-C(O)NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}C(O)-$, C3-C12 cycloalkylene or 3-12-membered heterocycloalkylene containing one or two N heteroatoms; $R^{3'}$ each independently represents hydrogen or C1-C6 alkyl; j is equal to 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; heteroaryl contains 1 heteroatom selected from N, O; 3-8-membered heterocycloalkyl contains 1 heteroatom selected from N, O. Invention also relates to individual compounds, a pharmaceutical composition based on said compounds and use thereof for treating IRAK4-mediated diseases.

EFFECT: obtaining alternative compounds for treating IRAK4-mediated diseases.

30 cl, 4 tbl, 71 ex



ULM-1



PTM-71

R U 2 8 2 9 4 5 9 C 1

R U 2 8 2 9 4 5 9 C 1

Область изобретения: настоящее изобретение относится к области фармакологических препаратов и, в частности, настоящее изобретение относится к соединениям, нацеленным на белки IRAK4 и вызывающим их деградацию, их фармакологическим композициям и способам получения, а также их применению в лекарственных средствах для лечения и/или предотвращения соответствующих заболеваний и состояний, опосредованных IRAK4, таких как рак, иммунные и воспалительные заболевания.

Уровень техники: киназа 4 рецептора интерлейкина-1 (IRAK4) представляет собой серин/треонин-специфическую протеинкиназу с биологически важной киназной активностью, которая играет важную роль в активации иммунной системы. В рамках исследований было показано, что IRAK4 является ключевым фактором, участвующим в сигнальных путях рецепторов семейства IL-1 β (включая IL-1R, IL-18R, IL-33R, IL-36R) и Toll-подобного рецептора (TLR). Мыши с дефектом IRAK4 и пациенты с дефектом IRAK4 не отвечают на стимуляцию рецепторов TLR (кроме TLR3) и рецепторов семейства IL-1 β .

Соответственно наличию или отсутствию MyD88, опосредованные TLR/IL-1 α и IL-1 β сигнальные пути можно подразделить на MyD88-зависимые сигнальные пути и MyD88-независимые сигнальные пути, в которых опосредованные IL-1R и TLR2, TLR4, TLR7/8, TLR9 сигнальные пути основываются на MyD88 как на регуляторе для активации последующих воспалительных сигнальных путей. После связывания TLR/IL-1 β с лигандом, мобилизуются молекулы MyD88, затем MyD88 мобилизует IRAK4 в комплекс TLR/IL-1 β через N-терминальный домен гибели, взаимодействует с IRAK1 или IRAK2 и активирует их, тем самым передавая сигналы далее на E3 убиквитин лигазу фактора, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF6), активируя серин/треонин киназу TAK1, и далее активируя сигнальные пути NF- κ B и MAPK, тем самым приводя к высвобождению целого ряда воспалительных цитокинов и анти-апоптотических молекул. Показано, что IRAK4-зависимый сигнальный путь TLR/IL-1 β связан с целым рядом заболеваний: таких как рассеянный склероз, атеросклероз, инфаркт миокарда, миокардит, синдром Фогта-Коянаги-Харада, системная красная волчанка (СКВ), ожирение, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, спондилоартрит (особенно псориатический спондилоартрит и болезнь Бехтерева), красная волчанка, псориаз, витилиго, гигантоклеточный артериит, хронические воспалительные заболевания кишечника и вирусные заболевания, например ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), вирус гепатита; заболевания кожи, такие как псориаз, атопический дерматит, синдром Киндлера, буллезный пемфигоид, аллергический контактный дерматит, очаговая алопеция, обратные угри и вульгарные угри; другие воспалительные заболевания, такие как аллергия, болезнь Бехчета, подагра, болезнь Стилла у взрослых, перикардит и хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит и болезнь Крона, отторжение трансплантата и реакции "трансплантат против хозяина"; гинекологические заболевания, такие как аденомиоз, дисменорея, диспареуния и эндометриоз, особенно боль, связанная с эндометриозом, и другие симптомы, связанные с эндометриозом, такие как дисменорея, диспареуния, дизурия и затруднение дефекации; заболевания глаз, такие как ишемия сетчатки, кератит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, дегенерация желтого пятна и воспаление пигментного слоя глаза; фиброзные заболевания, такие как фиброз печени, миокардит, первичный билиарный цирроз, кистозный фиброз; хронические заболевания печени, такие как жировой гепатит печени, особенно неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и/или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный стеатогепатит (АСГ); сердечно-сосудистые заболевания и неврологические нарушения, такие как

реперфузионное повреждение миокарда, инфаркт миокарда, гипертония и болезнь Альцгеймера, инсульт, черепно-мозговая травма, боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона; зуд и боль (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), такие как гипералгезия, аллодиния, предменструальная боль, связанная с эндометриозом боль, послеоперационная боль, интерстициальный цистит, КЛБС (комплексный локальный болевой синдром), невралгия тройничного нерва, простатит, боль, вызванная травмой спинного мозга, боль, вызванная воспалением, боль в пояснице, раковая боль, связанная с химиотерапией боль, вызванная лечением ВИЧ невропатия, боль при ожогах и хроническая боль; опухолевые заболевания, такие как некоторые лимфомы: ABC-DLBCL (активированная В-клеточная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), мантийно-клеточная лимфома и болезнь Вальденстрема, а также хронический лимфолейкоз, меланома, опухоли поджелудочной железы и гепатоцеллюлярная карцинома, gas-зависимые опухоли, рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак легкого и рак предстательной железы.

Регуляция IRAK4-опосредованного сигнального пути преимущественно осуществляется через его киназную функцию. Однако имеется несколько сообщений, указывающих, что в некоторых типах клеток, сигнальная регуляция последующих процессов IRAK4 осуществляется не через киназную функцию IRAK4. Авторы Cushing et al. указали на то, что хотя уровень фосфорилирования IRAK4 и был снижен в фибробластах кожи человека, стимулированных IL-1 β , фармакологическое ингибирование IRAK4 не приводит к ингибированию IL-6 и TNF- α . В подтверждение этих результатов, поддерживающая функция IRAK4 важна для сигнальной функции IL1 в фибробластах с дефектом IRAK4 по сравнению с клетками дикого типа, однако ее киназный эффект является излишним. В то же время, Chiang и его коллеги утверждают, что киназная активность IRAK4 не являлась необходимостью для В-клеток человека, Т-клеток, дендритных клеток и моноцитов, и эксцизия гена с помощью миРНК также продемонстрировала, что IRAK4 обладает поддерживающей функцией в этих клетках. Сообщалось о наличии нескольких мощных селективных ингибиторов IRAK4, таких как CA-4948, BAY-1834845, BMS-986126 и PF-06650833. Эти ингибиторы могут селективно ингибировать киназную активность IRAK4 и преимущественно используются для профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и опухолевых заболеваний. Однако, с одной стороны, IRAK4 обладает функцией поддерживающего белка и активной киназы, но с другой стороны, традиционные низкомолекулярные ингибиторы подвержены возникновению лекарственной резистентности, поэтому ингибирование одной лишь киназной активности IRAK4 может быть недостаточным для проявления терапевтического эффекта.

Химерная молекула нацеленного протеолиза (Proteolysis Targeting Chimera, PROTAC) представляет собой технологию, отличную от традиционных низкомолекулярных ингибиторов. Традиционные низкомолекулярные ингибиторы обычно должны воздействовать на активный центр целевого белка, для того чтобы ингибировать его активность. PROTAC представляет собой гетерогенную бифункциональную молекулу, один конец которой является низкомолекулярным ингибитором, который может распознавать целевой белок. Соединенный посредством соединительной цепи, на другом конце находится лиганд E3 убиквитин лигазы, который может распознать E3 убиквитин лигазу, благодаря чему эта бифункциональная молекула распознает целевой белок и E3 убиквитин лигазу в организме и ближе стягивает целевой белок и E3 убиквитин лигазу с образованием третичного комплекса. После убиквитинирования целевого

белка, он деградирует в организме по убиквитин-протеосомному пути. По сравнению с традиционными низкомолекулярными ингибиторами, с одной стороны, PROTAC требуется лишь переместить целевой белок ближе к E3 убиквитин лигазе, чтобы вызвать деградацию субстрата, и этот способ действия делает эту технологию применимой к некоторым целям, не поддающимся действию медикаментов; с другой стороны, после деградации целевого белка молекулы PROTAC могут высвобождаться для продолжения участия в процессе деградации следующего белка, поэтому эта деградация имеет каталитический эффект, и тем самым, эффективную деградацию может обеспечивать меньшая доза PROTAC; с другой стороны, традиционные низкомолекулярные ингибиторы часто подвержены образованию лекарственной устойчивости из-за точечных мутаций, из-за которых низкомолекулярные ингибиторы теряют ингибирующее влияние на мишень. PROTAC может напрямую вызывать деградацию целевого белка, что может, в определенной степени, позволять избегать лекарственной устойчивости, вызванной точечными мутациями. Таким образом, по сравнению с традиционными низкомолекулярными ингибиторами, использование технологии PROTAC для исследований и разработок новых низкомолекулярных препаратов имеет большие преимущества и целесообразность и, как ожидается, обеспечит следующим поколением новых многообещающих препаратов. Технология PROTAC также применялась для модификации различных целевых лекарственных препаратов, таких как рецептор андрогена, белковый рецептор эстрогена, ВТК и т.д. Несколько типов агентов деградации, нацеленных на IRAK4, раскрыты в US 2019/0151295, US 2019/0192688, WO 2019/160915 и WO 2020/113233, и предстоит разработка других агентов деградации, нацеленных на IRAK4.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предметом изобретения является соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, гидрат, сольват, пролекарство и/или фармацевтически приемлемая соль:

PTM-L-ULM

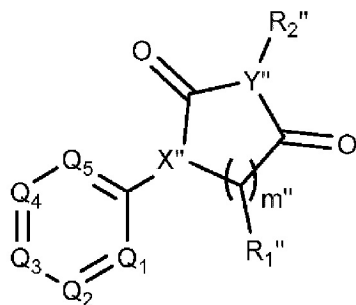
I

где:

PTM представляет собой низкомолекулярное соединение, которое способно ингибировать белок киназу IRAK4 или связывать белок киназу IRAK4;

L представляет собой соединительную цепь, которая соединяет PTM и ULM посредством ковалентной связи;

ULM представляет собой низкомолекулярный лиганд комплекса убиквитин лигазы E3, и ULM имеет следующую структуру:



ULM-1

где в ULM-1:

X" представляет собой СН или N;

Y" представляет собой СН, N, О или S;

каждый Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и Q₅ независимо представляет собой CR₃" или N; каждый R₃" независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, amino, циано, галоген, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, -O(C1-C6 алкил), -O-(C3-C8 циклоалкил), -O-(3-8-членный гетероциклоалкил), N(C1-C6 алкил)₂, NH(C3-C8 циклоалкил), -NH(3-8-членный гетероциклоалкил), -O-(6-10-членный арил) или -O-(5-10-членный гетероарил); и алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано или amino; или R₃" вместе с присоединенными к нему атомами образует циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил; m" равно 1, 2 или 3;

каждый R₁" независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, amino, циано, галоген, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил или -O(C1-C6 алкил); и алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано или amino;

R₂" отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, C1-C6 алкил и C3-C6 циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, -O-(C=O)-(C1-C6 алкила), циано или amino.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в ULM-1,

X" представляет собой СН или N;

Y" представляет собой СН, N, О или S;

каждый Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и Q₅ независимо представляет собой CR₃" или N;

каждый R₃" независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, amino, циано, галоген, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, -O(C1-C6 алкил), -O-(C3-C8 циклоалкил), -O-(3-8-членный гетероциклоалкил), N(C1-C6 алкил)₁₋₂, NH(C3-C8 циклоалкил), -NH(3-8-членный гетероциклоалкил), -O-(6-10-членный арил), -O-(5-10-членный гетероарил); алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена или amino;

m" равно 1, 2 или 3;

каждый R₁" независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, amino, циано, галоген, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, или -O(C1-C6 алкил); алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена или amino; и

R₂" представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, C1-C6 алкил и C3-C6 циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена или amino.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или два из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и Q₅ в ULM-1 представляют собой N, а в остальных, каждый независимо, представляет собой CR₃".

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый Q₁, Q₂, Q₃,

Q₄ и Q₅ в ULM-1 независимо представляет собой CR₃".

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X" в ULM-1 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X" в ULM-1 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y" в ULM-1 представляет собой N.

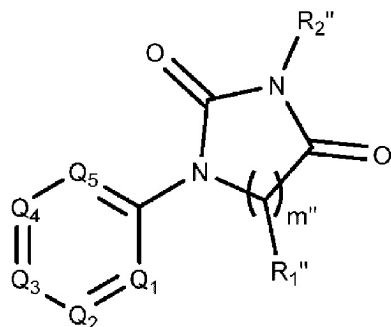
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁" в ULM-1, каждый независимо, представляет собой водород, дейтерий, -F, -Cl или C1-C6 алкил, алкил необязательно замещен 1-3 галогенами; предпочтительно R₁" представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂" в ULM-1 представляет собой водород или C1-C6 алкил, алкил необязательно замещен 1-3 галогенами; предпочтительно R₂" представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₃" в ULM-1, каждый независимо, представляет собой водород, дейтерий, галоген, -O(C1-C6 алкил) или C1-C6-алкил, алкил необязательно замещен 1-3 галогенами; предпочтительно R₃" представляет собой водород, дейтерий, F, Cl, метил, метокси, этокси, трифторметокси, 2-гидроксипропил-2-ил или трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM-1 присоединен к L через Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ или Q₅.

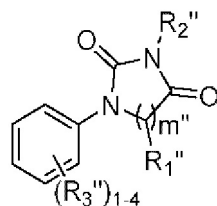
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1a

где Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, R₁", R₂" и m" определены такими, как указано выше для ULM-1.

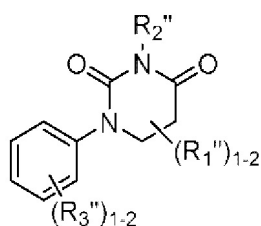
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1b

где R₁", R₂", R₃" и m" определены такими, как указано выше для ULM-1.

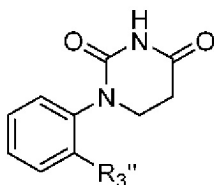
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



10 ULM-1c

где R_1'' , R_2'' и R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

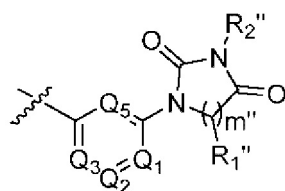
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



20 ULM-1d

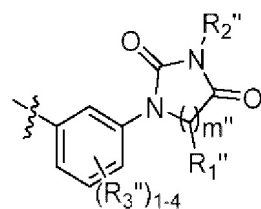
где R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



30 ULM-1e

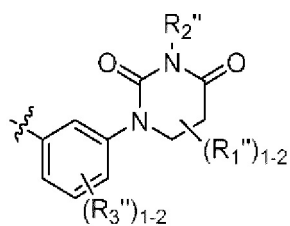
где Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_5 , R_1'' , R_2'' и m'' определены такими, как указано выше для ULM-1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую



40 ULM-1f

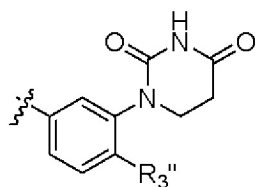
где R_1'' , R_2'' , R_3'' и m'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1g

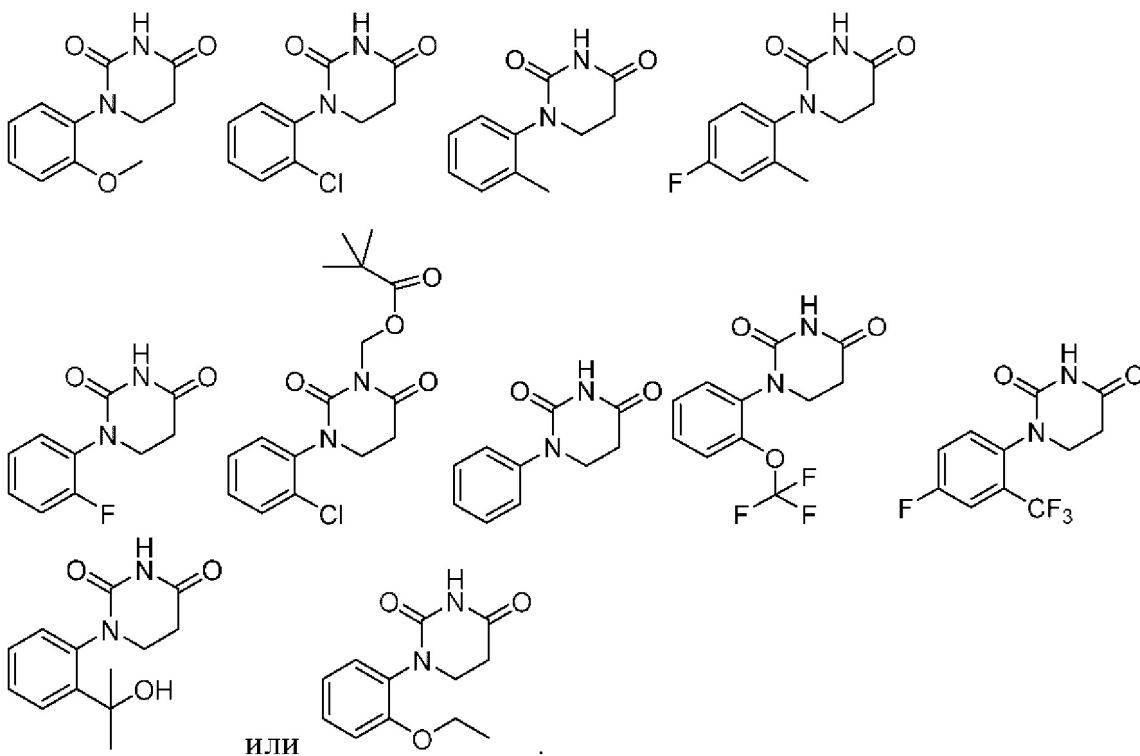
где R_1'' , R_2'' , R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.



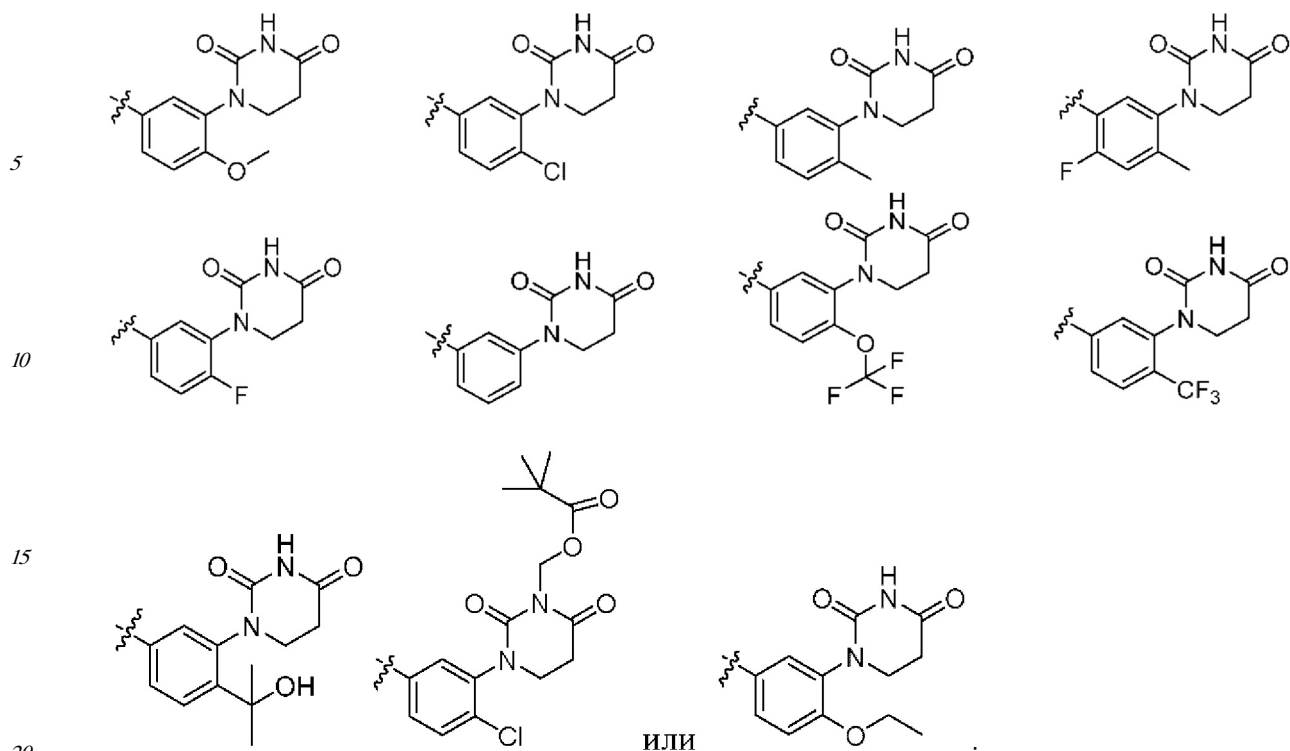
ULM-1h

где R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

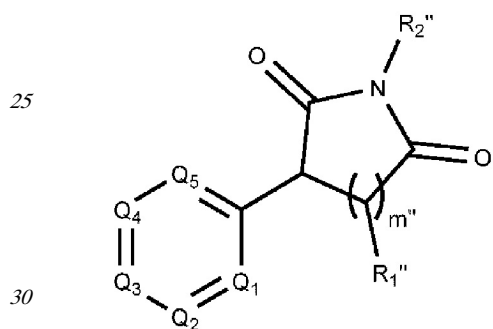
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM выбраны из:



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM выбраны из:



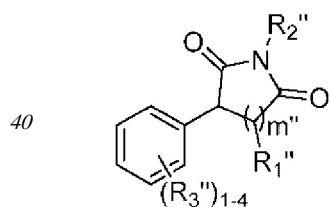
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1aa

где Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , R_1'' , R_2'' и m'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

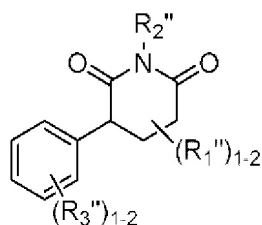
35 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1bb

45 где R_1'' , R_2'' , R_3'' и m'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

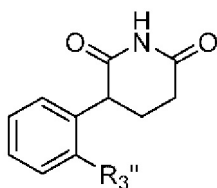
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1cc

где R_1'' , R_2'' и R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

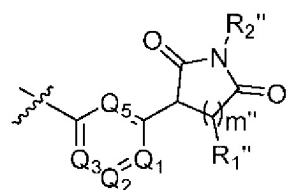
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1dd

где R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

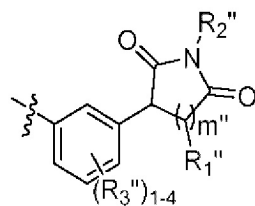
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1ee

где Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_5 , R_1'' , R_2'' и m'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

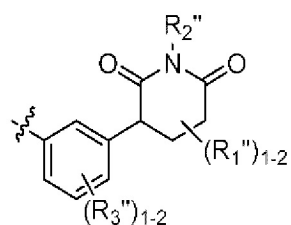
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1ff

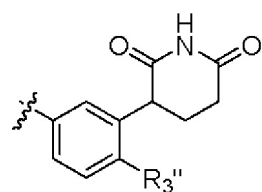
где R_1'' , R_2'' , R_3'' и m'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM имеет следующую структуру:



ULM-1gg

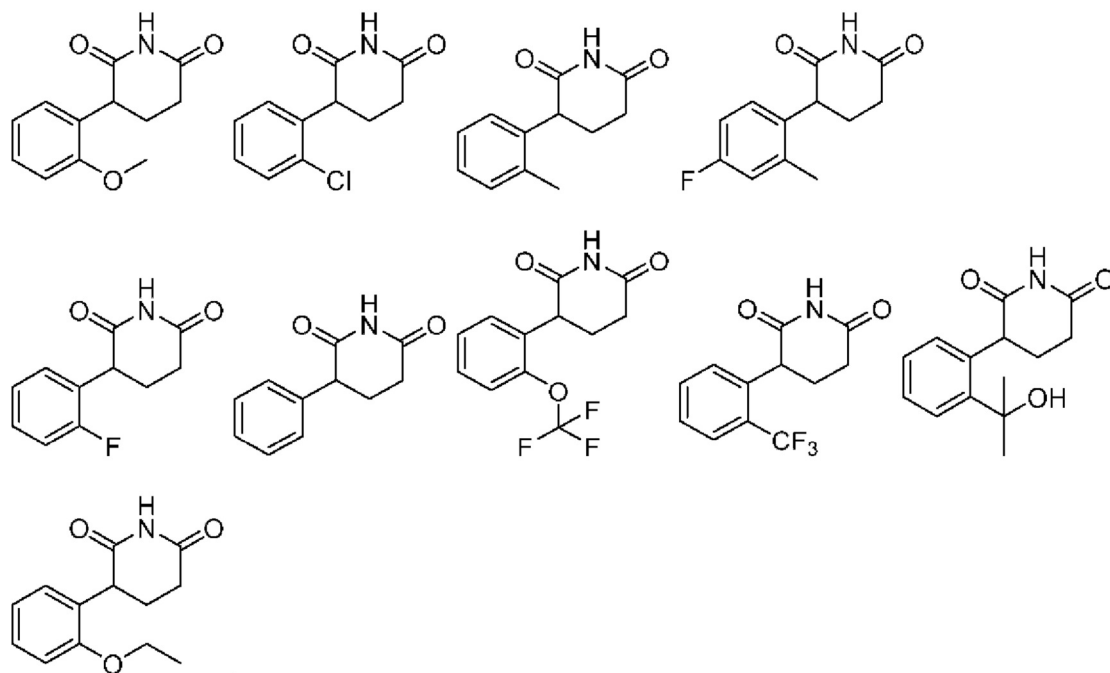
10 где R_1'' , R_2'' и R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.



ULM-1hh

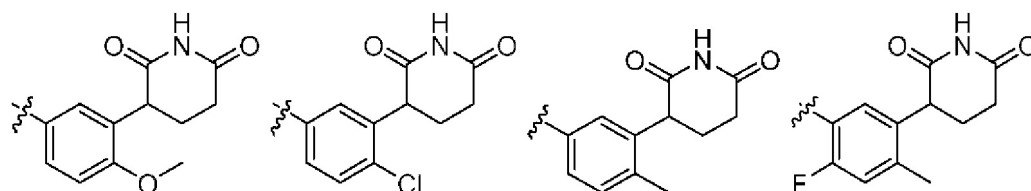
20 где R_3'' определены такими, как указано выше для ULM-1.

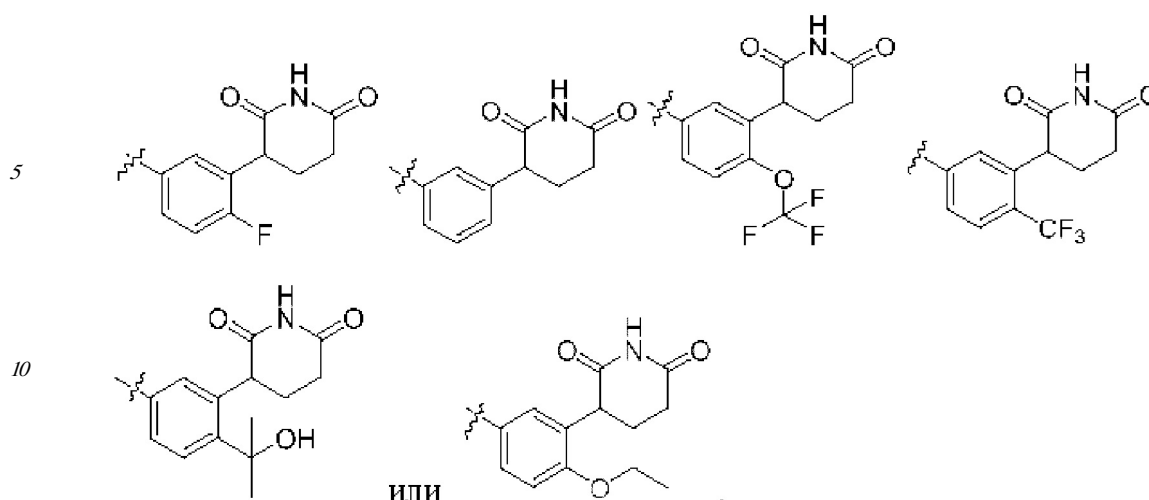
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM выбраны из:



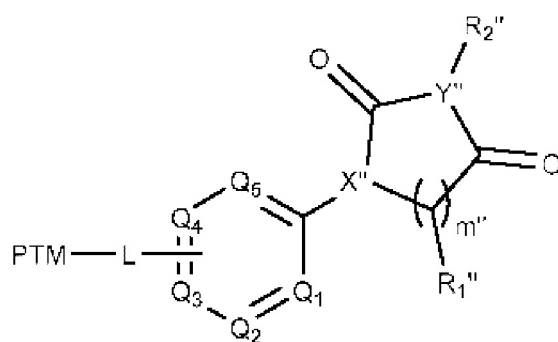
или

40 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ULM выбраны из:





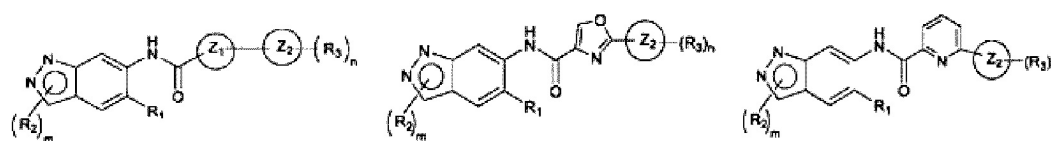
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или фармацевтически приемлемая соль, представляют собой соединение формулы Ia и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или фармацевтически приемлемую соль,



Ia

где Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, R₁'', R₂'', m'', X'' и Y'' определены такими, как указано выше для ULM-1, и L, PTM определены такими, как указано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



PTM-1

PTM-1a

PTM-1b

и/или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где в PTM-1, PTM-1a или PTM-1b:

Z₁ представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или отсутствует;

Z₂ представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или

необязательно замещенный гетероарил;

R_1 представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный алкил, amino, галоген, циано, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный (арил) алкил- или необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил-;

R_2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, amino, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный (арил) алкил- или необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил-, в каждом случае;

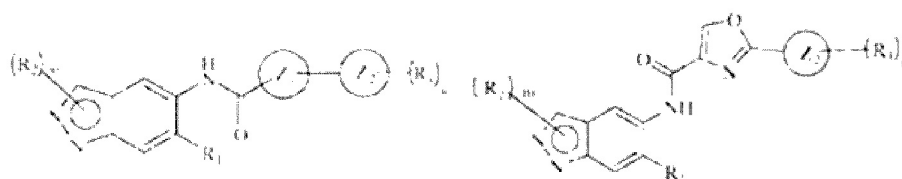
R_3 представляет собой гидроксил, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$, в каждом случае;

R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (арил) алкил- или необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил-, в каждом случае;

m равно 0, 1 или 2, в каждом случае; и

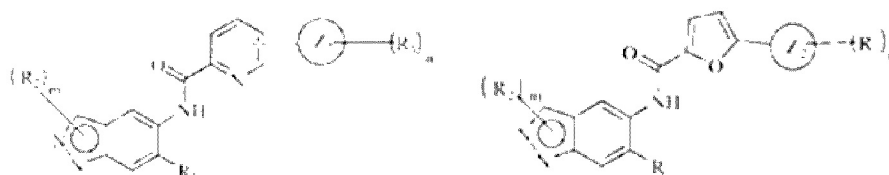
n равно 0, 1 или 2, в каждом случае; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-2

PTM-2a



PTM-2b

PTM-2c

и/или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где в PTM-2, PTM-2a, PTM-2b или PTM-2c:

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или связь;

R_1 представляет собой алкил, amino, $-NR_aR_b$ или необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; в которых заместителями независимо являются алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксипалкил, amino, amino алкил, нитро, циано, галоген алкил, галогеналкокси, $-OC(O)CH_2O$ -алкил, $-OP(O)(O$ -алкил) $_2$ или $-CH_2OP(O)(O$ -алкил) $_2$, в

каждом случае;

R_2 представляет собой независимо необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил, в каждом случае, в которых заместителями независимо являются галоген, алкокси, гидроксил, гидроксиалкил, галогеналкил или галогеналкокси, в каждом случае;

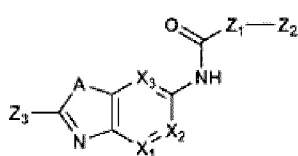
R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, гидроксил, гидроксиалкил или $-NR_aR_b$, в каждом случае;

R_a представляет собой водород или алкил;

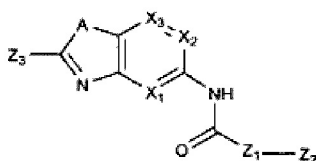
R_b представляет собой водород, дейтерий, алкил, ацил, гидроксиалкил, $-S(O)_2$ алкил или необязательно замещенный циклоалкил;

m или n независимо равно 1 или 2; или

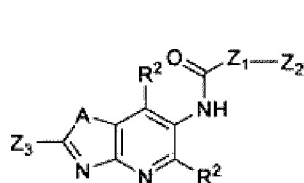
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



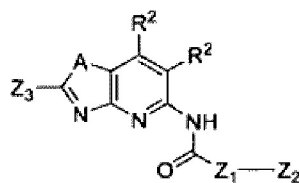
РТМ-3



РТМ-3'



РТМ-3a



РТМ-3a'

или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где в РТМ-3, РТМ-3', РТМ-3a или РТМ-3a':

каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR^2 или N;

A представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂;

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил-, необязательно замещенный (арил) алкил-, необязательно замещенный (гетероарил) алкил-, необязательно замещенный (циклоалкил) алкил-, необязательно замещенный арил-О-, необязательно замещенный (гетероарил) алкил-, необязательно замещенный гетероциклоалкил-О-, необязательно замещенный циклоалкил-О-, необязательно замещенный арил-NR'-, необязательно замещенный гетероарил-NR'-, необязательно замещенный гетероарил-S-, необязательно замещенный гетероарил-S-, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR'-, необязательно замещенный циклоалкил-NR'-, необязательно замещенный гетероциклоалкил-S-, необязательно замещенный циклоалкил-S-, необязательно замещенный (циклоалкил) алкил -NR'-, необязательно замещенный (арил) алкил-NR'-, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-NR'-, необязательно замещенный (гетероарил) алкил -NR', необязательно замещенный (циклоалкил) алкил-S-, необязательно замещенный (арил) алкил-S-, необязательно

алкила-, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного (гетероциклоалкил)алкила-, необязательно замещенного (гетероарил) алкила-, $-NR^aR^b$, $-OR^3$ и $-SR^3$; где необязательный заместитель представляет собой алкил, алкокси, галоген, галогеналкил, гидроксил, гидроксилалкил, $-SH$, $-S$ (алкил), циано, амид, amino, карбоновую кислоту, сложный эфир глицина, сложный эфир аланина, оксо, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R' , R'' и R''' независимо выбран из водорода, дейтерия, алкила, гидроксила, гидроксилалкила, ацила или циклоалкила;

каждый R^x , R^y и R^z независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогена, гидроксила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкокси, $-SH$, $-S$ (алкил), циано, амида, карбоновой кислоты, карбоксилата, сложного эфира, тиоэфира, алкоксикарбонил, $-C(O)NH$ (алкил), оксо, циклоалкила, циклоалкил-О-, (циклоалкил) алкила-, арила, (арил) алкила-, гетероциклоалкила, гетероарила, (гетероциклоалкил)

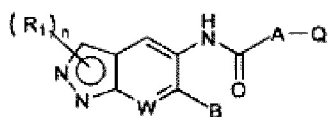
алкила-, (гетероарил) алкила-, $-NR^aR^b$, $-OR^4$ и $-SR^4$; где циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, галогеналкила, amino, гидроксила, алкила, циано, нитро, алкенила, аминоалкила, гидроксилалкила или галогеналкокси;

каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, дейтерия, алкила, аминоалкила, ацила, amino ацила, галогена, галогеналкила, гидроксила, галогеналкокси, гидроксилалкила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (циклоалкил) алкила-, (гетероциклоалкил) алкила, (арил) алкила-, (гетероарил) алкила-; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, галогена, алкенила, циано, гидроксила, гидроксилалкила, алкокси, amino или нитро; или

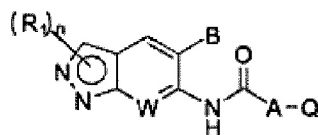
R^a и R^b вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют 3-8 членное необязательно замещенное кольцо; и

каждый R^3 и R^4 независимо выбран из водорода, дейтерия, алкила, aminoацила, фосфата, фосфоната, алкилфосфата, алкоксикарбонила, циклоалкила, (циклоалкил) алкила-, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, (арил) алкила-, (гетероарил) алкила-, или (гетероциклоалкил) алкила-; или,

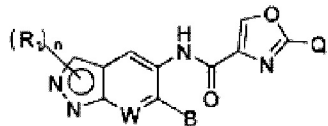
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



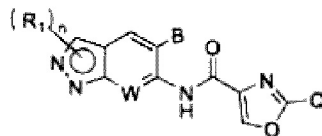
PTM-4



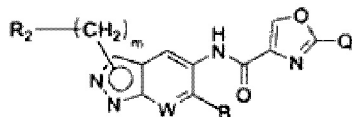
PTM-4'



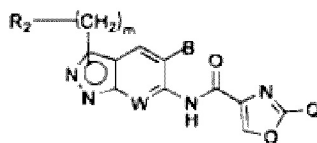
PTM-4a



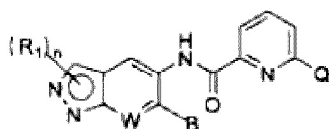
PTM-4a'



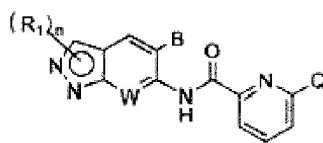
PTM-4b



PTM-4b'



PTM-4c



PTM-4c'

и/или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где в PTM-4, PTM-4a, PTM-4b, PTM-4c, PTM-4a', PTM-4b', PTM-4c' и PTM-4d',

A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил) алкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил, необязательно замещенный (арил) алкил-, необязательно замещенный (гетероарил) алкил-, необязательно замещенный циклоалкил-NR^x-, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR^x-, необязательно замещенный арил-NR^x-, необязательно замещенный гетероарил-NR^x-, необязательно замещенный цикло алкил-O-, необязательно замещенный гетероциклоалкил-O-, необязательно замещенный арил-O- или необязательно замещенный гетероарил-O-; где необязательный заместитель представляет собой R^x;

B представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, необязательно замещенный алкил, алкенил, необязательно замещенный алкокси, -NR^aR^b, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный (циклоалкил) алкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил, необязательно замещенный (арил) алкил-, необязательно замещенный (гетероарил)

алкил-, необязательно замещенный циклоалкил- NR^{X} -, необязательно замещенный гетероциклоалкил- NR^{X} -, необязательно замещенный арил- NR^{X} -, необязательно замещенный гетероарил- NR^{X} -, необязательно замещенный циклоалкил-О-, необязательно замещенный гетероциклоалкил-О-, необязательно замещенный гетероарил-О-, необязательно замещенный арил-О-; где необязательный заместитель представляет собой R^{Y} ;

Q отсутствует или представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил, необязательно замещенный (гетероарил) алкил, необязательно замещенный (арил) алкил-, необязательно замещенный (циклоалкил) алкил, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$ или $-\text{SR}^3$; где необязательный заместитель представляет собой R^{Z} ;

W представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил) алкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил) алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (арил) алкил-, необязательно замещенный (гетероарил) алкил-, необязательно замещенный алкоксиалкил, необязательно замещенный аминокалкил или $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_2$; причем каждый необязательный заместитель независимо выбран из галогена, гидроксика, алкокси, амино, нитро, циклоалкила, арила, гетероарила или гетероциклоалкила;

R_2 представляет собой водород, дейтерий, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, алкокси, гидроксил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; где необязательный заместитель представляет собой R^{Y} ;

каждый R_3 и R_4 независимо выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного (арил) алкила-, необязательно замещенного (циклоалкил) алкила, необязательно замещенного (гетероарил) алкила или необязательно замещенного (гетероциклоалкил) алкила; причем каждый необязательный заместитель независимо выбран из алкила, галогена, галогеналкила, гидроксика, гидроксикалкила, алкокси, алкокси алкила, амино, нитро, циклоалкила, (циклоалкил) алкила, арила, (арил) алкила-, (гетероарил) алкила-, (гетероциклоалкил) алкила, гетероарила и (гетероарил) алкила;

каждый R^{a} и R^{b} независимо выбраны из водорода, дейтерия, алкила, аминокалкила, ацила или гетероциклоалкила; или R^{a} и R^{b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо;

R^{X} представляет собой водород, дейтерий, алкил, гидроксил, гидроксикалкил, ацил или циклоалкил;

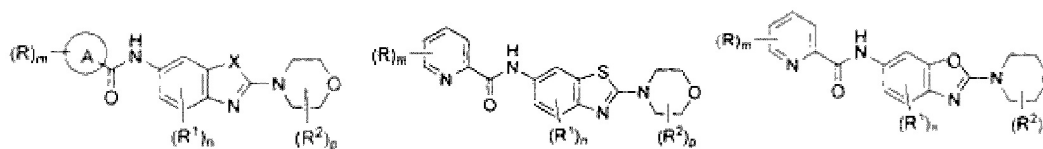
каждый R^{Y} и R^{Z} независимо выбраны из гидроксика, гидроксикалкила, галогена, алкила, оксо, галогеналкила, алкокси, алкенилокси, амино, нитро, циано, $-\text{SH}$, $-\text{S}$ (алкила), сложного эфира глицина, сложного эфира, сложного тиоэфира, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (циклоалкил) алкила, (гетероциклоалкил) алкила, (арил) алкила- и (гетероарил) алкила; где гидроксил, гидроксикалкил, алкокси,

циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, галогена, алкенила, amino, нитро, циклоалкила или (циклоалкил) алкила; или

R^Y и R^Z вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют алкильную цепь с 1-10 атомами углерода; из которых 1-3 атома углерода необязательно замещены O, NH или S;

m равно 1, 2 или 3; и n равно 1 или 2; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-5

PTM-5a

PTM-5b

или ее пролекарства, оксиды азота, стереоизомеры, сольваты, фармацевтически приемлемые соли; где в PTM-5, PTM-5a, PTM-5b:

X выбран из O, S или NH;

A выбран из арила или гетероарила;

R независимо выбран из водорода, дейтерия, циано, галогена, гидроксидила, нитро, $-NR^3R^4$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила; необязательный заместитель независимо выбран из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^5NR^6$ или $-C(O)OR^7$;

R^1 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, алкила, арила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил) алкила-, гетероарила, $-Y$ -(арил) алкила- или $-Y$ -циклоалкила; циклоалкил, арил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил) алкил-, гетероарил или (арил) алкил- необязательно замещены гидроксидилом, алкилом, галогеналкилом, циано или галогеном;

Y выбран из связи, $-O-$, $-C(O)-$ или $-NR^7-$;

R^2 независимо выбран из водорода, дейтерия, карбоксидила, циано, гидроксидила, гидроксидилалкила, алкила, арила, гетероарила, $-S(O)_2R^5$ или оксо;

R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, дейтерия, гидроксидилалкила, аминоалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила или необязательно замещенного арила; необязательный заместитель независимо выбран из галогена, галоген алкила или $-C(O)OR^7$;

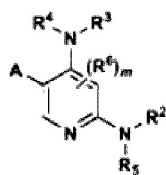
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, алкила, $-C(O)R^7$ или $-C(O)OR^7$;

R^7 выбран из водорода и алкила;

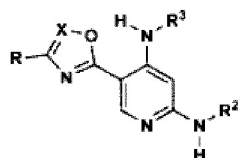
и каждый m, n и p независимо выбран из 1, 2 или 3; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

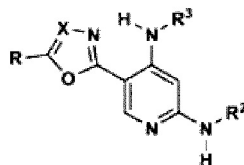
5



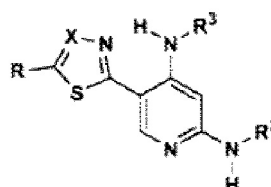
PTM-6



PTM-6a



PTM-6b

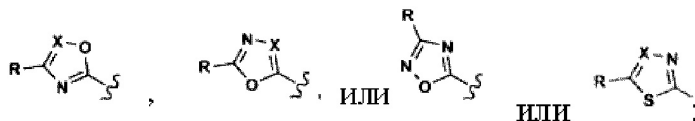


PTM-6c

и/или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где в PTM-6, PTM-6a, PTM-6b, PTM-6c:

10

A представляет собой триазол, замещенный 0-2 R или



15

X представляет собой N или CR⁷;

R представляет собой водород, дейтерий, R¹, галоген, циано, нитро, -OR¹-, -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -C(O)NR¹¹R¹, -S(O)₂R¹, -NR¹¹C(O)R¹, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹, -NR¹¹C(O)OR¹, -NR¹¹S

20

(O)₂R¹ или -NR¹¹R¹;

R¹ представляет собой водород, дейтерий, 0-4 R^{1a} замещенный C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, 0-4 R^{1a} замещенный C2-6 алкенил, 0-3 R^{1a} замещенный C2-6 алкинил, 0-3 R^{1a} замещенный C3-C10 циклоалкил, 0-3 R^{1a} замещенный 6-10-членный арил, 0-3 R^{1a} замещенные 5-10-членные гетероарилы, содержащие 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 0-3 R^{1a} замещенный 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S;

25

R² представляет собой 0-4 R^{2a} замещенный 6-10-членный арил, 1-4 R^{2a} замещенный 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 0-4 R^{2a} замещенный 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S;

30

R^{1a} представляет собой водород, дейтерий, оксо, F, Cl, Br, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)R^c, 0-2 R^a замещенный C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, 0-3 R^a замещенный -(CH₂)_r-3-14 членный карбоцикл или 0-3 R^a замещенный -(CH₂)_r-5-7-членный гетероциклоалкил или гетероарил, каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S(O)_p;

40

R^{2a} представляет собой водород, дейтерий, оксо, галоген, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)R^c, 0-2 R^a замещенный C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, 0-1 R^a

45

замещенный $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14 членный карбоциклил или 0-2 R^a замещенный $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7 членный гетероциклоалкил или гетероарил, каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или $\text{S}(\text{O})_p$;

5 R^3 представляет собой 0-3 R^{3a} замещенный C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, 0-3 R^{3a} замещенный C2-6 алкенил, 0-3 R^{3a} замещенный C2-6 алкинил, 0-3 R^{3a} замещенный C3-C10 циклоалкил, 0-3 R^{3a} замещенный 6-10-членный арил, 0-3 R^{3a} замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 0-3
10 R^{3a} замещенный 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S;

R^{3a} представляет собой водород, дейтерий, оксо, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})$
15 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, 0-2 R^a замещенный C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, 0-3 R^a замещенный $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14 членный карбоциклил или 0-3 R^a замещенный $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7-
20 членный гетероциклоалкил или гетероарил, каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или $\text{S}(\text{O})_p$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, дейтерия, 0-1 R^f замещенного C1-C4 алкила, 0-3 R^d замещенного (CH_2) -фенила или $-(\text{CH}_2)$ -5-7-членного
25 гетероциклоалкила, содержащего атом углерода и гетероатомы, выбранные из N, O или $\text{S}(\text{O})_p$;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, оксо, F, Cl, Br, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$,
30 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, 0-2 R^a замещенный C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, 0-3 R^a замещенный $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14 членный карбоциклил или 0-3 R^a замещенный $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7-членный гетероциклоалкил или гетероарил, каждый
35 гетероциклоалкил или гетероарил содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или $\text{S}(\text{O})_p$, при этом R^6 и R^7 не представляют собой водород одновременно;

40 R^{11} независимо представляет собой водород, дейтерий, R^e , 0-1 R^f замещенный C1-C4 алкил, 0-3 R^d замещенный CH_2 -фенил или 0-3 R^d замещенный $-(\text{CH}_2)$ -5-7-членный гетероциклил, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или $\text{S}(\text{O})_p$, в различных случаях; или

45 R^{11} и другой R^{11} у одного и того же атома азота, R^1 или R^2 вместе образуют необязательно замещенный гетероциклоалкил;

R^a представляет собой водород, дейтерий, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , -

$(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)}\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)}\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC(O)}\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$;
 $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C(O)}\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C(O)}\text{OR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}$
 $(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^c$, $-\text{S(O)}\text{R}^c$, 0-1 R^f замещенный C1-C6 алкил, C1-C6
 галогеналкил, $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14-членный карбоциклил или $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7-членный гетероциклил
 или гетероарил, каждый гетероциклил или гетероарил содержит атомы углерода и 1-4
 гетероатома, выбранные из N, O или S(O)_p; или два R^a на соседних атомах углерода
 или на одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому они
 присоединены, образуют циклический ацеталь формулы $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ или $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$,
 где n выбрано из 1 или 2;

R^b представляет собой водород, дейтерий, R^e , 0-2 R^d замещенный C1-C6 алкил, C1-
 C6 галогеналкил, C3-C6 циклоалкил или 0-3 R^d замещенный $(\text{CH}_2)_r$ -фенил;

R^c представляет собой 0-1 R^f замещенный C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил или 0-3
 R^f замещенный $(\text{CH}_2)_r$ -фенил;

R^d представляет собой водород, дейтерий, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{OR}^e$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}$
 $(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C(O)}\text{OR}^c$, C1-C6 алкил или 0-3 R^f -замещенный $(\text{CH}_2)_r$ -фенил;

R^e выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила или 0-3 R^f
 замещенного $(\text{CH}_2)_r$ -фенила;

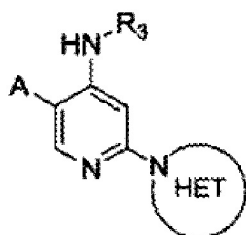
R^f представляет собой водород, дейтерий, галоген, NH_2 , OH или O(C1-C6 алкил);

p равно 0, 1 или 2;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

или m равно 0, 1 или 2; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет
 следующую структуру:



РТМ-7

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-7:

HET представляет собой гетероарил, выбранный из пирроло [2,3-b] пиридила,
 пирроло [2,3-b] пиримидинила, пиразоло [3,4-b] пиридила, пиразоло [3,4-b]
 пиримидинила, имидазо [4,5-b] пиридила или имидазо [4,5-b] пиримидинила, причем
 гетероарил соединен с пиридилом в соединении атомом азота в кольце гетероарила, и
 при этом гетероарил замещен 0-2 R_b ;

A представляет собой пиразолил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, оксадиазолил
 или дигидроизоксолил, каждый из которых независимо замещен R_a ;

R_3 представляет собой циклическую группу, выбранную из C2-C3 алкила, C2-C3

фторалкила, С3-С4 гидроксиалкила, С3-С6 циклоалкила, оксетана, тетрагидрофурила, тетрагидропирана или пиразола, причем циклическая группа замещена 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, -ОН, С1-С2 алкила или -CH₂CHF₂;

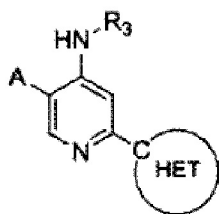
R_a представляет собой: (i) водород, дейтерий, F, Cl, -ОН, -CN, С1-С6 алкил, С1-С6 фторалкил, С1-С6 цианоалкил, С1-С6 гидроксил алкил, С1-С5 гидроксил-фторалкил, С2-6 алкенил, С1-С6 аминоалкил, -(CH₂)₁₋₃NHR_y, -(CH₂)₁₋₃NHR_yR_y, -CH₂CH(ОН)(фенил), -CH₂(CH₂ОН)(фенил), -CH₂CH(ОН)CH₂(фенил), -CH₂CH(ОН)CH₂О (метоксифенил), -CH₂CH(NH₂)(фенил), -(CH₂CH₂О)₄Н, -(CH₂)₁₋₃О(С1-С3 алкил), -CH₂CH(ОН)CH₂О(С1-С3 алкил), -CH₂С(О)(С1-С3 алкил), -CH₂С(О)NR_yR_y, -(CH₂)₁₋₃NR_yС(О)(С1-С3 алкил), -С(О)О(С1-С3 алкил), -С(О)NH₂, -CH₂NR_yС(О)NH₂, -(CH₂)₁₋₂NR_yС(О)О(С1-С2 алкил), -(CR_yR_y)₁₋₅ОС(О)CH₂NR_yR_y, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂(С1-С3 алкил), -CH₂S(O)₂(фенил) или -NH(аминоциклогексан); или

(ii) -(CH₂)₀₋₃NHR_z или -(CH₂)₀₋₁С(О)R_z, где R_z представляет собой С3-С6 циклоалкил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пиррил, пирролидонил, морфолинил, пирролидинил, фенил, пиразолил, имидазолил, пиридил, пиримидинил, диоксопиримидинил, бензо [d] имидазолил, бензо [d] тиазолил, 1, 3-диоксоциклопентил или 8-азабицикло [3.2.1] октил, каждый из которых независимо замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, -ОН, -CN, NR_yR_y, С1-С3 алкил, С1-С3 фторалкил, С1-С6 гидроксиалкил, -CH(фенил)₂, -О(С1-С4 алкил), -С(О)(С1-С4 алкил), -С(О)(С1-С4 дейтерированный алкил), -С(О)(С1-5 гидроксиалкил), -С(О)(С1-С3 фторалкил), -С(О)(С3-С6 циклоалкил), -С(О)О(С1-С4 алкил), -С(О)NR_yR_y, -С(О)(фенил), -С(О)(пиридил), -С(О)CH₂(С3-С6 циклоалкил), -NH(С1-С4 алкил), -NH(С1-С3 фторалкил), -NHC(О)CH₃, -NHC(О)О(С1-С3 алкил), -NHC(О)О(СН₃)₃, -S(O)₂(С1-С3 алкил), -OS(O)₂(С1-С3 алкил), метилоксадиазол или пиримидинил;

каждый R_b независимо выбран из водорода, дейтерия, Cl, -CN, -NH₂ или -С(О)NH₂, где гетероарил соединен с пиридилом атомом азота в гетероариле; и

каждый R_y независимо представляет собой водород или С1-2 алкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-8

или ее фармацевтически приемлемую соль; в РТМ-8:

НЕТ представляет собой гетероарил, выбранный из имидазо [1,2-b] пиридазинила или пиразоло [1,5-a] пиримидинила, причем гетероарил соединен с пиридилом в соединении атомом углерода в кольце гетероарила, причем гетероарил замещен 0-2 R_b;

А представляет собой пиразолил, имидазолил или триазолил, каждый из которых замещен 0-1 R_a;

R₃: (i) -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CH₂ОН, оксетанил,

тетрагидрофурил- или 0-2 F замещенный C3-5 циклопропил;

(ii) пиразолил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из следующих: C1-C3 алкил, C1-C3 гидроксиалкил, C1-C3 фторалкил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил;

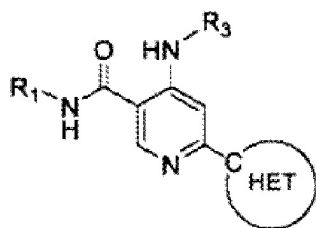
R_a представляет собой: (i) F, Cl, -OH, -CN, C1-C6 алкил, C1-C4 фторалкил, C1-C4 циклоалкил или C1-C6 гидроксиалкил; или

(ii) C3-C6 алкил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофурил-, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пиррил, пирролидонил, морфолинил, пирролидил, фенил, пиразолил, имидазолил, пиридил или пиримидинил, каждый из которых независимо замещен 0-4 заместителями, выбранными из следующих: F, -OH, -CN, NR_yR_y , C1-C3 алкил, фторированный C1-C3 алкил, -CH(фенил)₂, -O(C1-C4 алкил), -C(O)(C1-C4 алкил), -C(O)(C1-C4 деитерированный алкил), -C(O)(C3-C6 циклоалкил), -C(O)O(C1-C4 алкил), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(фенил), -C(O)(пиридил), -C(O)CH₂(C3-C6 циклоалкил), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)O(CH₃)₃, -S(O)₂(C1-C3 алкил) или -OS(O)₂(C1-C3 алкил);

R_b выбран из F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -OCH₃ или циклопропила;

R_y представляет собой водород или C1-C3 алкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-9

или ее фармацевтически приемлемую соль; в РТМ-9:

НЕТ представляет собой гетероарил, выбранный из оксазолила, пиразолила, имидазо [1,2-b] пиридазин-3-ила или пиразоло [1,5-a] пиримидин-3-ила, причем гетероарил присоединен к пиридилу соединения через атом углерода в кольце гетероарила, причем гетероарил замещен 0-2 R_b ;

каждый R_b независимо выбран из водорода, дейтерия, F, Cl, -CN, -NH₂, C1-C3 алкила, C1-2 фторалкила, C1-C3 алкокси, C3-C6 циклоалкила, -NH(C1-C3 алкила), -NH(C1-C4 гидроксиалкила), цианофенила, пиридила или гидроксипирролидила;

R_1 представляет собой: (i) C3-C6 алкил, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -NHC(O)(C1-C3 алкила), -S(O)₂(C1-C3 алкила) или C1-C3 фторалкокси;

(ii) $-(CR_yR_y)_{1-3}R_x$ или $-(CH_2)_{1-3}C(O)R_x$, где R_x представляет собой фенил, оксетанил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперидинил, имидазолил, пиридил, тиенил или C4-6 циклоалкил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C1-C3 алкила, C1-2 алкокси или -S(O)₂NH₂;

(iii) C4-6 циклоалкил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C3 алкокси, $-(CH_2)_{1-3}O(C1-C3 алкила)$, -C(O)NH(C1-C4 алкила), -C(O)NH(C3-C6 циклоалкила), -N(C1-C3 алкила)₂, -NHC(O)(C1-C3 алкила), -NHC(O)O(C1-C3-алкила) или -NHC(O)(C1-C4-гидроксиалкила);

(iv) тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил, каждый из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из C1-C4 гидроксиалкила, -S(O)₂(C1-C3 алкила), -CH₂C(O)NH (C1-C3 алкила), -CH₂C(O)NH(C1-C6 гидроксиалкила), -CH₂C(O)NH(C1-C6 фторалкила) или -CH₂C(O)NH(C1-C6 гидроксил-фторалкила); или

(v) 1-окса-7-аза спиро [3,5] нонил;

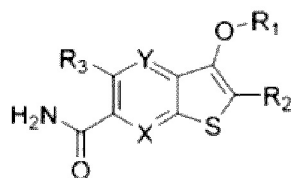
R_y независимо представляет собой водород, дейтерий, F или -OH; и R₃ представляет собой: (i) C2-5 алкил, C2-5 фторалкил, C2-5 гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₃R_z или -CH(CH₂OH) CH₂R_z, где R_z представляет собой C4-6 циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил или фенил, каждый из которых замещен 0-1 заместителем, независимо выбранным из -OH или метила;

(ii) C3-C6 циклоалкил, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, C1-C3 алкила, C1-C3 фторалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 алкокси, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C1-C3 алкила) или -C(O)NH(C1-C3 фторалкила);

(iii) оксетанил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил, тиазолил, бицикло [1.1.1] пентил, бицикло [2.2.1] гептил или 4,5, 6,7-тетрагидропиразоло [1,5-а] пиразинил, каждый из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, -OH, C1-C4 алкила, C1-C3 гидроксиалкила, C1-C4 фторалкила, -CH₂(C3-C6 циклоалкила), -(CH₂)₁₋₃(C1-C3 алкила), -C(O)(C1-C3 фторалкила), -S(O)₂(C1-C3 алкила), C3-C6 циклоалкила, C3-C6 фторциклоалкила, оксетанила, тетрагидрофурила, тетрагидропиранила, пиримидинила, фторпиримидинила или метоксипиримидинила; или

(iv) фенил, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C1-C3 алкила) или -C(O)NH (C1-C3 фторалкила); или

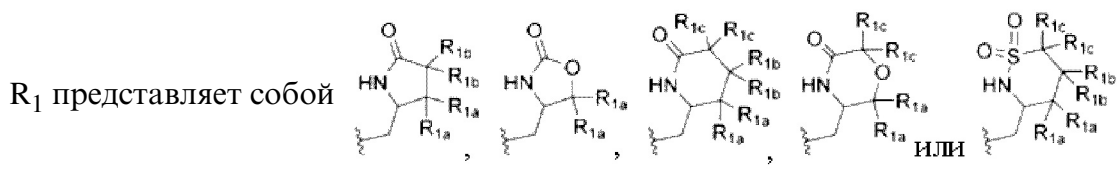
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-10

или ее фармацевтически приемлемую соль, либо пролекарство; причем в РТМ-10: X представляет собой CR₄ или N;

Y представляет собой CR₅ или N; при условии что только один из X и Y представляет собой N;



каждый R_{1a}, R_{1b} и R_{1c} независимо представляет собой водород, дейтерий, -OH, F, C1-C3 алкил, C1-C3 фторалкил, C1-C3 алкокси, C1-C3 фторалкокси или C3-C6 циклоалкил; или два R_{1a} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,

могут образовывать 3-4-членное спиро-циклоалкильное кольцо; или

R_{1a} и R_{1b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

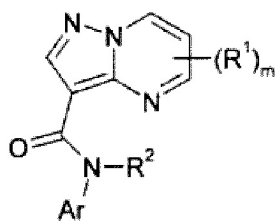
R_{1a} и R_{1c} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

R_2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, C1-C3 алкил или C3-C6 циклоалкил;

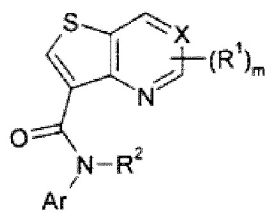
R_3 представляет собой C1-C4 алкокси, C1-C4 фторалкил или C3-C6 циклоалкил;

каждый R_4 и R_5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C1-C4 алкил, C1-C4 фторалкил или C3-C6 циклоалкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-11



PTM-11'

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-11, РТМ-11':

X представляет собой N или CH;

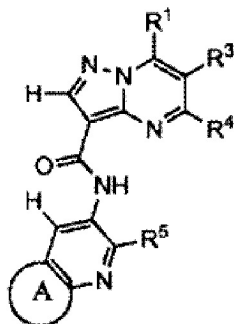
m равно 1 или 2;

Ar представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

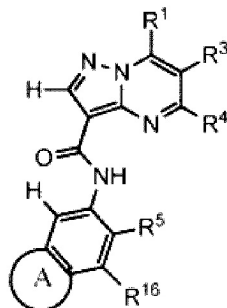
R_1 представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, гидроксил, гидроксил-C1-C6 алкил, C1-C6 алкил-амино, амино-C1-C6 алкил, амино-C1-C6 алкиламино, гидроксил-C1-C6-алкил амино, C3-C6-циклоалкиламино, амино-C3-C6-циклоалкиламино, амино-C3-C6-гетероциклоалкиламино, аминокарбонил, галоген или гидроксид-C1-C6-алкокси; и

R_2 представляет собой водород или C1-C6 алкил; или,

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-12



PTM-12'

или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-12 или РТМ-12':

R^1 представляет собой водород или галоген;

R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, C1-C3 алкил, C2-3 алкенил, C3-7 циклоалкил, C1-C3 алкил ацил, -(C0-3 алкил) C(O)NR⁶R⁷, -(C2-3 алкенил) C(O)NR⁶R⁷, -S(O)₁₋₂NR⁶R⁷, -NR⁸R⁹, -OC1-C3 алкил, 3-7-членный моноциклический насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 5-6-членный моноциклический арил; причем алкил, алкилацил или алкенил необязательно замещены галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси; и каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C3 алкилом или C1-C3 галогеноалкилом;

R_4 представляет собой водород, дейтерий, галоген, C1-C3 алкил, C2-3 алкенил, -(C0-3 алкил) C(O)R¹³, -(C2-3 алкенил) C(O)NR¹⁰R¹¹, -S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹, 3-7-членный моноциклический насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, -(C0-3 алкил) C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR⁸R⁹ или -NR⁸R⁹; причем каждый алкил, гетероциклоалкил или алкенил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси или необязательно оксозамещенным 3-7 моноциклическим насыщенным или частично насыщенным гетероциклоалкильным кольцом;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, -CN, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, C3-C10 циклоалкил, -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -O(C3-7 циклоалкил), -O(C1-C3 алкил)-3-8-членный циклоалкил, -O(C0-3 алкил)-3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, -O(C1-C3 алкил) фенил, -O(C1-C3 алкил)-5-6-членный гетероарил, 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил; причем каждый алкил или алкокси независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -OH, C3-7 циклоалкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси или 3-11-членным насыщенным или частично насыщенным гетероциклоалкилом, необязательно замещенным галогеном, необязательно замещенным -C(O)(C1-C3 алкилом) или C1-C3 алкилом; и циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C6 алкокси, -NR⁸R⁹, -C(O)C1-C3 алкил, -(C0-3 алкил) C(O)NR¹⁰R¹¹, -S(O)₁₋₂NR⁸R⁹, -OP(O)(OC1-C3 алкил)₂, C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный -OH или галогеном, 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный оксо или C1-C3 алкилом, 5-6-членным моноциклическим гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C3 алкилом или C1-C3 галогеналкилом, или необязательно замещенным галогеном, оксо, -CN, -OH, -O(C1-C3 алкилом), -S(C1-C3 алкилом), -S(O)₂(C1-C3 алкилом), -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, фенилом, C3-C10 циклоалкилом, насыщенное или частично насыщенное 3-11 членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное оксо или C1-C3 алкилом, или C1-C4 алкил, замещенный 5-6-членным моноциклическим гетероарилом, необязательно замещенным оксо, галогеном или C1-C3 алкилом;

A представляет собой 3-11-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C6 алкилом, -(C0-3 алкил)-C3-C6 циклоалкилом, -(C0-3 алкил)-3-11-членный гетероциклоалкил, -NR⁸R⁹, -NR¹²C(O)R¹³, -NR¹²S(O)₁₋₂R¹³, -C(O)

(C1-C3 алкил), $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OR^{13}$, $-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$ или $-(C0-3 \text{ алкил})-OP(O)(OC1-C3 \text{ алкил})_2$; каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^{13}$, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, $-C(O)(C1-C3 \text{ алкилом})$, $-S(C1-C3\text{-алкилом})$, или замещенный C1-C3-алкил, необязательно замещен $-OH$, галогеном, C1-C3-галогеналкилом, C1-C3-алкокси, C1-C3-галогеналкокси или 3-8-членным гетероциклоалкилом;

когда А представляет собой 5-членный азациклоалкил, гетероатом азота является замещенным;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, дейтерий, C1-C3 алкил или C3-C6 циклоалкил, в каждом случае; причем каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-CN$, $-OH$, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси;

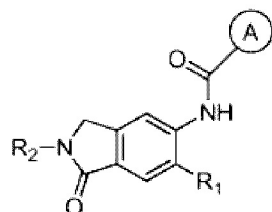
каждый R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, $-(C0-3 \text{ алкил})$ -фенил, 3-11-членный насыщенный гетероциклоалкил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-S(O)_{1-2}R^{13}$ или $-C(O)NR^6NR^7$, в каждом случае; или R^{11} и R^{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный гетероциклоалкил; причем каждый алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-CN$, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, $-OR^{13}$, $-NR^6NR^7$ или 5-8-членным гетероарилом;

R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, в каждом случае; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-CN$, $-OH$, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси; и

R^{13} независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C10 циклоалкил или 3-11-членный насыщенный гетероциклоалкил, в каждом случае; причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-CN$, $-OH$, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, $-OR^{12}$ или $-NR^6NR^7$;

R^{16} представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$ или C1-C3 алкил, необязательно замещенный $-NH_2$, галогеном или $-CN$; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



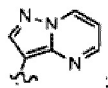
РТМ-13

или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-13: R_1 представляет собой C1-C6 алкокси, оксетанил, $-NR_xR_y$ или 6-членный гетероарил,

необязательно замещенный R_z ;

R_2 представляет собой водород, дейтерий, оксо, -CN, -ОН, C1-C6 алкил, -(C0-3 алкил)-C3-C6 циклоалкил, -(C0-3 алкил)-3-11-членный гетероциклоалкил, $-NR_aR_b$, $-NR_eC(O)R_f$, $-NR_eS(O)_{1-2}R_f$, $-C(O)(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)NR_cR_d$, $-C(O)OR_f$, $-S(O)_{1-2}R_cR_d$, $-(C0-3 \text{ алкил})-OP(O)(OC1-C3 \text{ алкил})_2$; каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, $-OR_f$, C1-C3 галогеналкокси, $-C(O)(C1-C3 \text{ алкилом})$, $-S(C1-C3 \text{ алкилом})$, или C1-C3-алкил, необязательно замещен -ОН, галогеном, C1-C3-галогеналкилом, C1-C3-алкокси, C1-C3-галогеналкокси или 3-8-членным гетероциклоалкилом;

кольцо А представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, 6-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил и 9-членный бициклический гетероарил, содержащий по меньшей мере два гетероатома, выбранные из N, O или S; кольцо А необязательно замещено R_m при условии, что кольцо А не содержит необязательно замещенный 9-членный бициклический гетероарил следующей структуры:



каждый R_a , R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, -(C0-3 алкил)-фенил, 3-11-членный насыщенный гетероциклоалкил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, $-C(O)R_f$, $-C(O)NR_gR_h$, $-C(O)OR_f$ или $-S(O)_{1-2}R_f$, или R_c и R_d вместе с присоединенными к ним атомами образуют 5-8-членный гетероциклоалкил; каждый алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклоалкил или гетероарил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, $-OR_f$, C1-C3 галогеналкокси, $-NR_gR_h$ или 5-6-членным моноциклическим гетероарилом;

R_f представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -ОН, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси;

R_f представляет собой водород, дейтерий, C1-6 алкил, C3-C10 циклоалкил или 3-11-членный насыщенный гетероциклоалкил; каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -ОН, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси, $-OR_e$ или $-NR_gR_h$;

каждый R_g и R_h независимо выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила или C3-C6 циклоалкила; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -ОН, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси;

R_m выбран из галогена, оксо, -CN, $-OR_v$, $-S(O)_{1-2}R_v$, -ОН, C1-C6 алкокси, $-NR_nR_p$, $-C(O)(C1-C3 \text{ алкила})$, $-(C0-3 \text{ алкил})C(O)NR_tR_s$, $-S(O)_{1-2}NR_nR_p$, $-OP(O)(OC1-C3 \text{ алкила})$, C3-C10 циклоалкила, необязательно замещенного -ОН или галогеном, насыщенного или частично насыщенного 3-11-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного галогеном, оксо, -CN, -ОН, C1-C4 алкокси, $-NR_nR_p$, или C1-C4 алкила, необязательно замещенного галогеном или -ОН, C1-C4 алкила, замещенного 3-11-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклоалкила, замещенного 5-6-членного

моноциклического гетероарила, необязательно замещенного галогеном, оксо, -CN, -OH, -O(C1-C3 алкил), -S(C1-C3 алкилом), -S(O)₂(C1-C3 алкилом), -NR_nR_p, -C(O)NR_nR_p, фенилом, C3-C10 циклоалкила, необязательно замещенного оксо, C1-C3 алкилом или необязательно замещенного оксо, галогеном или C1-C3 алкилом;

каждый R_n, R_p, R_r и R_s независимо выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила, -(C0-3 алкил)-фенила, 3-11-членного насыщенного гетероциклоалкила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, -C(O)R_v, -C(O)OR_v, -C(O))NR_tR_u или -S(O)₁₋₂R_v; или R_r и R_s вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют

гетероциклоалкил; каждый алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклоалкил или гетероарил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, -OR_v, -NR_tR_u или 5-6-членным моноциклическим гетероарилом;

каждый R_t и R_u независимо выбран из водорода, дейтерия, C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, оксо, -CN, -OH, C1-C3 алкила, C1-C3 галогеналкила, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси;

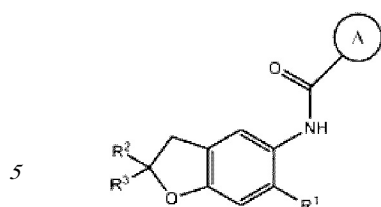
R^v представляет собой водород, дейтерий, C1-C3 алкил, C3-C10 циклоалкил или 3-11-членный насыщенный гетероциклоалкил; каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, -OR_w или -NR_tR_u;

R_w выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила и C3-C6 циклоалкила; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, -OH, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси;

каждый R_x и R_y независимо выбран из C1-C6 алкила; или R_x и R_y вместе с присоединенными к ним атомами образуют 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный R_z;

R_z представляет собой галоген, оксо, -CN, -S(O)₁₋₂R_v, -OH, C1-C6 алкокси, -NR_nR_p, -C(O)(C1-C3 алкил), -(C0-3 алкил) C(O)NR_rR_s, -S(O)₁₋₂NR_nR_p, -OP(O)(OC1-C3 алкил)₂, C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный -OH или галогеном, 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный оксо или C1-C3 алкилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C4 алкилом, -NR_nR_p, или C1-C4 алкил, необязательно замещенный галогеном или -OH, или C1-C4 алкил, замещенный 3-11-членным насыщенным или частично насыщенным гетероциклоалкилом, замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CN, -OH, -O(C1-C3 алкилом), -S(C1-C3 алкилом), -S(O)₂(C1-C3 алкилом), -NR_nR_p, -C(O)NR_nR_p, фенилом, C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный оксо, C1-C3 алкилом или необязательно замещенный оксо, галогеном или C1-C3 алкилом; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-14

или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-14:

10 R^1 представляет собой C1-C6 алкокси, оксетанил, $-NR^aR^b$ или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный R^c ;

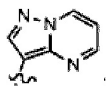
R^2 представляет собой метил, гидроксиметил или 2-гидроксипропил-2-ил;

R^3 представляет собой метил; или

15 R^2 и R^3 вместе с присоединенным атомом углерода образуют 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный C1-C3 алкилом;

кольцо A представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, 6-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил и 9-членный бициклический гетероарил, содержащий по меньшей мере два гетероатома, выбранные из N, O или S;

20 кольцо A необязательно замещено R^d , при условии, что кольцо A не содержит необязательно замещенный 9-членный бициклический гетероарил следующей структуры:



каждый R^a и R^b независимо представляет собой C1-C6 алкил; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный R^c ;

30 R^c выбран из галогена, оксо, $-CN$, $-S(O)_{1-2}R_n$, $-OH$, C1-C6 алкокси, $-NR_eR_f$, $C(O)(C1-C3 \text{ алкил})$, $-(C0-3 \text{ алкил})C(O)NR_gR_f$, $-S(O)_{1-2}NR_eR_f$, $-OP(O)(OC1-C3 \text{ алкил})_2$, C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный $-OH$ или галогеном, 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный оксо или C1-C3 алкилом; 5-6-членный моноциклический гетероарил, замещенный кислородом, 35 галогеном, $-CN$, $-OH$, C1-C4 алкокси, $-NR^eR^f$, или C1-C4 алкил, необязательно замещенный галогеном или $-OH$; 3-11 насыщенный или частично насыщенный 3-11-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-CN$, $-OH$, $-O(C1-C3 \text{ алкилом})$, $-S(C1-C3 \text{ алкилом})$, $-S(O)_2(C1-C3 \text{ алкилом})$, $-NR^eR^f$, $-C(O)NR^eR^f$, фенил, 40 C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный оксо, C1-C3 алкилом, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный оксо, галогеном, C1-C3 алкилом;

R^d представляет собой галоген, оксо, $-CN$, $-OR^n$, $-S(O)_2R^n$, $-OH$, C1-C6 алкокси, $-NR^eR^f$,

45 $C(O)(C1-C3 \text{ алкил})$, $-(C0-3 \text{ алкил})C(O)NR^gR^f$, $-S(O)_{1-2}NR^eR^f$, $-OP(O)(OC1-C3 \text{ алкил})_2$, C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный $-OH$ или галогеном, 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный оксо или C1-C3 алкилом; 5-6-членный моноциклический гетероарил, замещенный оксо,

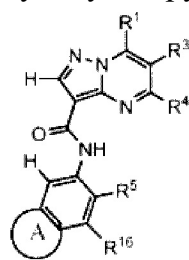
галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C1-C4 алкокси, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, или C1-C4 алкил, необязательно замещенный галогеном или $-\text{OH}$; 3-11 насыщенный или частично насыщенный 3-11-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ (C1-C3 алкилом), $-\text{S}(\text{C1-C3 алкилом})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C1-C3 алкилом})$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, фенил, C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный оксо или C1-C3 алкилом, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный оксо, галогеном или C1-C3 алкилом;

каждый R^e , R^f , R^g и R^h независимо выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила, $-(\text{C0-3 алкил})$ -фенила, 3-11-членного насыщенного гетероциклоалкила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^n$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^m$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^n$, или R^g и R^h вместе с присоединенными к ним атомами образуют 5-8-членный гетероциклоалкил; каждый алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклоалкил или гетероарил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-\text{CN}$, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, $-\text{OR}^n$, $-\text{NR}^k\text{R}^m$ или 5-6-членным моноциклическим гетероарилом;

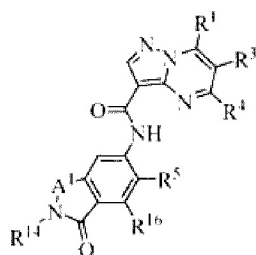
каждый R^k и R^m независимо выбран из водорода, дейтерия, C1-C3 алкила или C3-C6 циклоалкила; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси;

R^n выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила, C3-C10 циклоалкила или 3-11 насыщенного гетероциклоалкила; каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, галогенированным C1-C3 алкокси, $-\text{OR}^p$ или $-\text{NR}^g\text{R}^h$;

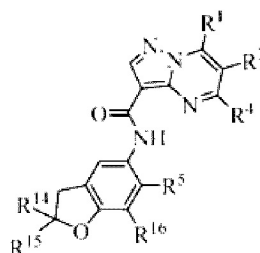
R^p выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила или C3-C6 циклоалкила; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, оксо, $-\text{CN}$, OH , C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



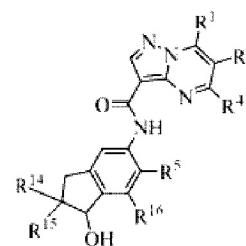
PTM-15



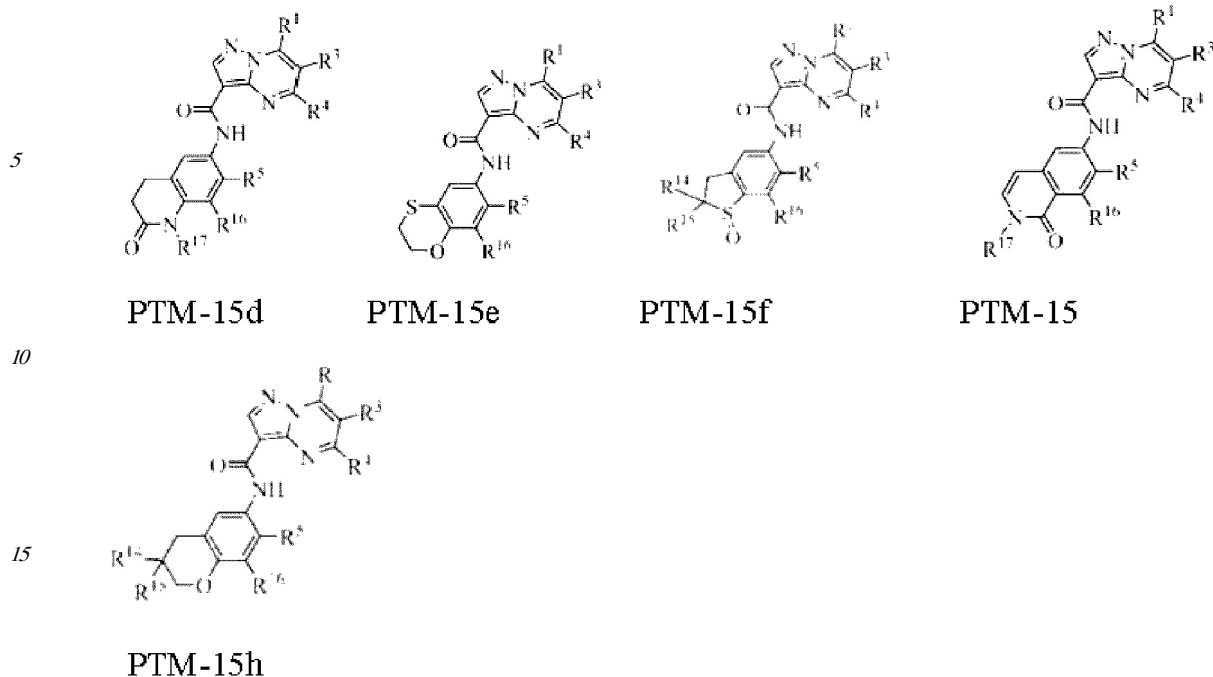
PTM-15a



PTM-15b



PTM-15



или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-15, PTM-15a, PTM-15b, PTM-15c, PTM-15d, PTM-15e, PTM-15f, PTM-15g или PTM-15h

A^1 представляет собой CH_2 или NH ;

R^1 представляет собой водород или галоген;

R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, CN , OH , $C1-C3$ алкил, $C2-3$ алкенил, $C3-7$ циклоалкил, $C1-C3$ алкил ацил, $-(C0-3 \text{ алкил}) C(O)NR^6R^7$, $-(C2-3\text{-алкенил}) C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_{1-2}NR^6R^7$, $-NR^8R^9$, $-OC1-C3$ алкил, $3-7$ -членный моноциклический насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, $5-6$ -членный моноциклический гетероарильный цикл или $5-6$ -членный моноциклический арил; каждый алкил, алкилацил или алкенил независимо необязательно замещен заместителями, выбранными из галогена, оксо, CN , OH , $C1-C3$ алкокси или $C1-C3$ галогеналкокси; и каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил независимо необязательно замещен заместителями, выбранными из галогена, оксо, CN , OH , $C1-C3$ алкила или $C1-C3$ галогеналкила;

R^4 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $C1-C3$ алкил, $C2-3$ алкенил, $-(C0-3 \text{ алкил}) C(O)R^{13}$, $-(C2-3 \text{ алкенил}) C(O)NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$, $3-7$ -членный моноциклический насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, $-C(O)NR^8R^9$ или $-NR^8R^9$, каждый алкил, алкенил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен заместителями, выбранными из галогена, оксо, CN , OH , $C1-C3$ -алкокси, $C1-C3$ -галогеналкокси, или необязательно оксозамещенный $3-7$ -членный моноциклический насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, $-CN$, $C1-C6$ алкил, $C1-C6$ алкокси, $C3-C10$ циклоалкил, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-O(C3-7 \text{ циклоалкил})$, $-O(C1-C3 \text{ алкил})$ - $3-8$ -членный циклоалкил, $-O(C0-3 \text{ алкил})$ - $3-8$ -членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, $-O(C1-C3 \text{ алкил})$ -фенил, $-O(C1-C3 \text{ алкил})$ - $5-6$ -членное гетероарильное кольцо, $3-11$ -членное насыщенное или частично насыщенное гетероциклоалкильное

или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, каждый алкил и алкокси независимо необязательно замещен заместителями, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, или 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный следующими заместителями: (i) -C(O)(C1-C3 алкилом), необязательно замещенным галогеном, (ii) C1-C3 алкилом, необязательно замещенным галогеном, и циклоалкилом, гетероциклоалкилом, фенил или гетероарил, необязательно замещенный следующими группами: галоген, оксо, CN, OH, C1-C6 алкокси, -NR⁸R⁹, -C(O)(C1-C3 алкил), -(C0-3 алкил) C(O)NR¹⁰R¹¹, -S(O)₁₋₂NR⁸R⁹, -OP(O)(OC1-C3 алкил)₂, C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный OH или галогеном, 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный оксо или C1-C3 алкилом, 5-6- моноциклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном, оксо, CN, OH, C1-C3 алкилом или C1-C3 галогеналкилом, или C1-C4 алкил, необязательно замещенный следующими группами: галоген, оксо, CN, OH, -OC1-C3 алкил, -SC1-C3 алкил, -SO₂C1-C3 алкил, -NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, фенил, C3-C10 циклоалкил, 3-11-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный оксо или C1-C3 алкилом, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный оксо, галогеном или C1-C3 алкилом;

А представляет собой 3-11-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный следующими заместителями: галогеном, оксо, CN, OH, C1-C6 алкилом, -(C0-3 алкил)-C3-C6 циклоалкилом, -(C0-3 алкил)-3-11-членным гетероциклоалкилом, -NR⁸R⁹, -NR¹²C(O)R¹³, -NR¹²S(O)₁₋₂R¹³, -C(O)(C1-C3 алкилом), -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)OR¹³, -S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹ или -(C0-3 алкил)-OP(O)(OC1-C3 алкилом)₂, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен следующими заместителями: галогеном, оксо, CN, OR¹³, C1-C3 галогеналкокси, -C(O)(C1-C3 алкилом), -SC1-C3 алкилом, или C1-C3 алкил, необязательно замещенный следующими заместителями: OH, галогеном, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси или 3-8-членным гетероциклоалкилом, и причем, когда А представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, атом азота является замещенным;

R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород, дейтерий, C1-C3 алкил или C3-C6 циклоалкил, в каждом случае; причем каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен следующими заместителями: галогеном, оксо, -CN, -OH, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси;

R⁸, R⁹, R¹⁰ или R¹¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, -(C0-3 алкил)-фенил, 3-11-членный насыщенный гетероциклоалкил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR⁶R⁷ или -S(O)₁₋₂R¹³, в каждом случае; или R¹⁰ и R¹¹ вместе образуют 5-8-членный гетероциклоалкил, причем алкильное, циклоалкильное, фенильное, гетероциклоалкильное или гетероарильное кольцо каждое независимо необязательно замещено следующими заместителями: галогеном, оксо, CN, C1-C3 алкилом, C1-C3-галогеналкилом, C1-C3-алкокси, C1-C3-галогеналкокси, -OR¹³, -NR⁶R⁷ или 5-6-членным моноциклическим гетероарилом;

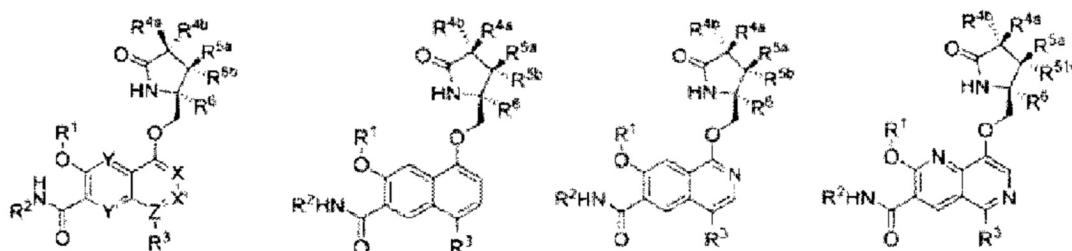
R¹² независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C6

циклоалкил, в каждом случае; каждый алкил или циклоалкил независимо необязательно замещен следующими заместителями: галогеном, оксо, -CN, -ОН, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси или C1-C3 галогеналкокси;

R^{13} независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C10 циклоалкил или 3-11-членный насыщенный гетероциклоалкил, в каждом случае; причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо необязательно замещен следующими заместителями: галогеном, оксо, -CN, -ОН, C1-C3 алкилом, C1-C3 галогеналкилом, C1-C3 алкокси, C1-C3 галогеналкокси, $-OR^{12}$ или $-NR^6NR^7$; и

R^{16} представляет собой водород, дейтерий, галоген, CN или C1-C3 алкил, необязательно замещенный $-NH_2$, галогеном или CN; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:

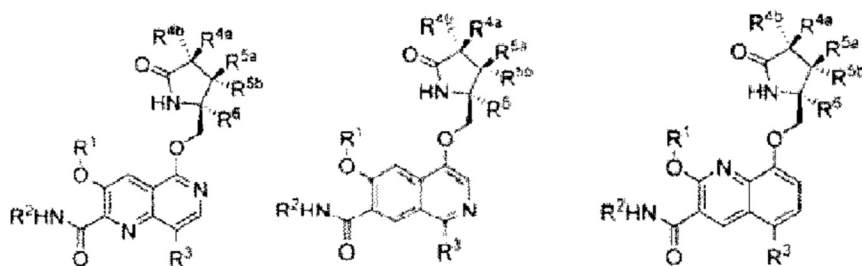


PTM-16

PTM-16a

PTM-16b

PTM-16c



PTM-16d

PTM-16e

PTM-16f

или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-16, PTM-16a, PTM-16b, PTM-16c, PTM-16d, PTM-16e или PTM-16f:

каждый X, X', Y и Y' независимо представляет собой СН или N; Z представляет собой C или N; при условии: не более 3 из X, X', Z, Y и Y' представляют собой N;

R^1 представляет собой C1-C6 алкил или $-(C1-C6 \text{ алкил})_n-(C1-C6 \text{ циклоалкил})$, причем алкил или циклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, CN, ОН или C1-C6 алкокси;

R^2 представляет собой водород, метил или необязательно замещенный циклоалкил;

R^3 представляет собой водород дейтерий, дейтерий, галоген, нитрил, $-(CH_2)_tNR^{8a}R^{8b}$, $-(CH_2)_t(6-10\text{-членный арил})$ или $-(CH_2)_t(5-10\text{-членный гетероарил})$, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, причем арил или гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 из C1-C6 алкила, дейтерия, галогена, CN, ОН, гидроксила, C1-C6 алкила или C1-C6 алкокси, причем алкил необязательно замещен гидроксилом, галогеном, CN или C1-C3 алкокси;

каждый R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой водород, дейтерий, фтор, ОН, C1-

C3 алкокси или CH_2OR^7 , где R^7 вместе с R^1 представляют собой C1-C4 алкилен, и C1-C4 алкилен необязательно замещен галогеном или алкилом;

каждый R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C3 алкил или C1-C3 алкокси, причем алкил или алкокси необязательно замещен от 1 до 3 из дейтерия, галогена, OH или CN; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют C3-C7 циклоалкил или C3-C7 гетероциклоалкил, причем циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен от 1 до 3 из дейтерия, галогена, OH, CN или C1-C3 алкила;

R^6 представляет собой водород или C1-C3 алкил; или R^{5b} и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C3-C7 циклоалкил или C3-C7 гетероциклоалкил, причем циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен от 1 до 3 из дейтерия, галогена, OH, CN или C1-C3 алкила;

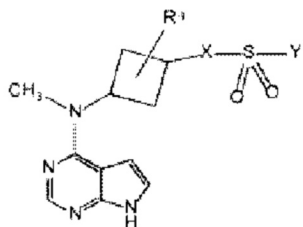
каждый R^{8a} и R^{8b} независимо представляет собой водород, дейтерий, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

R^9 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 циклоалкил, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, причем алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен C1-C6 алкилом, галогеном, CN, OH, C1-C6 алкокси или C1-C6 гидроксилем в количестве от 1 до 3;

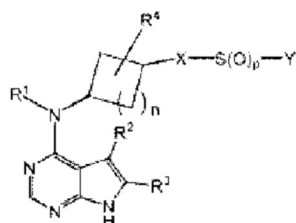
n равно 0 или 1;

t равно 0, 1, 2 или 3; или

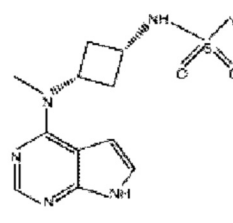
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



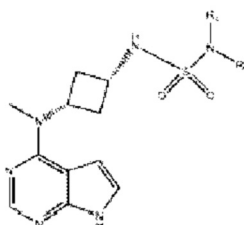
PTM-17



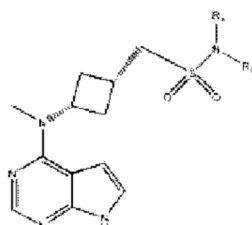
PTM-17a



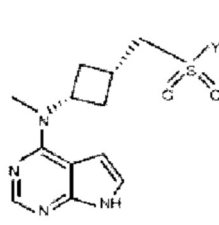
PTM-17b



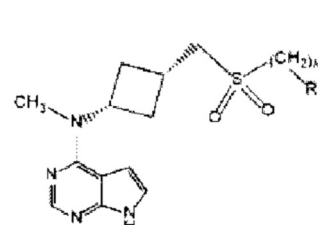
PTM-17c



PTM-17d



PTM-17e



PTM-17f

или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-17, PTM-17a, PTM-17b, PTM-17c, PTM-17d, PTM-17e или PTM-17f:

R_1 представляет собой водород или C1-C4 алкил, причем алкил дополнительно необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, метокси, амино, CF_3 или C3-C6 циклоакила;

каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, дейтерий, C1-C6 линейный или разветвленный алкил, C3-C6 циклоалкил, C1-C6 линейный или разветвленный перфторалкил, C1-C6 линейный или разветвленный алкокси, C1-C6 линейный или разветвленный перфторалкокси, галоген, циано, гидроксил, амина, карбоксил, аминокарбонил, арил, гетероарил, (арил) C1-C6 линейный или разветвленный алкил, (гетероарил) C1-C6 линейный или разветвленный алкил, (гетероциклоалкил) C1-C6 линейный или разветвленный алкил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) арил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) гетероарил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) гетероциклоалкил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкокси) карбонил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) аминокарбонил амина или (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) аминокарбонил;

R^4 выбран из водорода, дейтерия, дейтерия, C1-C6 линейного или разветвленного алкила, C1-C6 линейного или разветвленного перфторалкила, арила или алкарила;

X выбран из -NH- или -CR_aR_b-, где (a) R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, дейтерий, C1-C6 линейный или разветвленный алкил, C3-C6 циклоалкил, арил, (арил) C1-C6 линейный или разветвленный алкил, гетероарил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) гетероарил, (гетероарил) C1-C6 линейный или разветвленный алкил, (гетероцикл) C1-C6 линейный или разветвленный алкил, или (b) R_a и R_b вместе образуют цепь, содержащую -(CR_cR_d)_j-, где R_c и R_d независимо представляют собой водород, дейтерий, дейтерий, C1-C6 линейный или разветвленный алкил, арил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) арил, гетероарил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) гетероарил, галоген, CN, CF₃, гидроксил, CONH₂ или SO₂CH₃;

Y представляет собой -A-R⁵; где A представляет собой связь, -(CH₂)_k- или -(CD₂)_k-;

R⁵ представляет собой C1-C6 линейный или разветвленный алкил, C3-C6 циклоалкил, арил или -NR_aR_b-, или ненасыщенный, насыщенный или частично насыщенный 4-11-членный моноцикл или бицикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из кислорода, азота или серы; причем алкил, C3-C6 циклоалкил, арил или моноцикл или бицикл дополнительно необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, C1-C6 линейного или разветвленного алкила, CN, гидроксид, CF₃, -OR_e, -NR_eR_f, -S(O)_pR_e или C3-C6-циклоалкила; причем алкил и циклоалкил могут быть необязательно замещены одним

или более заместителями, выбранными из галогена, CN, гидроксид, CONH₂ или SO₂CH₃; где (a) R_a' и R_b' независимо представляют собой водород, дейтерий, дейтерий, C1-C6 линейный или разветвленный алкил, C3-C6 циклоалкил, арил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) арил, гетероарил или (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) гетероарил, причем алкил и циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или более R_c' или (b) R_a' и R_b' вместе образуют цепь, содержащую -(CR_cR_d)_j-, где R_c' и R_d' независимо представляют собой водород, дейтерий, дейтерий, C1-C6 линейный или разветвленный алкил, арил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) арил, гетероарил, (C1-C6 линейный или разветвленный алкил) гетероарил, галоген, CN, гидроксил, CF₃, CONH₂, -OR_e или -NR_eR_f, или -S(O)_pR_e; где R_e и R_f независимо

представляют собой водород, дейтерий, дейтерий, C1-C6 линейный или разветвленный алкил или C3-C6 циклоалкил, причем алкил и циклоалкил необязательно могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, CN, гидроксид,

CF₃ и CONH₂;

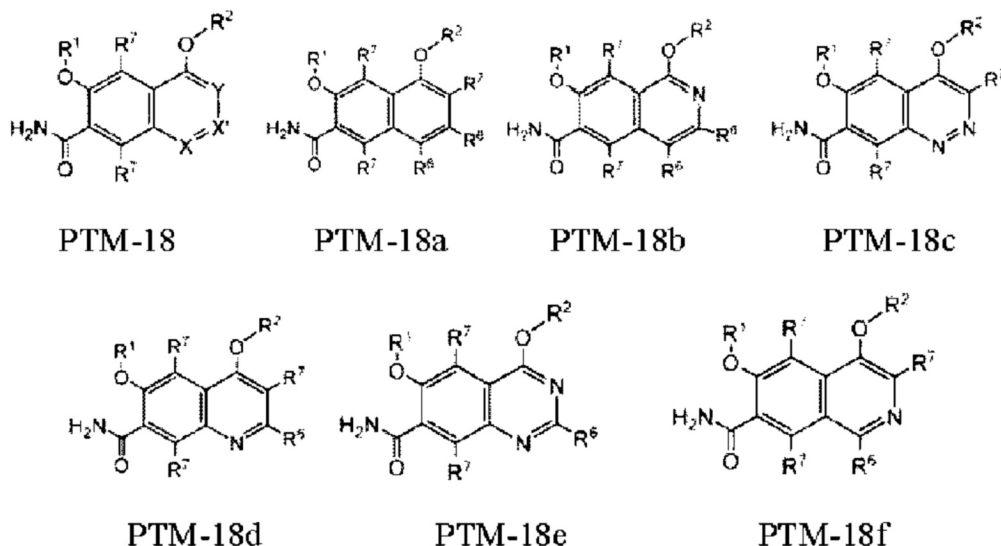
j равно 2, 3, 4 или 5;

k равно 1, 2, 3 или 4;

p равно 0, 1 или 2;

n равно 1 или 2; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-18, РТМ-18a, РТМ-18b, РТМ-18c, РТМ-18d, РТМ-18e или РТМ-18f:

каждый X и X' независимо представляет собой CR⁶, N или -N⁺O⁻;

Y независимо представляет собой N, -N⁺O⁻ или CH; при условии, что по меньшей мере один из X, X' или Y не представляет собой ни N, ни -N⁺O⁻, и не более чем один из X, X' или Y представляет собой -N⁺O⁻;

R¹ представляет собой C1-C6 алкил или 3-7-членный циклоалкил, причем алкил или циклоалкил необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, -OR⁵, -SR⁵, -NR^{11a}R^{11b}, циано, C1-C6 алкила, C3-C6-циклоалкила или C1-C6-алкокси;

R² представляет собой 3-10 членный циклоалкил, 3-10 членный гетероциклоалкил с 1-3 гетероатомами, 5-10 членный гетероарил с 1-3 гетероатомами или C6-12 арил, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещены от 1 до 5 R³, и если гетероатом гетероциклоалкила или гетероарила представляет собой N, то N необязательно замещен R⁴;

R³ независимо представляет собой дейтерий, галоген, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, C1-C6 алкокси, оксо, -SR⁵, -NR^{11a}R^{11b}, циано или -OR⁵, причем алкил, циклоалкил или алкокси необязательно и независимо замещен 1 до 5 группами, выбранными из дейтерия, галогена, -OR⁵, -SR⁵, -NR^{11a}R^{11b}, циано, C1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила или C1-C6 алкокси; или два R³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена,

дейтерия, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, циано, C1-C6 алкила или C1-C6 алкокси, причем алкил или алкокси необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, дейтерия, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$ или циано; причем если гетероатом в гетероциклоалкиле

представляет собой N, то N необязательно замещен R^4 ;

R^4 представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, $-C(O)R^{10}$ или $-S(O)_2R^8$, причем алкил необязательно замещен OH, галогеном, дейтерием, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси или циано;

R^5 представляет собой водород или C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен галогеном, дейтерием, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкотиилом, $-NR^{11a}R^{11b}$, циано, C1-C6 алкилом или C3-C6 циклоалкилом;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил или арил, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, циано, C1-C3 алкила, $-C(O)R^{10}$ или оксо;

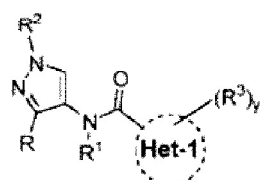
R^7 независимо представляет собой водород, дейтерий, метил, циано, OCF_3 , OMe , CF_3 или галоген;

R^8 независимо представляет собой C1-6-алкил, 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C6-10-арил или 5-10-членный гетероарил; причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OH, C1-C6 алкокси, C1-C3 алкила, необязательно замещенного $-NR^{11a}R^{11b}$ или C1-C6 алкокси, 3-6-членного циклоалкила, $-NR^{11a}R^{11b}$ или циано;

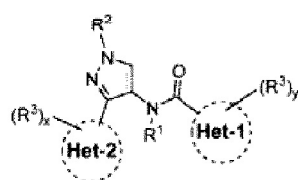
R^{10} представляет собой C1-C6-алкил, 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OH, C1-C6 алкокси, C1-C3 алкила, необязательно замещенного $-NR^{11a}R^{11b}$ или C1-C6 алкокси, 3-6-членным циклоалкилом, $-NR^{11a}R^{11b}$ или циано; и

каждый R^{11a} и R^{11b} независимо представляет собой водород, дейтерий, 3-6-членный циклоалкил или C1-C6 алкил, причем циклоалкил или алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из дейтерия, C1-C6 алкокси или циано; если алкил представляет собой C2-6 алкил, то алкил необязательно замещен дейтерием, C1-C6 алкокси, циано, галогеном или OH; или

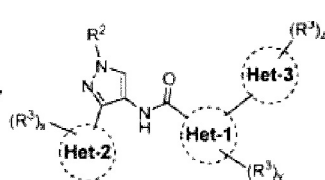
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



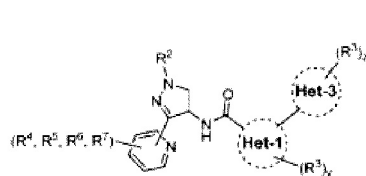
PTM-19



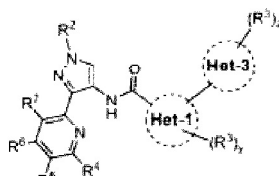
PTM-19a



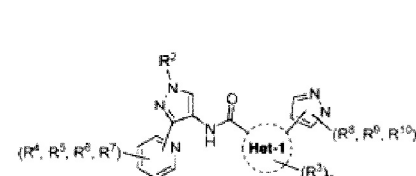
PTM-19b



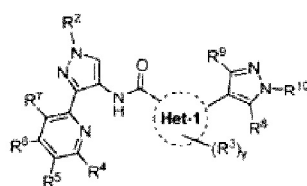
PTM-19c



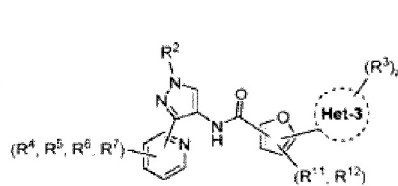
PTM-19d



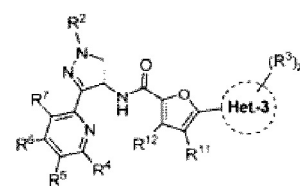
PTM-19e



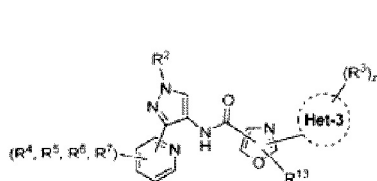
PTM-19f



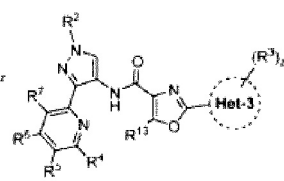
PTM-19g



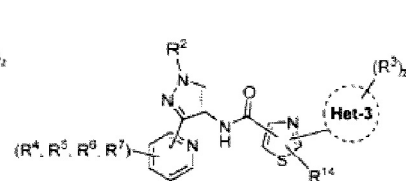
PTM-19h



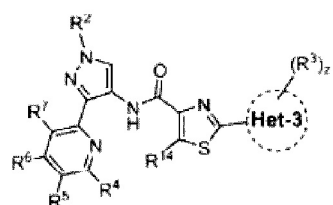
PTM-19i



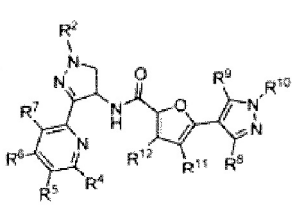
PTM-19j



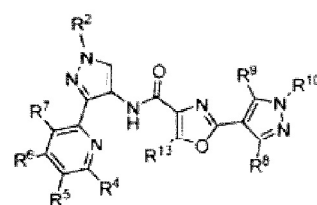
PTM-19k



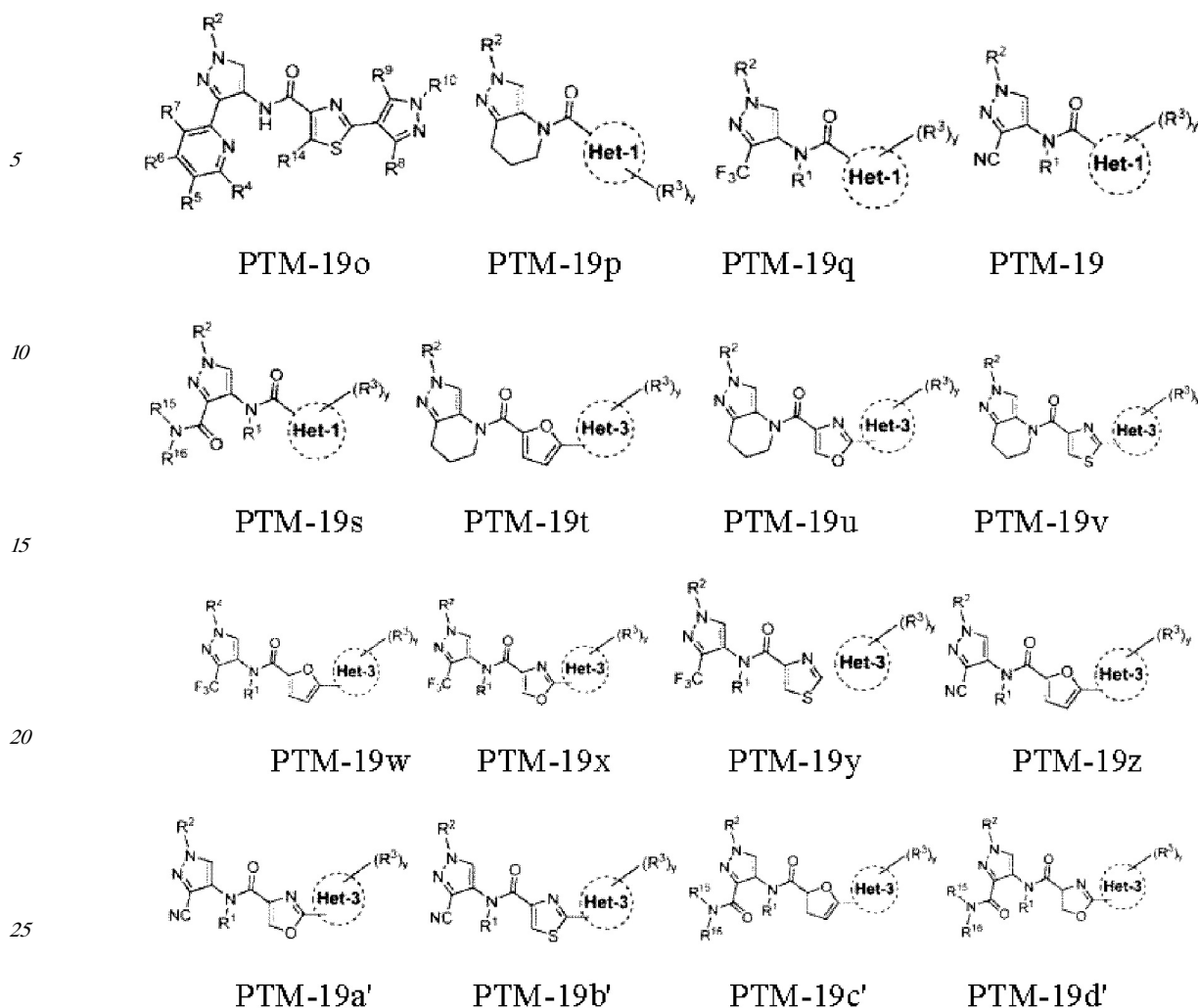
PTM-19l



PTM-19m



PTM-19n



или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-19, PTM-19a, PTM-19b, PTM-19c, PTM-19d, PTM-19e, PTM-19f, PTM-19g, PTM-19h, PTM-19i, PTM-19j, PTM-19k, PTM-19l, PTM-19m, PTM-19n, PTM-19o, PTM-19p, PTM-19q, PTM-19r, PTM-19s, PTM-19t, PTM-19u, PTM-19v, PTM-19w, PTM-19x, PTM-19y, PTM-19z, PTM-19a', PTM-19b', PTM-19c' или PTM-19d':

R представляет собой алкил, гетероалкил, гетероарил, арил, галоген, амид или CN;

R¹ представляет собой H, алкил, гетероалкил; или R и R¹ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил;

R² представляет собой H, алифатическую группу, алкил, гетероалкил, арил, амид или гетероциклоалкил;

R³ независимо представляет собой H, алкил, галоген, гетероалкил, -O-алкил, гетероциклоалкил, арил, -O-гетероциклоалкил, гидроксил, нитро, циано, карбоновую кислоту, сложный эфир, ацил, амид, amino, сульфонил, сульфонамид, алкил-S-, сульфинил, галогеналкил, алкилфосфат или алкилфосфонат;

каждый R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H, алкил, гетероалкил, алкокси, гетероциклоалкил, арил, O-гетероциклоалкил, гидроксил, галогеналкил, галоген, нитро, циано, карбоксил, сложный эфир, ацил, амид, amino, сульфонил, сульфонамид, алкил-S-, сульфинил;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой H, алкил, гетероалкил, арил, гетероциклоалкил, сульфонил, нитро, галоген, галогеналкил, сложный эфир, циано или

амино;

R^{10} представляет собой Н, алкил, гетероалкил, алкокси, сложный эфир, арил, нитро, циано, гидроксил, галогеналкил, алкилфосфат или алкилфосфонат;

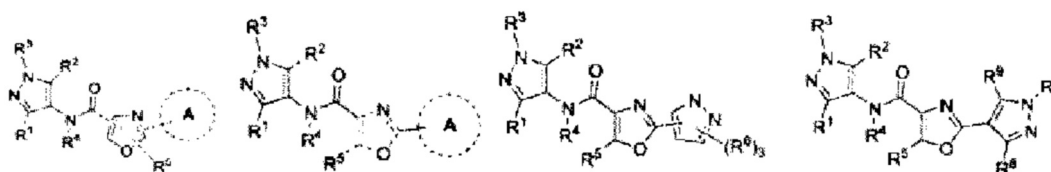
каждый R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой Н, алкил, гетероалкил, арил, гетероциклоалкил, сульфонил, нитро, галоген, галогеналкил, сложный эфир, циано или амино;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой Н, алкил, гетероалкил, арил, гетероциклоалкил или образует гетероциклоалкил вместе с атомом N, к которому они присоединены;

каждый x, y и z независимо представляет собой целые числа от 1 до 6; каждый Het-1 и Het-2 независимо представляет собой гетероарил;

Het-3 представляет собой гетероциклоалкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-20

PTM-20a

PTM-20b

PTM-20c

и/или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, причем в PTM-20, PTM-20a, PTM-20b или PTM-20c:

по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой ароматический фрагмент, а остальная часть R^1 или R^2 представляет собой Н, алкил, галогеналкил, нитро, циано, амид, амино, гидроксил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты или ацил;

R^3 представляет собой Н, алкил, гетероалкил, гетероциклоалкил, амид, ароматическую или ароматическую алифатическую группу;

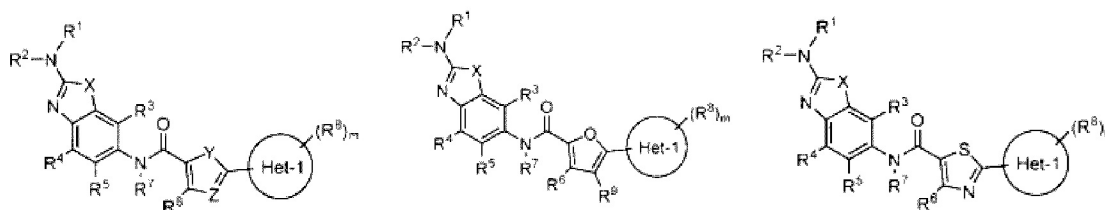
R^4 представляет собой Н, алкил, гетероалкил, или один из R^1 и R^2 образует гетероциклоалкил с R^4 и атомами, к которым они присоединены;

R^5 представляет собой Н или алкил;

R^6 , R^7 , R^8 и R^9 представляют собой Н, алкил, гетероалкил, алкокси, сложный эфир, сульфонил, галоген, ацил, амино, арил, гетероциклоалкил, нитро, циано, гидроксил, галогеналкил, алкилфосфат или алкилфосфонат; и

кольцо A представляет собой гетероциклоалкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-21

PTM-21a

PTM-21b

или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, N-оксид или пролекарство; причем РТМ представляет собой РТМ-21, РТМ-21а или РТМ-21b:

X представляет собой O или S;

Y представляет собой O или S;

5 Z представляет собой N или CR⁹;

Het-1 представляет собой гетероарил;

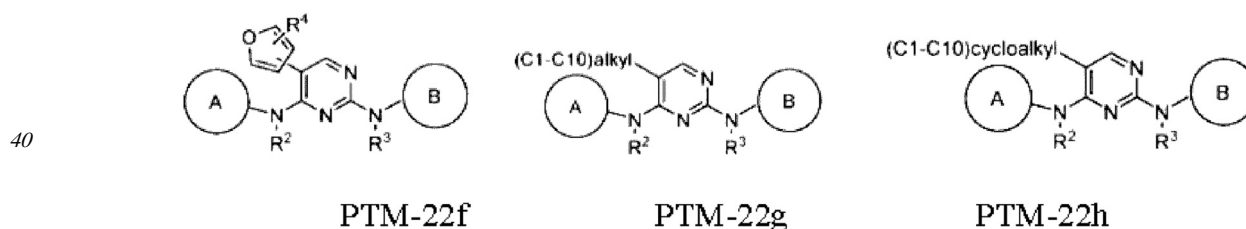
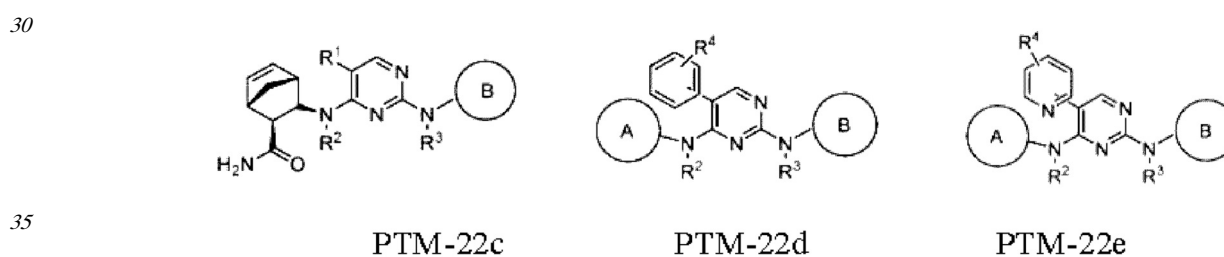
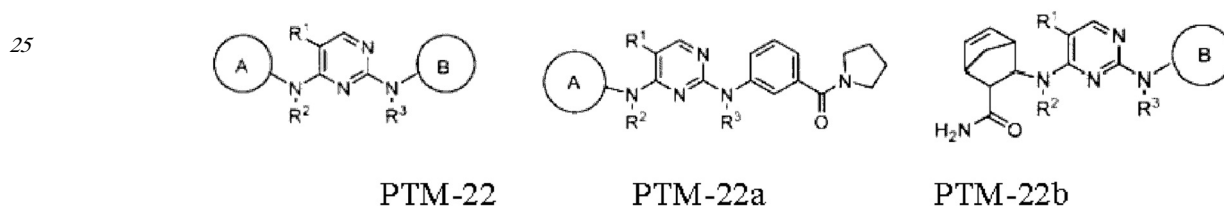
10 R¹ и R² независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклоалкил, арил или образуют гетероциклоалкил вместе с атомом азота, к которому они присоединены;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁹ независимо представляют собой H, циклоалкил, алкил, галоген, гетероалкил, -O-алкил, гетероциклоалкил, арил, -O-гетероциклоалкил, гидроксил, нитро, циано, карбоксил, сложный эфир, ацил, амид, амино, сульфонил, сульфонамид, алкил-S-, сулфинил или галогеналкил;

15 R⁷ представляет собой H, алкил, гетероалкил, гетероциклоалкил или арил;

R⁸ независимо представляет собой алкил, галоген, гетероалкил, -O-алкил, гетероциклоалкил, арил, -O-гетероциклоалкил, гидроксил, нитро, циано, карбоксил, сложный эфир, ацил, амид, амино, сульфонил, сульфонамид, алкил-S-, сулфинил или галогеналкил; и

20 m принимает значения от 0 до возможного числа замещения на Het-1; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



40 или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-22, РТМ-22а, РТМ-22b, РТМ-22с, РТМ-22d, РТМ-22е, РТМ-22g или РТМ-22h:

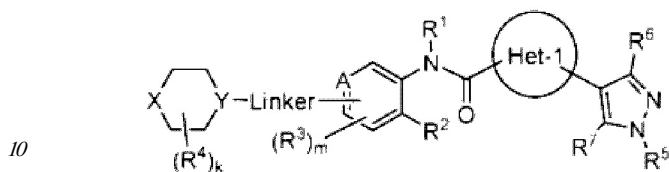
45 кольцо А представляет собой циклоалкил;

кольцо В выбрано из арила или гетероарила;

R¹ выбран из C1-10 алкила, C3-C10 циклоалкила, галогена, арила или гетероарила;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода или C1-C6 алкила;

R^4 представляет собой C1-C6 алкил, циано, галоген или водород; или
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет
следующую структуру:



РТМ-23

или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, N-оксид или пролекарство;
причем в РТМ-23:

Het-1 представляет собой гетероарил;

R^1 представляет собой водород или алкил;

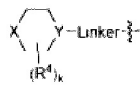
R^2 представляет собой алкокси или $-N(R^c)_2$;

R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C3 галогеналкил или галоген;
 m равно 0, 1 или 2;

R^4 представляет собой C1-C6 алкил;

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9;

A представляет собой N или CR^h ;

R^h представляет собой водород, дейтерий, R^3 или ;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, алкил, фосфоноксиалкил, фосфоноалкил
или ацил;

каждый R_6 и R_7 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или галоген;

X представляет собой O или NR^9 ;

R^9 представляет собой R^a , $C(O)C1-C6$ алкил, $C(O)N(R^c)_2$, $C(O)OR^a$;

Y представляет собой N или CH;

линкер представляет собой связь, $-(C(R^{10})_2)_n-O-$, $-C(O)-(C(R^{10})_2)_p-$ или $(C(R^{10})_2)_p-N(R^a)-$;

R^{10} представляет собой R^a или R^b ;

n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

p равно 0, 1 или 2;

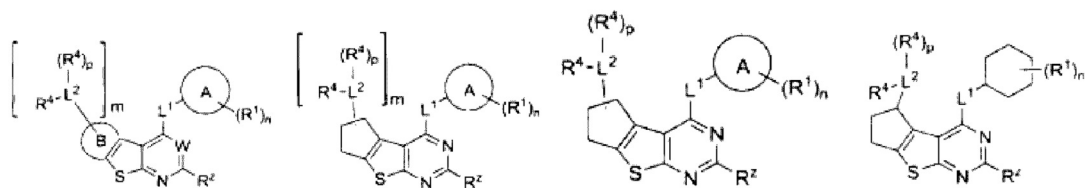
R^a представляет собой водород, дейтерий, D, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил;

R^b представляет собой гидроксил, $-CR^a$ или галоген;

R^c представляет собой R^a , или два R_c вместе с присоединенными к нему атомами
азота образуют C3-7-гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил необязательно
дополнительно включает один или два гетероатома, выбранные из N, S или O; или
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет

следующую структуру:

5



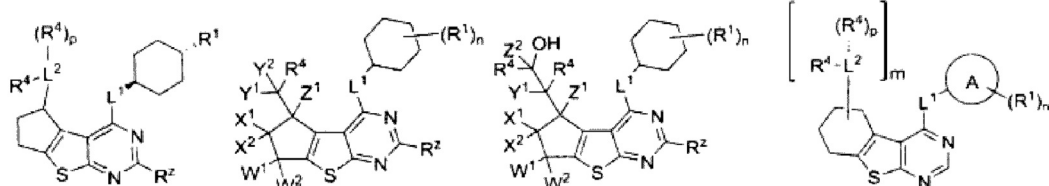
PTM-24

PTM-24a

PTM-24b

PTM-24c

10



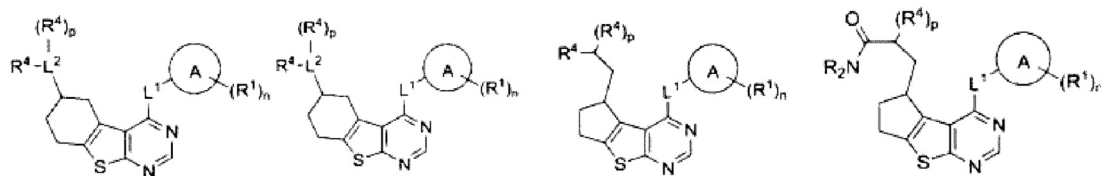
PTM-24d

PTM-24e

PTM-24f

PTM-24g

15



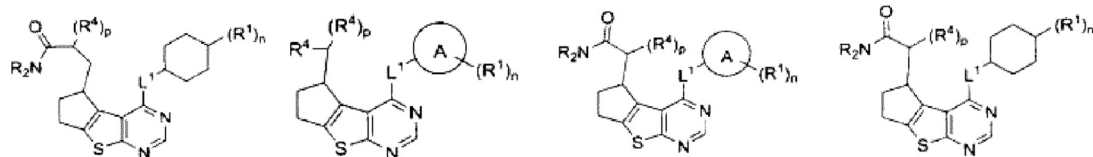
PTM-24h

PTM-24i

PTM-24j

PTM-24k

20



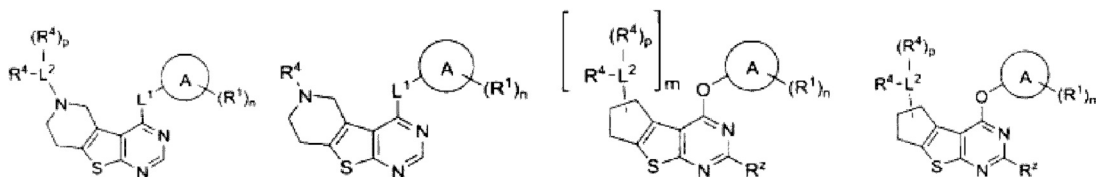
PTM-24l

PTM-24m

PTM-24n

PTM-24o

30



PTM-24p

PTM-24q

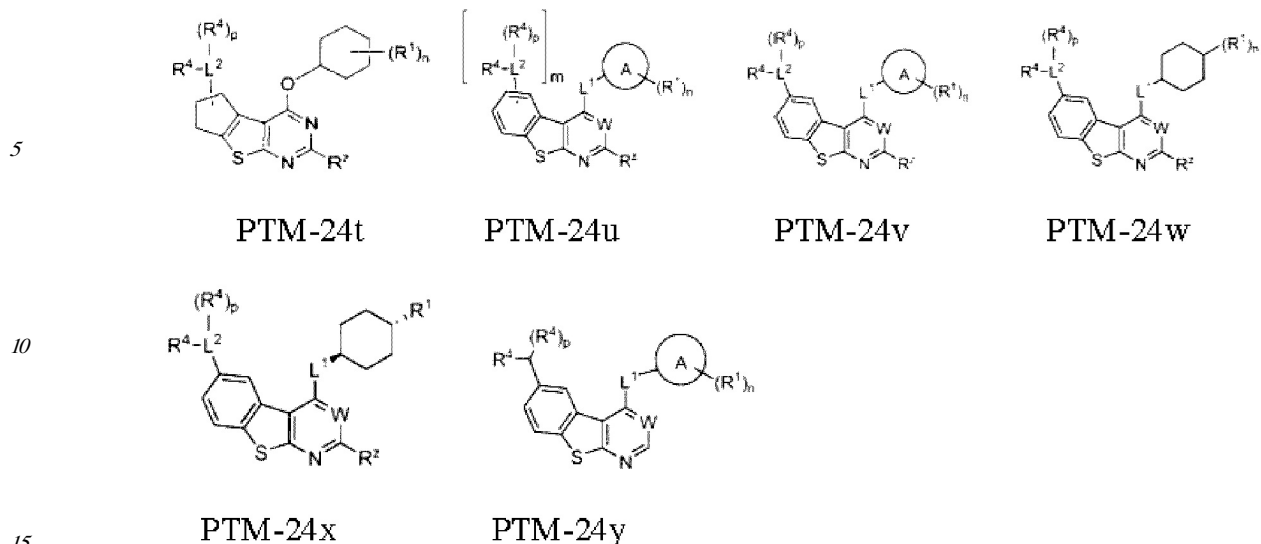
PTM-24r

PTM-24s

35

40

45

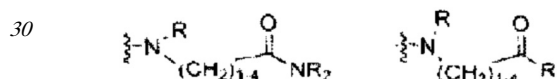


или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-24, PTM-24a, PTM-24b, PTM-24c, PTM-24d, PTM-24e, PTM-24f, PTM-24g, PTM-24h, PTM-24i, PTM-24j, PTM-24k, PTM-24l, PTM-24m, PTM-24n, PTM-24o, PTM-24p, PTM-24q, PTM-24r, PTM-24s, PTM-24t, PTM-24u, PTM-24v, PTM-24w, PTM-24x или PTM-24y:

20 кольцо А представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

п представляет собой целое число от 0 до 4;

25 R¹ независимо представляет собой -R, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -CH₂OR, -SR, -N(R)₂, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)-OR, -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, Су или -NRSO₂R; или R¹ выбран из одной из следующих формул:



или два R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный, спиро-конденсированный или мостиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый Су выбран из следующих необязательно замещенных колец: 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или выбран из следующих необязательно замещенных групп: C1-C6 алкила, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или два R вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы в

дополнение к атому азота;

кольцо В представляет собой 4-8-членное частично ненасыщенное карбоциклическое конденсированное кольцо, бензо-конденсированное кольцо или 4-7-членное частично ненасыщенное гетероциклическое конденсированное кольцо, содержащее 1-2

5 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, 5-6-членные гетероароматические конденсированные кольца с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, причем кольцо В необязательно может быть замещено одним или более, выбранным из оксо, тиокарбонила или имино;

m равно от 1 до 4;

10 p равно от 0 до 2;

W представляет собой N или $-C(R^3)-$;

R^Z представляет собой R, CN, NO_2 , галоген, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-N(R)_2$, $-NH-[Ar]$, $-N(R)C(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-OR$ или $-SO_2N(R)_2$;

15 [Ar] представляет собой необязательно замещенное фенильное или гетероароматическое кольцо;

R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, C1-C4 алифатическую группу, C1-C4 галогеналифатическую группу, $-OR$, $-C(O)R$ или $-C(O)N(R)_2$;

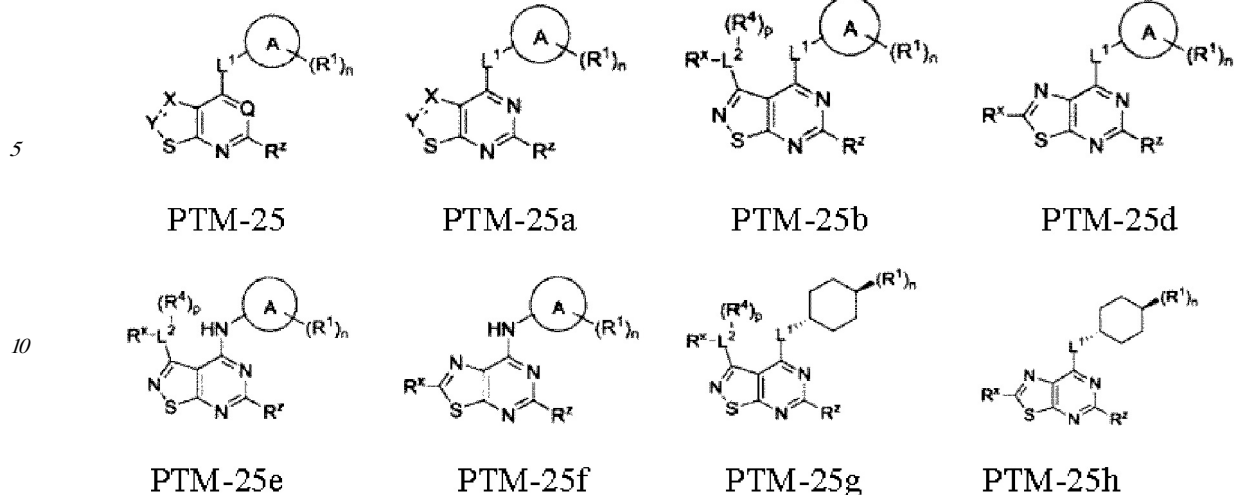
20 L^1 представляет собой связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

25 каждый L^2 независимо представляет собой связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

30 каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-NRSO_2R$ или выбран из следующих необязательно замещенных групп: C1-C6 алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные независимо из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или две группы $-L^2(R^4)_p-R^4$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный, спиро-конденсированный или мостиковый бициклический, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; или

40 в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

45



или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-25, PTM-25a, PTM-25b, PTM-25c, PTM-25d, PTM-25e, PTM-25f, PTM-25g или PTM-25h:

Q представляет собой CH, C-CN или N;

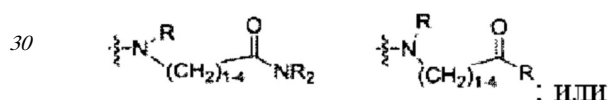
X представляет собой C-L²(R⁴)_pR⁸ и Y представляет собой N; или X представляет

собой N, и Y представляет собой CR^x;

кольцо A представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R¹ и R^{1'} независимо представляет собой -R², галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, Cu или -N(R)S(O)₂R;

или R¹ выбран из одной из следующих формул:



две R¹ группы вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный,

спиро-конденсированный или мое тиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый Cu представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикла или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алкила, фенила, 4-7-членных насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклов, содержащих 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членных гетероароматических колец, содержащих 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или два R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или

серы, в дополнение к атому азота;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алкила, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо
5 выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -S
10 (O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, -N(R)S(O)₂N(R)₂, -N(R)S(O)₂R или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алкила, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо
15 выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

R^x представляет собой водород, дейтерий, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)
OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

R^z представляет собой водород, дейтерий, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)
20 OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

[Ar] представляет собой фенильное или гетероароматическое кольцо, замещенное
m

L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь
25 C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

L^2 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь
30 C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

m представляет собой целое число 0-4;

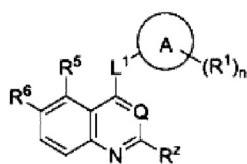
n представляет собой целое число 0-4; и

35 p представляет собой целое число 0-2; и

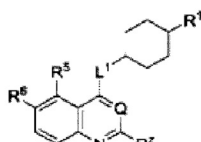
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

40

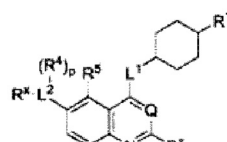
45



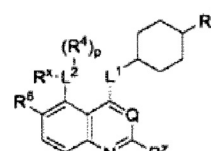
PTM-26



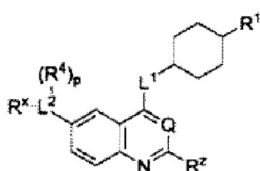
PTM-26a



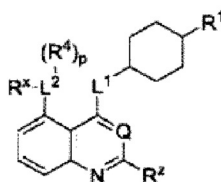
PTM-26b



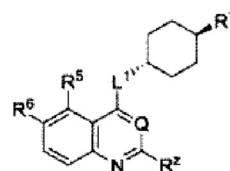
PTM-26c



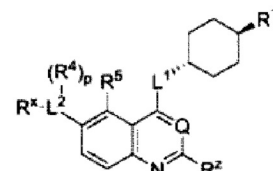
PTM-26d



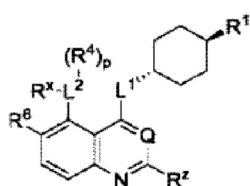
PTM-26e



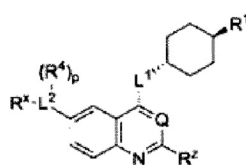
PTM-26f



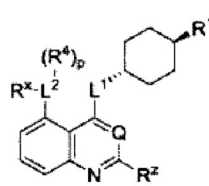
PTM-26g



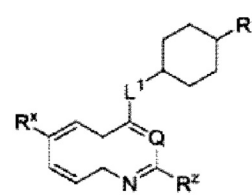
PTM-26h



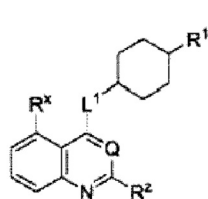
PTM-26i



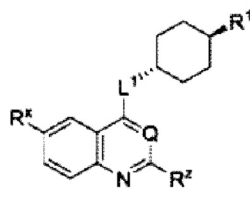
PTM-26j



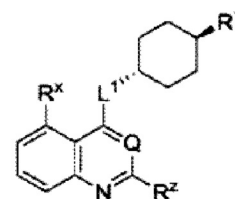
PTM-26k



PTM-26l



PTM-26m



PTM-26n

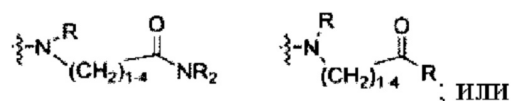
или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-26, PTM-26a, PTM-26b, PTM-26c, PTM-26d, PTM-26e, PTM-26f, PTM-26g, PTM-26h, PTM-26i, PTM-26g, PTM-26k, PTM-26l, PTM-26m или PTM-26n:

Q представляет собой CH или N;

кольцо A представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R¹ независимо представляет собой -R², галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, Су или -N(R)S(O)₂R;

или R¹ выбран из одной из следующих формул:



две R¹ группы вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный, спиро-конденсированный или мое тиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома,

независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый Су представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикла или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома,

независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алкил, фенил, 4-7-членные насыщенные или частично ненасыщенные гетероциклы, содержащие 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членные гетероароматические кольца, содержащие 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или два R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, в дополнение к атому азота;

каждый R² представляет собой необязательно замещенную группу, независимо выбранную из следующих: C1-C6 алкил, фенил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород или $-L^2(R^4)_pR^x$; или

R⁵ и R⁶ вместе с присоединенными атомами образуют 4-7-членное частично ненасыщенное гетероциклическое или ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, -N(R)S(O)₂N(R)₂, -N(R)S(O)₂R или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алифатический, фенильный, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный гетероарильный цикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

R⁷ - представляет собой водород, дейтерий, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

R^z представляет собой водород, дейтерий, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

[Ar] представляет собой необязательно замещенный фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S;

L¹ представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

L² представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь

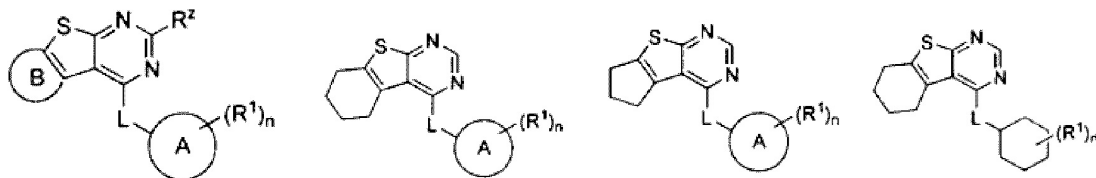
C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

m представляет собой целое число 0-4;

n представляет собой целое число 0-4; и

p представляет собой целое число 0-2; и

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

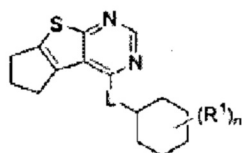


PTM-27

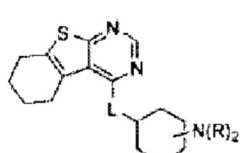
PTM-27a

PTM-27b

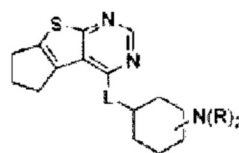
PTM-27c



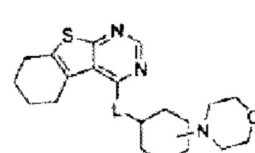
PTM-27d



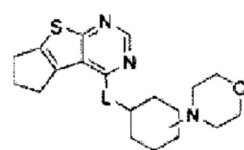
PTM-27e



PTM-27f



PTM-27g



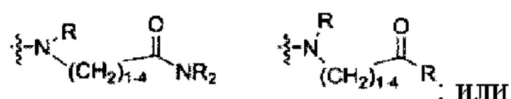
PTM-27h

или ее стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-27, РТМ-27a, РТМ-27b, РТМ-27c, РТМ-27d, РТМ-27e, РТМ-27f, РТМ-27g или РТМ-27h:

кольцо А представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R¹ независимо представляет собой -R, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R), -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, Су или -N(R)S(O)₂R;

или R¹ выбран из одной из следующих формул:



две R¹ группы вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный,

спиро-конденсированный или мое тиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый Су представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикла или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алкила, фенила, 4-7-членных насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклов, содержащих 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членных гетероароматических колец, содержащих 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или два R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, в дополнение к атому азота;

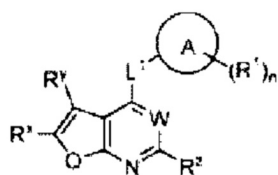
R^Z представляет собой -R, -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -OR или -S(O)₂N(R)₂;

кольцо В представляет собой 4-8-членное незамещенное частично ненасыщенное карбоциклическое конденсированное кольцо;

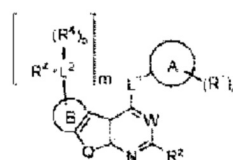
L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

n представляет собой целое число 0-4; или

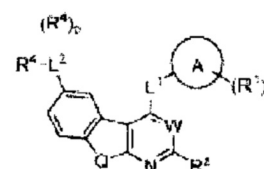
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



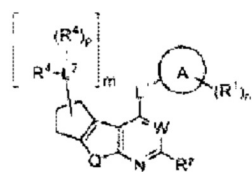
PTM-28



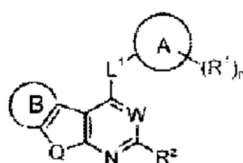
PTM-28a



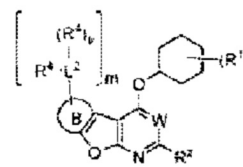
PTM-28b



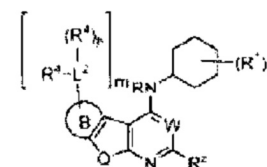
PTM-28c



PTM-28d



PTM-28e



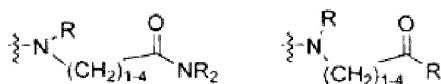
PTM-28f

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-28, PTM-28a, PTM-28b, PTM-28c, PTM-28d или PTM-28e:

кольцо А представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; n равно от 0 до 4;

R^1 независимо представляет собой -R, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -CH₂OR, -SR, -N(R)₂, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)-OR, -NRC(O)OR, -NRC

(O)N(R)₂, Су или -NRSO₂R; или R¹ выбран из одной из следующих формул:



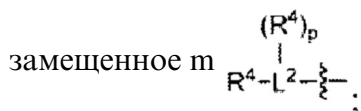
или два R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный, спиро-конденсированный или мостиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода

или серы;
каждый Су выбран из следующих необязательно замещенных колец: 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или выбран из следующих необязательно замещенных групп: C1-C6 алкила, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или два R вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы в дополнение к атому азота;

каждый R^x и R^y независимо представляет собой R, CN, NO₂, галоген, -SR, -OR, -N(R)₂, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -SOR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -NRC(O)N(R)₂ или -NRSO₂R;

R_x и R_y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо В,



кольцо В представляет собой 4-8-членное частично ненасыщенное карбоциклическое конденсированное кольцо, бензо-конденсированное кольцо или 4-7-членное частично ненасыщенное гетероциклическое конденсированное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, 5-6-членные гетероароматические конденсированные кольца, содержащие 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, причем кольцо В может быть необязательно замещено одним или более, выбранными из оксо, тиокарбонила или имино;

m представляет собой целое число от 0 до 4;

p представляет собой целое число от 0 до 2;

W представляет собой N или -C(R³)-;

R^Z представляет собой R, CN, NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -OR или -SO₂N(R)₂;

R³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, C1-C4 алифатическую группу, C1-C4 галогеналифатическую группу, -OR, -C(O)R или -C(O)N(R)₂;

L¹ представляет собой связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в

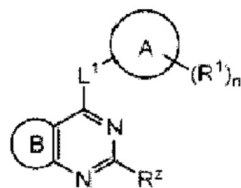
которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-NRSO_2R$ или выбран из следующих необязательно замещенных групп: C1-C6 алкил, фенил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы,

или две $-L^2(R^4)_pR^4$ группы вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный, спиро-конденсированный или мостиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-29

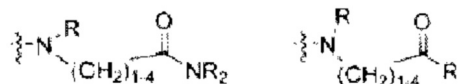
или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-29:

кольцо А представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

кольцо В представляет собой или ;

причем $\{$ представляет собой кольцевую часть, конденсированную с пиримидиновым кольцом, $\#$ представляет собой $-L^2(R^4)_p-R^X$;

R^1 и $R^{1'}$ независимо представляют собой $-R^2$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-CH_2OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)-OR$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, Su или $-NRSO_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или два R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный, спиро-конденсированный или мостиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый Су выбран из следующих необязательно замещенных колец: 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или выбран из следующих необязательно замещенных групп: C1-C6 алкил, фенил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или

два R вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, в дополнение к атому азота;

каждый R^2 представляет собой необязательно замещенную группу, независимо выбранную из следующих: C1-C6 алкил, фенил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, -N(R)S(O)₂N(R)₂, -N(R)S(O)₂R или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алифатический, фенильный, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный гетероарильный цикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

R^x представляет собой водород, дейтерий, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

R^z представляет собой водород, дейтерий, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

[Ar] представляет собой фенил, замещенный m R¹ или гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S;

L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

L^2 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь

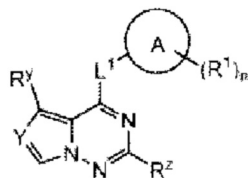
C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

m представляет собой целое число 0-4;

n представляет собой целое число 0-4; и

p представляет собой целое число 0-2; и

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

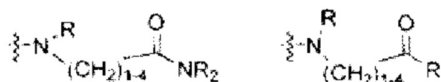


PTM-30

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-30: Y представляет собой N или CRS;

кольцо A представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

R¹ и R¹ независимо представляют собой -R², галоген, -CN, -NO₂, -OR, -CH₂OR, -SR, -N(R)₂, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)-OR, -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, Су или -NRSO₂R; или R¹ выбран из одной из следующих формул:



или два R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный конденсированный, спиро-конденсированный или мостиковый бицикл, содержащий 0-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый Су выбран из следующих необязательно замещенных колец: 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл или 4-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или выбран из следующих необязательно замещенных групп: C1-C6 алкил, фенил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или два R вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, в дополнение к атому азота;

каждый R² представляет собой необязательно замещенную группу, независимо выбранную из следующих: C1-C6 алкил, фенил, 4-7-членный насыщенный или частично

ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: C1-C6 алифатический, фенильный, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный гетероарильный цикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R^x , R^y и R^z независимо представляет собой водород, дейтерий, $-R^2$, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-N(R)_2$, $-NH[Ar]$, $-OR$ или $-S(O)_2N(R)_2$;

R^x и R^y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный частично ненасыщенный карбоцикл или частично ненасыщенный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

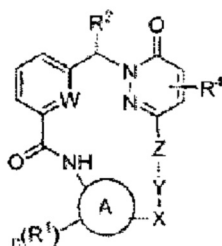
$[Ar]$ представляет собой фенил, замещенный $m R^1$, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S;

L^1 представляет собой ковалентную связь или двухвалентную углеводородную цепь C1-C6, в которой одно или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

m представляет собой целое число 0-4;

n представляет собой целое число 0-4; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-31

или ее фармацевтически приемлемую соль; в РТМ-31:

кольцо А представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; гетероароматическое кольцо необязательно замещено;

Х отсутствует или представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)N(R)-$, $-NRSO_2-$ или $-N(R)-$; или Х представляет собой $(CRR)_mO-$, $(CRR)_mS-$, $(CRR)_mSO_2-$, $(CRR)_mSO-$, $(CRR)_mC(O)-$, $(CRR)_mCO_2-$, $(CRR)_mC(O)N(R)-$, $(CRR)_mOC(O)N(R)-$, $(CRR)_mNRC(O)-$, $(CRR)_mNRC(O)N(R)-$, $(CRR)_mNRSO_2-$ или $(CRR)_mN(R)-$;

Y представляет собой необязательно замещенный C1-6 алкил;

Z отсутствует или представляет собой двухвалентный C₃₋₁₀ арил, двухвалентный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, двухвалентный 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или двухвалентный 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена; или Z представляет собой -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂- или -N(R)-;

W представляет собой CR или N;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена; или два R при одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена;

каждый R¹ независимо представляет собой -R, галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

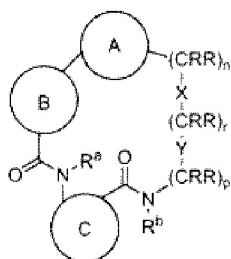
каждый R² представляет собой -R, галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

каждый R⁴ представляет собой -R, галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

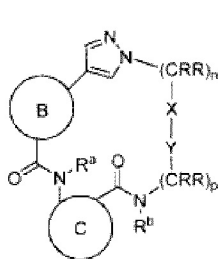
каждое m независимо равно 1 или 2; или

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; или

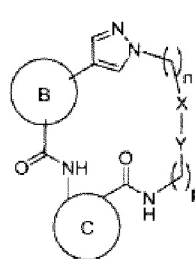
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-32



PTM-32a



PTM-32b

и/или ее фармацевтически приемлемую соль; в РТМ-32, РТМ-32а или РТМ-32b:

кольцо А представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из

азота, кислорода или серы; гетероциклическое или гетероароматическое кольцо необязательно замещено;

кольцо В представляет собой 6-членный арил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащие 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; арильное или гетероароматическое кольцо необязательно замещено;

кольцо С представляет собой 5-членный гетероциклический, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; гетероциклическое или гетероароматическое кольцо необязательно замещено;

Х отсутствует или представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{NRSO}_2-$ или $-\text{N}(\text{R})-$;

У отсутствует или представляет собой двухвалентный C3-10 арил, двухвалентный 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, двухвалентный 3-7-членный гетероциклический, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или двухвалентный 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена;

каждый R независимо представляет собой водород, C1-6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероциклический, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена; или

каждый R независимо представляет собой $-\text{OR}^c$, $-\text{SR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{SOR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{R}^c$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{R}^c$, $-\text{NRSO}_2\text{R}^c$ или $-\text{N}(\text{R})\text{R}^c$;

два R при одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероциклический, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена;

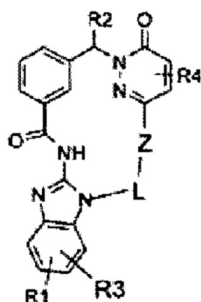
R^a представляет собой H или необязательно замещенный C1-6 алкил;

R^b представляет собой H или необязательно замещенный C1-6 алкил;

каждый R^c независимо представляет собой H или необязательно замещенный C1-6 алкил;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и g равно 0, 1 или 2; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-33

или ее фармацевтически приемлемые таутомеры, сольваты, соли и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях; причем в РТМ-33:

каждый R¹ и R³ независимо относится к H, (CH₂)_pCON(R5)₂, OA, Hal, COOH, COOA, (CH₂)_pNHCOA (CH₂)_pHet1, (CH₂)_pNR2R5 или OH;

R2 относится к H или линейному или разветвленному алкилу, содержащему 1, 2 или 3 атома C, причем один или два атома H алкила могут быть замещены OR6, NR5R6, NHCOR5, CONR5R6;

R4 обозначает Н или А;

R5 обозначает Н или линейный или разветвленный алкил, содержащий 1, 2 или 3 атома углерода;

R6 обозначает Н или линейный или разветвленный алкил, содержащий 1, 2 или 3 атома углерода;

Z отсутствует или представляет собой двухвалентный Ag или двухвалентный Hg;

L относится к $(\text{CH}_2)_n$, причем одна или две группы CH_2 могут быть заменены на O или $\text{CH}=\text{CH}-$, и/или один или два атома H могут быть замещены на OR2, NR2R5 или Het1;

двухвалентный Ag относится к 1,2-, 1,3- или 1,4-фенилену, необязательно замещенному 1-5 группами, независимо выбранными из Hal, CN, -CF₃, -OCF₃, OH, O-A, SO₂-A, COOH, COOA, -CO-A, O-фенила, SO₂-фенила, SO₂-CF₃, Het2 или A;

двухвалентный Het относится к ненасыщенному, насыщенному или 5- или 6-членному гетероариалу, содержащему от 1 до 2 атомов N, O или S, он может быть незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным Hal, CN, -CF₃, -OCF₃, O-A, SO₂-A, COOH, COOA, -CO-A, O-фенилом, SO₂-фенилом, SO₂-CF₃, Het2 или A;

А относится к линейному или разветвленному алкилу, содержащему от 1 до 10 атомов С, причем от 1 до 5 атомов Н могут быть замещены F, или одна или две несмежные группы CH₂ могут быть заменены на O;

Het1 означает морфолинил, пиперидинил или пирролидинил;

Net2 означает морфолинил, пиперидинил или пирролидинил;

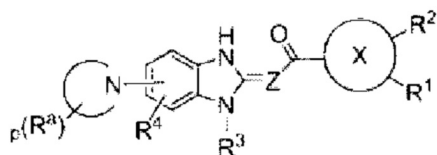
Hal обозначает F, Cl, Br, I:

n обозначает 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

r обозначает 0, 1 или 2; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет

следующую структуру:



PTM-34

или ее фармацевтически приемлемую соль; в PTM-34:

представляет собой 3-7-членный азотсодержащий гетероциклоалкил или гетероарил, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R_a независимо представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

кольцо X представляет собой C3-C10 арил; 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; конденсированный C3-C10 арил; конденсированный 5-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил; конденсированный 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; или конденсированный 5-10-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена;

R^1 представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₃;

R^2 представляет собой -R, -галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

R^3 представляет собой -R или -галогеналкил;

R^4 представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₃;

Z представляет собой N или CR;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена; или два R при одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждая из вышеуказанных групп необязательно замещена; и

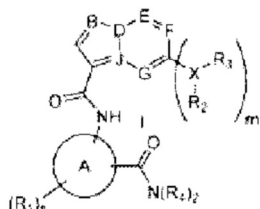
p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

когда кольцо X представляет собой фенил, Z представляет собой N, R^1 представляет

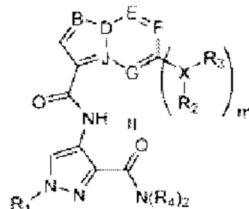
с собой  R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой n-пропил, и R^4

представляет собой n-пропил и H, тогда  не является ; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-35



PTM-35a

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-35 или РТМ-35а:

В представляет собой СН, N или S; D представляет собой СН или N; E представляет собой СН или N; F представляет собой СН или N; G представляет собой СН или N; и J представляет собой С или N, причем когда В представляет собой S, D представляет собой СН, Е представляет собой N, F представляет собой СН, G представляет собой N, J представляет собой С;

X представляет собой O, S, CH₂ или N;

M равно 0 или 1; n равно 0, 1 или 2;

кольцо А представляет собой пиридил, пирозолил, тиенил, фуранил или фенил,

R_1 независимо выбран из (C1-4) алкила, пиримидинила, пиперидинила или фенила, каждый из которых необязательно замещен (C1-4) алкилом, OH, галогеном, O(C1-4) алкилом, метил-пиперидинилом, замещенным S(O)₂R_c, C(O)N(R_b)₂ или C(O)O(C1-C4) алкилом;

R_2 отсутствует или представляет собой H;

R_3 независимо выбран из: (C1-C4) алкила, пиранила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, тиопиранила, пирозолила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более, независимо выбранными из галогена, OH, оксо, N(R_b)₂, оксопирролидила или морфолинила;

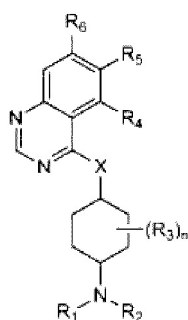
или R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен оксо;

R^4 независимо представляет собой H или метил;

R_b независимо выбран из H и (C1-4)алкила; и

R_c представляет собой метил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-37

или ее фармацевтически приемлемую соль, либо стереоизомер; причем в PTM-37:
X представляет собой NH или O;

b равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R₁ и R₂ независимо представляют собой H или C1-C4 алкил; или R₁ и R₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий 3-8 атомов углерода, в дополнение к указанному выше азоту, гетероцикл необязательно также содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, алкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R₃ представляет собой C1-C4 алкил, в котором два соседних алкила могут быть соединены вместе с образованием мостикового кольца из 3-6 атомов углерода;

R₄ отсутствует, представляет собой галоген или O(C1-C4) алкил;

R₅ представляет собой галоген, CN, C1-C4 алкил, O(C1-C4) алкил, C2-4 алкенил, арил, гетероарил или не ароматическое кольцо, алкил, алкенил, арил, гетероарил и неароматическое кольцо необязательно замещены одним или более R_b;

R₆ отсутствует, представляет собой галоген, O(C1-C4) алкил;

R_a независимо выбран из галогена, оксо, гидроксила, CF₃, O(C1-C4) алкила, SO₂(C1-C4) алкила, C(O)O(C1-C4) алкила, C(O) гетероциклоалкила или гетероциклоалкила, причем алкилы могут быть агрегированы вместе с образованием мостикового кольца с другим алкилом, и при этом алкил и гетероциклоалкил необязательно замещены R_b;

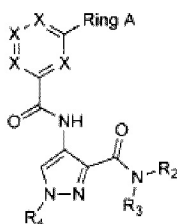
и

R_b независимо выбран из OH, галогена, CHF₂, (C1-C4) алкила, CF₃, COOH, SO₂(C1-C4) алкила, C(O)O(C1-C4) алкила, O(C1-C4) алкила, арила, гетероциклоалкила, CN, C(O)N(Rc)₂, N(Rc)₂; Rc и алкил необязательно замещены OH, O(C1-C4) алкилом, алкилами гетероциклоалкилом;

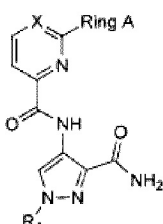
Rc независимо представляет собой H, SO₂(C1-C4) алкил или (C1-C4) алкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:

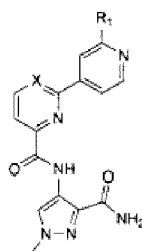
5



PTM-38



PTM-38a



PTM-38b

10 и/или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, причем в PTM-38, PTM-38a или PTM-38b:

X представляет собой CH или N;

a равно 0 или 1; b равно 0 или 1; m равно 0, 1 или 2;

15 кольцо A представляет собой C3-C8 циклоалкил, C3-C8 циклоалкенил, арил или гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из R₁;

R₁ выбран из: H, оксо, (C=O)_aO_b(C1-10) алкила, (C=O)_aO_b-арила, (C=O)_aO_b(C2-10) алкенила, (C=O)_aO_b(C2-10) алкинила, CO₂H, галогена, OH, O_b(C1-6) фторалкила, (C=O)_aNR₅R₆, CN, (C=O)_aO_b(C3-C8) циклоалкила, S(O)_mNR₅R₆, SH, S(O)_m-(C1-10) алкила или (C=O)_aO_b-гетероциклоалкила, алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

25 R² и R³ независимо выбраны из: H, (C=O)_aO_b(C1-10) алкила, (C=O)_aO_b-арила, C2-10 алкенила, C2-10 алкинила, (C=O)_aO_b гетероциклоалкила, CO₂H, CN, O_b(C1-6) фторалкила, O_a(C=O)_bNR₅R₆, CHO, (N=O)R₅R₆, S(O)_mNR₅R₆, SH, S(O)_m(C1-C10) алкила, (C=O)_aO_b-C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из R₁; или

30 R₂ и R₃ вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать моноциклический или бициклический гетероцикл, каждое кольцо имеет 3-7 членов, и в дополнение к азоту кольцо необязательно дополнительно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или S; моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R₁;

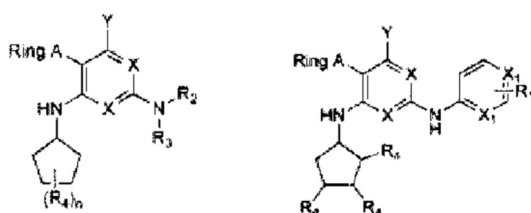
R₄ выбран из C1-C6 алкила или C3-C6 циклоалкила и необязательно замещен R_a;

40 R₅ и R₆ независимо выбраны из: H, оксо, (C=O)_aO_b-(C1-10) алкила, (C=O)_aO_b-арила, (C=O)_aO_b(C2-10) алкенила, (C=O)_aO_b-(C2-C10) алкинила, CO₂H, O_b(C1-C6) фторалкила, (C=O)_aN(R_a)₂, CN, (C=O)_aO_b-(C3-C8) циклоалкила, S(O)_mN(R_a)₂, SH, S(O)_m(C1-10) алкила и (C=O)_aO_b-гетероциклоалкила; алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

45 R_a независимо выбран из R_b, OH, C1-C6 алкокси, галогена, циклопропила, CO₂H, CN, O_a(=O)_b(C1-C6) алкила, оксо или N(R_b)₂;

R_b независимо выбран из H или C1-C6 алкила; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-39

РТМ-39a

или ее фармацевтически приемлемую соль, либо стереоизомер; причем в РТМ-39 или РТМ-39a:

X независимо представляет собой СН или N;

Y представляет собой Н или метил;

a равно 0 или 1; b равно 0 или 1; m равно 0, 1 или 2; n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

кольцо А представляет собой C3-8 пиклоалкенил, арил или гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из R₁;

R₁ выбран из: Н, оксо, (C=O)_aO_b(C1-10)алкила, (C=O)_aO_b-арила, (C=O)_aO_b(C2-10) алкенила, (C=O)_aO_b(C2-10) алкинила, CO₂H, галогена, OH, O_b(C1-6) фторалкила, (C=O)_a NR⁵R⁶, CN, (C=O)_aO_b (C3-C8) циклоалкил, S(O)_mNR⁵R⁶, SH, S(O)_m-(C1-10) алкила или (C=O)_aO_b-гетероциклоалкила, алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R₂ и R₃ независимо выбраны из: Н, (C=O)_aO_b (C1-10)алкила, (C=O)_aO_b-арила, C2-10 алкенила, C2-10 алкинила, (C=O)_aO_b гетероциклоалкила, CO₂H, CN, O_b(C1-6) фторалкила, O_a(C=O)_bNR₅R₆, CHO, (N=O)R₅R₆, S(O)_mNR₅R₆, SH, S(O)_m(C1-C10) алкила, (C=O)_aO_b-C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из R₁; или

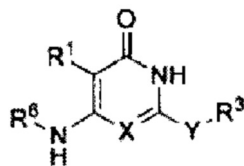
R₂ и R₃ могут образовывать моноциклические или бициклические гетероциклические кольца вместе с азотом, к которому они присоединены, каждое кольцо имеет 3-7 членов, и в дополнение к азоту кольцо необязательно дополнительно содержит один или два гетероатома, выбранные из N, O или C; моноциклическое или бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из R_i;

R₄ выбран из C1-C6 алкила, гидроксила, метокси, CF₃ или F, алкил необязательно замещен гидроксидом;

R₅ и R₆ независимо выбраны из: Н, оксо, (C=O)_aO_b-(C1-10) алкила, (C=O)_aO_b-арила, (C=O)_aO_b(C2-10) алкенила, (C=O)_aO_b-(C2-C10) алкинила, CO₂H, O_b(C1-C6) фторалкила, (C=O)_aN(R_a)₂, CN, (C=O)_aO_b-(C3-C8)) циклоалкила, S(O)_mN(R_a)₂, SH, S(O)_m(C1-10) алкила и (C=O)_aO_b-гетероциклоалкила; алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из R_b, OH, C1-C6 алкокси, галогена, циклопропила, CO₂H, CN, O_a(=O)_b(C1-C6)алкила, оксо или N(R_b)₂;

Rb независимо выбран из H или C1-C6 алкила; или
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет
следующую структуру:



РТМ-42

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-42:
X представляет собой N или CH;

Y выбран из $-\text{NR}^2$ -, $-\text{CH}_2$ -, $-\text{CHR}$ - или $-\text{O}$ -, когда Y представляет собой $-\text{CHR}$ -, R и R^3
вместе с углеродом, к которому они присоединены, необязательно образуют 4-6-членный
циклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалкил, причем 4-6-членный циклоалкил,
циклоалкенил или гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, причем
заместитель независимо выбран из C1-C4 алкила, C3-C6 циклоалкила, фенила, CF_3 ,
гетероциклоалкила, галогена, $-\text{COOR}^8$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{SRS}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{NHCOR}^8$ или
 $-\text{CONHR}^8$; или когда Y представляет собой $-\text{NR}^2$, R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к
которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, причем 4-6-членный
гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными
из C1-C3 алкила, C3-6-циклоалкила, фенила, CF_3 , гетероциклоалкила, галогена, $-\text{COOR}^8$,
 $-\text{NHR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{NHCOR}^8$ или $-\text{CONHR}^8$;

R^1 выбран из водорода, дейтерия, C1-10 алкила, C3-C6 циклоалкила, арила,
гетероциклоалкила, галогена, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NHR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{NHCOR}^7$ или
 $-\text{CONHR}^7$; причем алкил, циклоалкил, арил и гетероциклоалкил необязательно замещены
1-3 заместителями, независимо выбранными из C1-C4 алкила, C3-C6 циклоалкила, CN,
фенила, CF_3 , гетероциклоалкила, галогена, $-\text{COOR}^8$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$,
 $-\text{NHCOR}^8$ или $-\text{CONHR}^8$, причем $-\text{NHR}^8$ необязательно замещен $-\text{N}(\text{C1-C4 алкилом})\text{N}_2$
или $-\text{N}(\text{C3-C6 циклоалкилом})\text{NH}_2$;

R^2 выбран из водорода, дейтерия, C1-10 алкила или C3-C8 циклоалкила;

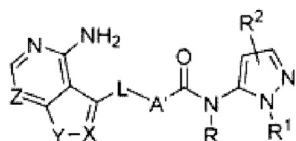
R^3 выбран из водорода, дейтерия, C1-10 алкила, C3-C8 циклоалкила, арила,
гетероциклоалкила или $-\text{COOR}^7$; причем алкил, циклоалкил, арил и гетероциклоалкил
необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C1-C4 алкила,
C3-6 циклоалкила, фенила, CF_3 , гетероциклоалкила, галогена, $-\text{COOR}^8$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{SR}^8$,
 $-\text{OR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{NHCOR}^8$ или $-\text{CONHR}^8$;

R^6 выбран из C1-10 алкила, C3-C8 циклоалкила, арила, гетероциклоалкила, $-\text{COOR}^7$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$; причем алкил, циклоалкил, арил и гетероциклоалкил необязательно
замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C1-C4 алкила, C3-C6

циклоалкила, фенила, CF_3 , гетероциклоалкила, галогена, $-\text{COOR}^8$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{NHCOR}^8$ или $-\text{CONHR}^8$;

R^7 выбран из водорода, дейтерия, C1-10 алкила, C3-C8 циклоалкила, арила или гетероарила; причем алкил, циклоалкил, арил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C1-C4 алкила, C3-C6 циклоалкила, фенила, CF_3 , гетероциклоалкила, галогена, $-\text{COOR}^8$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{NHCOR}^8$ или $-\text{CONHR}^8$;

R^8 выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила или C3-C6 циклоалкила; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-43

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-43:

A' представляет собой $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}(\text{R})_2$ или NR ;

L выбран из C3-C10 арила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикла, двухвалентного 3-7-членного гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного

моноциклического гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

X представляет собой CR ;

Y представляет собой NR или S ;

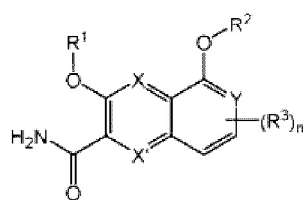
Z представляет собой CR или N ;

R^1 представляет собой C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, и каждый из которых необязательно замещен;

R^2 представляет собой $-\text{R}$, галоген, -галогеналкил, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRSO}_2\text{R}$ или $-\text{N}(\text{R})_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен; или два R при одном и том же атоме вместе со связанным с ними атомом образуют C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-44

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-44:

X представляет собой CR или N;

X' представляет собой CR или N; причем по меньшей мере один из X или X' представляет собой N;

Y представляет собой CR или N;

R¹ представляет собой C1-C6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

R² представляет собой C1-C6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота и кислорода, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен; или

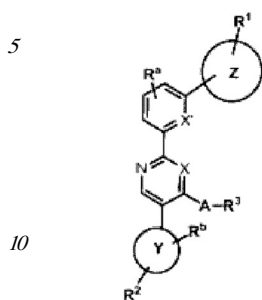
R² представляет собой (CR²)_m-C3-C10 арил, (CR²)_m-3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, (CR²)_m-3-7-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или (CR²)_m-5-6-членный моноциклический гетероарил, гетероарил имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

каждый R³ независимо представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NR SO₂R или -N(R)₂;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен; или два R при одном и том же атоме вместе со связанным с ними атомом образуют C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

m равно 1 или 2;

n равно 0, 1, 2 или 3; или
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет
следующую структуру:



РТМ-45

или ее фармацевтически приемлемую соль; в РТМ-45:

каждый X и X' независимо представляет собой CR или N;

A представляет собой O, S, SO₂, SO, -NRC(O), -NRSO₂ или -N(R), или A отсутствует;

R³ представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂; или

когда A представляет собой -NRC(O), -NRSO₂ или -N(R); тогда R и R³ вместе с атомами, с которыми каждый из них связан, образуют 3-7-членный гетеропиклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомы, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

кольцо Z представляет собой 3-7-членный гетеропиклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

R¹ представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂; R^a отсутствует или представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

кольцо Y представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 2-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

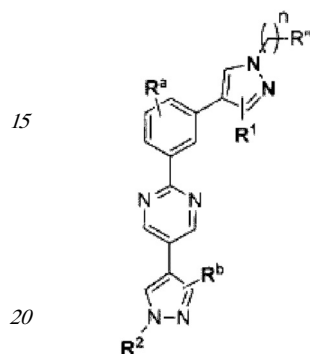
R² представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

R^b отсутствует или представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода

или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен; или два R при одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждый из которых необязательно замещен;

причем когда X представляет собой N, и A отсутствует, тогда R³ не является H; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-46

или ее фармацевтически приемлемые производные, сольваты, таутомеры, соли, гидраты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях; в РТМ-46:

Rⁿ представляет собой H, C1-C6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

R¹ отсутствует или представляет собой A или Q-R;

R^a отсутствует или представляет собой OR³, CF₃, Hal, NO₂;

R^b отсутствует или представляет собой A или COR;

R² независимо представляет собой C1-6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

каждый Q независимо представляет собой линейный или разветвленный алкилен, содержащий 1-6 атомов углерода, в котором 1-5 атомов водорода могут быть независимо замещены группами, выбранными из OR³, Hal, N(R³)₂, и в котором 1 или 2 группы -CH₂- могут быть независимо заменены на CO, SO, SO₂ или NR³, или Q представляет собой 4-8-членный насыщенный, ненасыщенный гетероциклоалкил или гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый A независимо представляет собой линейный или разветвленный алкил,

содержащий 1-10 атомов углерода, в котором 1-7 атомов водорода могут быть независимо замещены группами, выбранными из $-OR^3$, Hal, $NHSO_2A$, SO_2A , SOA , $N(R^3)_2$, и в котором 1, 2 или 3 несмежные группы $-CH_2-$ могут быть независимо заменены на

$-CO-$, NR^3 или $-O-$,

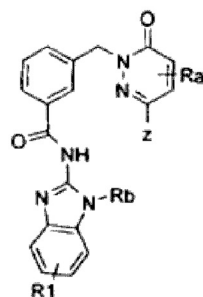
каждый Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

каждый R'' независимо представляет собой водород, C1-C6 алкил, C3-C10 арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, каждый из которых необязательно замещен;

каждый R^3 представляет собой H или C1-C6 алкил, в котором один атом водорода может быть замещен группой, выбранной из OH, O-(C1-C6 алкила) или Hal;

n равно 0 или 1; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-47

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-47:

Z представляет собой

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

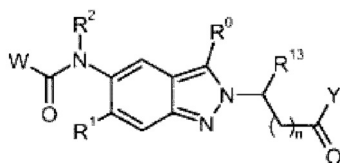
R^a , R^c и R1, каждый независимо, относятся к H, Hal или A1;

R^b представляет собой H или C1-12 алкил;

A1 представляет собой C1-12 разветвленный или линейный алкил, в котором 1-7 атомов H необязательно замещены Hal, OR^b , $COOR^b$, CN или $N(R^b)_2$, и в котором 1-5 групп $-CH_2-$ необязательно заменены на O, CO, NR^b или S, SO, SO_2 , 1,2-, 1,3- или 1,4-фенилен, $-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$; и

Hal обозначает F, Cl, Br, I; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-48

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-48:

R^0 представляет собой водород или C1-C4 алкил, причем C1-C4 алкил необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из гидроксильной и галогенной;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, C(O)NH₂, C(O)N(H)R^a, C(O)N(R^a)R^b, C(O)R^d, гидроксил или C1-C6 алкил, C1-C6 алкил необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксильной, галогенной, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂C1-C6

алкил, NH₂, NHR^a, N(R^a)R^b, C1-C6 алкокси, необязательно монозамещенный или полизамещенный одинаковыми или разными группами, выбранными из галогенной, C3-C8 пиклоалкил-О-, необязательно монозамещенного или полизамещенного одинаковыми или разными группами, выбранными из галогенной, гетеропиклоалкил а, необязательно монозамещенного или полизамещенного одинаковыми или разными группами,

выбранными из R^c, или представляет собой C1-C6 алкокси, причем C1-C6 алкокси необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксильной, галогенной, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂C1-C6

алкил, NH₂, NHR^a, N(R^a)R^b, C3-C8 циклоалкил, необязательно монозамещенный или полизамещенный одинаковыми или разными группами, выбранными из галогенной, C1-C6 алкокси, необязательно монозамещенный или полизамещенный одинаковыми или разными группами, выбранными из галогенной, C3-C8 циклоалкил-О-, необязательно монозамещенный или полизамещенный одинаковыми или разными группами, выбранными из галогенной, гетеропиклоалкил, необязательно монозамещенный или

полизамещенный одинаковыми или разными группами, выбранными из R^c, арил, необязательно монозамещенный или полизамещенный одинаковыми или разными группами, выбранными из R^c, 5- или 6-членный гетероарил, необязательно монозамещенный или полизамещенный одинаковыми или разными группами,

выбранными из R^c, или представляет собой C3-C8-циклоалкил-О- или гетероциклоалкил-О-, который необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксильной, галогенной, циано или C1-C6 алкил, или представляет собой арил-О- или 5-членный или 6-членный гетероарил-О-, причем арил-О- и 5-членный или 6-членный гетероарил-О- могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих:

гидроксильной, галогенной, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, C1-C6 алкил или C1-C6 алкокси, или представляет собой C3-C8-циклоалкил или гетероциклоалкил, который может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксильной, галогенной, циано и C1-C6 алкил, или представляет

собой C2-6 алкенил или C2-6 алкинил, или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C1-C4 алкил или 5-членный или 6-членный гетероарил-C1-C4 алкил, причем арил и гетероарил могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, гидроксил, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил или C1-C6 алкокси;

R^a представляет собой C1-C6-алкил, C3-C10-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, гидроксил, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси, гетероциклоалкил, -C(O)OC1-C6 алкил или S(O)₂C1-C6 алкил;

R^b представляет собой C1-C6 алкил или C3-C10 циклоалкил;

или R^a и R^b вместе с атомом азота образуют 5- или 6-членный гетероцикл, причем 5- или 6-членный гетероцикл может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано или C1-C6-алкил;

R^c представляет собой гидроксил, галоген, циано, C1-C3-алкил или C1-C3-алкокси;

R_d представляет собой водород, дейтерий, C1-C6-алкил или C3-C10-циклоалкил;

R² представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил;

R¹³ представляет собой водород или C1-C6 алкил;

W представляет собой 5-членный гетероарил, который содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O или S, и может быть необязательно монозамещен

R³ и может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными R⁴, или W представляет собой пиридил, пирозинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил или 1,3,5-триазинил, каждый из которых может быть необязательно монозамещен R³ и необязательно моно- или многократно замещен одинаковыми или разными R⁴;

R³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, C(O)R^a, NH₂, NHR^a, N(R^a)R^b, N(H)C(O)R^a или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)R^a, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6 алкил,

NH₂, NHR^a, N(R^a)R^b, C1-C6 алкокси, C3-C8-циклоалкил-О-, причем C1-C6-алкокси и C3-C8-циклоалкил-О- могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными галогены; или C1-C6-алкил необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: C3-C6-циклоалкил и гетероциклоалкил, причем C3-C6-циклоалкил и гетероциклоалкил могут быть необязательно монозамещены, дизамещены и тризамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, циано, C1-C3-алкил и C1-C3-алкокси, или C1-C6-алкил необязательно монозамещенный или полизамещенный одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: арил и 5-членный или 6-членный гетероарил, арил и 5-членный или 6-членный гетероарил могут быть необязательно монозамещены, дизамещены или тризамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, циано, C1-C3-алкил и C1-C3-

алкокси, или

R^3 представляет собой C1-C6 алкокси, причем C1-C6 алкокси может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, $C(O)OR^a$, $S(O)_2$ -C1-C6-алкил, $N(R^a)R^b$, C3-C8-циклоалкил, C1-C4-алкокси, C3-C8-циклоалкил-О-, или представляет собой C3-C6-циклоалкил, гетероциклоалкил или C5-C11-спироалкил, причем циклоалкил, гетероциклоалкил и спироалкил могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих:

гидроксил, галоген, циано, $C(O)R^a$, $C(O)OH$, $C(O)OR^a$, C1-C6-алкил и C1-C4-алкокси; или представляет собой арил или от 5- до 10-членный гетероарил, причем арил и гетероарил могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, гидроксил, циано, $C(O)OR^a$, $S(O)_2$ -C1-C6 алкил, NO_2 , NH_2 , NHR^a , $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, C3-C8 циклоалкил, C1-C3 алкокси и C1-C3 алкил, причем C1-C3 алкил может быть необязательно монозамещенным или полизамещенным одинаковыми или разными галогенами;

R^4 представляет собой галоген, гидроксил, циано или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из галогена; C1-C6-алкокси, причем C1-C6-алкокси может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из галогена; C2-6-алкенил; C2-6-алкинил; C3-C10-циклоалкил; 3-10-членный гетероциклоалкил и арил, причем арил может быть необязательно моно- или многократно замещен одинаковыми или разными R, или

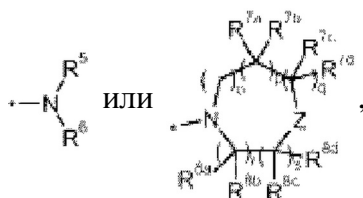
R^4 представляет собой арил или гетероарил, который может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными R, или

R^4 представляет собой $C(O)R^a$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)R^a$, $C(O)N(R^a)R^b$, $C(O)OR^a$, NH_2 , NHR^a , $N(R^a)R^b$, $N(H)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(H)C(O)NH_2$, $N(H)C(O)NHR^a$, $N(H)C(O)N(R^a)R^b$, $N(R^aC(O))NH_2$, $N(R^a)C(O)NHR^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)OR^a$, NO_2 , $N(H)S(O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(O)_2R^a$, $N(R^a)S(O)_2R^a$, $N=S(O)(R^a)R^b$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NH_2$, $OC(O)NHR^a$, $OC(O)N(R^a)R^b$, SH , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR^a$, $S(O)_2N(R^a)R^b$ или $S(O)(=N-R^a)R^b$;

R представляет собой галоген, циано, C1-C6-алкил, C2-6-алкенил, C2-6-алкинил, C3-C10-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $C(O)R^a$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)R^a$, $C(O)N(R^a)R^b$, $C(O)OR^a$, NH_2 , NHR^a , $N(R^a)R^b$, $N(H)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(H)C(O)NH_2$, $N(H)C(O)NHR^a$, $N(H)C(O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(O)NH_2$, $N(R^a)C(O)NHR^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)OR^a$, NO_2 , $N(H)S(O)R^a$, $N(R^a)S(O)R^a$, $N(H)S(O)_2R^a$, $N(R^a)S(O)_2R^a$, $N=S(O)(R^a)R^b$, OH , C1-C6-алкокси, $OC(O)R^a$, $OC(O)NH_2$, $OC(O)NHR^a$, $OC(O)N(R^a)R^b$, SH , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR^a$, $S(O)_2N(R^a)R^b$ или $S(O)(=N-R^a)R^b$;

n представляет собой 0 или 1;

Y представляет собой группу, выбранную из



где * представляет собой точку, в которой группа присоединена к остальной части молекулы;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, C1-C6-алкил или C3-C10-циклоалкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси или C3-C8-циклоалкил;

R^6 представляет собой водород или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C3-C10-циклоалкил, C(O)R^a, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси или C3-C8 циклоалкил-O-, или представляет собой C3-C10-циклоалкил, причем C3-C10-циклоалкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно замещен гидроксилом, или представляет собой гетероциклоалкил, причем гетероциклоалкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, циано, C1-C3-алкил или C1-C3-алкокси, или представляет собой арил или 5-членный или 6-членный гетероарил, причем арил и 5-членный или 6-членный гетероарил могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, циано, C1-C3-алкил, C1-C3-алкокси, S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR^a и S(O)₂N(R^a)R^b;

R^{7a} представляет собой водород, дейтерий, галоген, N(R^a)R^b, C1-C6-алкил или C3-C10-циклоалкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4-алкокси, C3-C8-циклоалкил и гетероциклоалкил;

R^{7b} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4-алкокси, C3-C8-циклоалкил или гетероциклоалкил; или

R^{7a} и R^{7b} вместе с атомом углерода образуют C3-C6-циклоалкил, C3-C6-циклоалкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано и C1-C6-алкил, или

R^{7a} и R^{7b} вместе представляют собой оксо;

R^{7c} представляет собой водород, дейтерий, галоген, N(R^a)R^b, C1-C6-алкил или C3-

C10-циклоалкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6-алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси, C3-C8-циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^{7d} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси, C3-C8-циклоалкил или гетероциклоалкил; или

R^{7c} и R^{7d} вместе с атомом углерода образуют C3-C6-циклоалкил, и C3-C6-циклоалкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано или C1-C6-алкил, или

R^{7c} и R^{7d} вместе представляют собой оксо;

R^{8a} представляет собой водород, дейтерий, галоген, N(R^a)R^b, C1-C6-алкил или C3-C10-циклоалкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси, C3-C8 циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^{8b} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси, C3-C8-циклоалкил или гетероциклоалкил; или

R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода образуют C3-C6-циклоалкил, и C3-C6-циклоалкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано или C1-C6-алкил;

R^{8c} представляет собой водород, дейтерий, галоген, N(R^a)R^b, C1-C6-алкил или C3-C10-циклоалкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4-алкокси, C3-C8-циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^{8d} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C1-C6-алкил, причем C1-C6-алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂-C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси, C3-C8-циклоалкил или гетероциклоалкил; или

R^{8c} и R^{8d} вместе с атомом углерода образуют C3-C6-циклоалкил, и C3-C6-циклоалкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано или C1-C6-алкил, или

R^{8c} и R^{8d} вместе представляют собой оксо;

о представляет собой 0, 1 или 2;

р представляет собой 0, 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

г представляет собой 0, 1 или 2;

5 s представляет собой 0, 1 или 2;

причем о, р, q, г и s одновременно не представляют собой 0;

Z выбран из C(=O), CR⁹R¹⁰, NR¹¹, O, S, S(O) или S(O)₂;

R⁹ представляет собой водород или C1-C6-алкил,

10 R¹⁰ представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, C(O)R^a, C(O)OH, C(O)OR^a, C(O)NH₂, C(O)N(H)R^a, C(O)N(R^a)R^b, N(H)C(O)R^a, N(R^b)C(O)R^a, S(O)₂R^a, гидроксил, N(R^a)R^b или C1-C6 алкил, C1-C6 алкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих:

15 гидроксил, галоген, циано, C(O)R^a, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C1-C4 алкокси и C3-C8 циклоалкил-О-, или представляет собой C1-C6-алкокси, причем C1-C6-алкокси может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, S(O)₂C1-C6 алкил, N(R^a)R^b, C3-C8-циклоалкил, C1-C4-алкокси, C3-C8-циклоалкил-О-, гетероциклоалкил, арил или 5- или 6-членный гетероарил, причем арил и 5-членный или 6-членный гетероарил могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих:

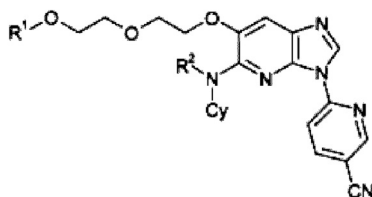
20 гидроксил, галоген, циано, C1-C3 алкил и C1-C3 алкокси, или представляет собой арил-О- или 5-членный или 6-членный гетероарил-О-, причем арил-О- и 5-членный или 6-членный гетероарил-О- могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными выбранными группами из следующих: гидроксил, галоген, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, C1-C3 алкил или C1-C3 алкокси, или представляет собой C3-C8 циклоалкил, C3-C8 циклоалкил-C1-C4 алкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-C1-C4 алкил, который может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих:

25 гидроксил, галоген, циано, C(O)R^a, C(O)OH, C(O)OR^a, C1-C6-алкил или C1-C6-алкокси, причем C1-C6-алкокси может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными галогенами или оксо; или представляет собой C2-6 алкенил или C2-6 алкинил, или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C1-C4 алкил или 5- или 6-членный гетероарил-C1-C4 алкил, причем арил и гетероарил могут быть необязательно монозамещены или полизамещены одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, гидроксил, циано, C(O)OH, C(O)OR^a, NHR^a, N(R^a)R^b, C1-C3-алкил, C3-C8-циклоалкил или C1-C3-алкокси;

30 или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом углерода образуют C3-C8 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем C3-C8 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил может быть необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, C1-C6-алкил, C(O)R^a или оксо;

45 R¹¹ представляет собой водород, дейтерий, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)NH₂, C(O)N(H)R^a,

$C(O)N(R^a)R^b$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2N(R^a)R^b$ или C1-C6-алкил, C1-C6-алкил может быть
 необязательно монозамещен или полизамещен одинаковыми или разными группами,
 выбранными из следующих: гидроксил, галоген, циано, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NH_2$, C
 5 $(O)N(H)R^a$, $C(O)N(R^a)R^b$, $S(O)_2$ C1-C6 алкил, $N(R^a)R^b$, C3-C8-циклоалкил, C1-C4-алкокси
 или C3-C8-циклоалкил-О-, причем C3-C8-циклоалкил, C1-C4-алкокси и C3-C8-
 циклоалкил-О- могут быть необязательно моно- или полизамещены одинаковыми или
 разными выбранными группами из гидроксила и галогена; или представляет собой C3-
 10 C8-циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-C1-C4-алкил, который может
 быть необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или разными группами,
 выбранными из следующих: гидрокси, галоген, циано, C1-C6-алкил, C1-C6-алкокси,
 причем алкил и алкокси могут быть необязательно монозамещены или полизамещены
 одинаковыми или разными группами, выбранными из галогена и оксо, или представляет
 15 собой C2-6 алкенил или C2-6 алкинил, или представляет собой арил, 5-10-членный
 гетероарил, арил-C1-C4 алкил, или 5-членный или 6-членный гетероарил-C1-C4 алкил,
 причем арил и гетероарил могут быть необязательно монозамещены или полизамещены
 одинаковыми или разными группами, выбранными из следующих: галоген, гидроксил,
 циано, $C(O)OH$, $C(O)OR^a$, C1-C3 алкил, C3-C8 циклоалкил или C1-C3-алкокси; или
 20 в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет
 следующую структуру:



РТМ-49

30 или ее фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или сольватную соль; причем
 в РТМ-49:

Су представляет собой моноциклический C3-7 циклоалкил, который необязательно
 замещен одним или более независимо выбранными R^3 , или 4-7-членный моноциклический
 гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из
 35 N, S или O, и необязательно замещенный одной или более группами, независимо
 выбранными из R^3 ;

R^1 представляет собой H, SO_3H , $P(O)(OH)_2$, C1-C4 алкил, $C(O)$ -(от 4- до 7-членный
 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, независимо
 40 выбранные из N, S и O), или $C(O)$ C1-C6 алкил, C1-C6 алкил необязательно замещен
 одной или более независимо выбранными группами R^4 ;

R^2 представляет собой H или C1-C4 алкил;

каждый R^3 независимо выбран из: OH, оксо, галогена или C1-C4 алкил а;

45 каждый R^4 независимо выбран из: $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(O)OH$, от 4- до 7-членного
 моноциклического гетероциклоалкила, содержащего один или два гетероатома,
 независимо выбранные из N, S и O, и необязательно замещенного одним или более

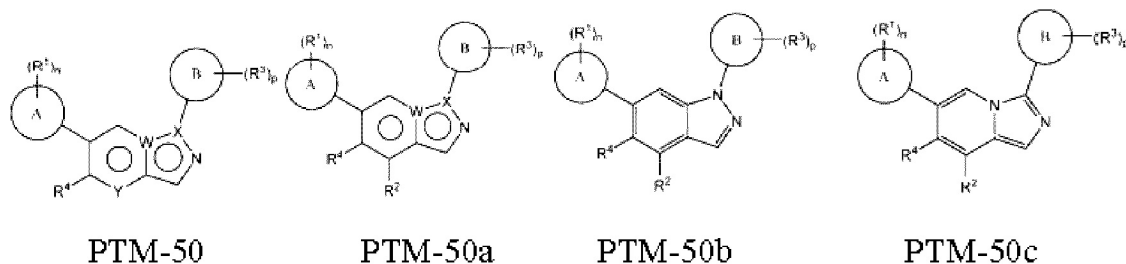
независимо выбранными C1-C4 алкилами, или -NHC(O)-C1-C4 алкил-NH₂; и

R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H или C1-C4 алкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

5

10



или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-50, РТМ-50, РТМ-50 или РТМ-50:

15

кольцо А выбрано из фенила или 5- или 6-членного гетероарила;

кольцо В выбрано из фенила или 5- или 6-членного гетероарила;

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

один из W и X представляет собой N, а другой из W и X представляет собой C; Y

20

представляет собой N или CR²;

R¹ выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-C6 циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклоалкила, галогена, -CN, -C(R^{1a})=NR(OR^{1a}), -C(R^{1a})=N(R^{1a}), -C(O)R^{1a}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)NR^{1a}, -NO₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂ или -S(O)₂N(R^{1a})₂, причем C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-C6 циклоалкил, 3-6-членный насыщенный гетероциклоалкил

30

необязательно замещен одним или более R¹⁰; или два заместителя R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C5-7-циклоалкил или насыщенный 5-7-членный гетероцикл, причем C5-7-циклоалкил или насыщенный 5-7-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более R¹⁵;

35

R^{1a} независимо выбран из H, C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, 3-6-членного моноциклического циклоалкила или 3-6-членного моноциклического гетероциклоалкила, в каждом случае, причем каждый из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, от 3- до 6-членного моноциклического циклоалкила и от 3-до 6-членного моноциклического гетероциклоалкила независимо необязательно замещены одним или

40

более R¹⁰;

R¹⁰ независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, от 3- до 6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, галогена, -CN, -C(R^{10a})=NR(OR^{10a}), -C(R^{10a})=N(R^{10a}), -C(O)R^{10a}, -C(O)₂R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -NO₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)₂R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂ и -S(O)₂N(R^{10a})₂, в каждом случае;

45

R^{10a} независимо выбран из H и C1-C6 алкила, в каждом случае, причем C1-C6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

R^{15} независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, от 3- до 6-членного циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероциклоалкила, галогена, -CN, $-C(R^{15a})=NR(OR^{15a})$, $-C(R^{15a})=N(R^{15a})$, $-C(O)(R^{15a})$, $-C(O)_2(R^{15a})$, $-C(O)N(R^{15a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{15a})_2$, $-N(R^{15a})C(O)(R^{15a})$, $-N(R^{15a})C(O)_2(R^{15a})$, $N(R^{15a})C(O)N(R^{15a})_2$, $N(R^{15a})S(O)_2(R^{15a})$, $-OR^{15a}$, $-OC(O)R^{15a}$, $-OC(O)N(R^{15a})_2$, $-SR^{15a}$, $-S(O)R^{15a}$, $-S(O)_2(R^{15a})$, $-S(O)N(R^{15a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{15a})_2$, в каждом случае;

R^{15a} независимо выбран из H и C1-C6 алкила, в каждом случае, причем C1-C6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

R выбран из H, C1-C8 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, от 3- до 7-членного циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, галогена, -CN, $-C(R^{2a})=NR(OR^{2a})$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, $-C(O)(R^{2a})$, $-C(O)_2(R^{2a})$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)(R^{2a})$, $-N(R^{2a})C(O)_2(R^{2a})$, $N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $N(R^{2a})S(O)_2(R^{2a})$, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2a}$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2(R^{2a})$, $-S(O)N(R^{2a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, причем C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, 3-7-членный циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более R;

R^{2a} независимо выбран из H и C1-C6 алкила, в каждом случае, причем C1-C6 алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним или более R^{20} ;

R^{20} независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, 3-7-членного насыщенного гетероциклоалкила, галогена, -CN, $-C(R^{20a})=NR(OR^{20a})$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$, $-C(O)(R^{20a})$, $-C(O)_2(R^{20a})$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)(R^{20a})$, $-N(R^{20a})C(O)_2(R^{20a})$, $N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $N(R^{20a})S(O)_2(R^{20a})$, $-OR^{20a}$, $-OC(O)R^{20a}$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2(R^{20a})$, $-S(O)N(R^{20a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, в каждом случае, причем C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил и 3-7-членный насыщенный гетероциклоалкил необязательно и независимо замещены одним или более R, в каждом случае;

R^{20a} независимо выбран из H и C1-C4 алкила, в каждом случае, причем C1-C4 алкил необязательно замещен R;

R^{25} выбран из галогена и $-OR^{25a}$;

R^{25a} выбран из H и C1-C6 алкила;

R выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-C6 циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклоалкила, галогена, -CN, $-C(R^{3a})=NR(OR^{3a})$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$, $-C(t)(R^{3a})$, $-C(O)_2(R^{3a})$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)(R^{3a})$, $-N(R^{3a})C(C)_2(R^{3a})$, $N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $N(R^{3a})S(C)_2(R^{3a})$, $-OR^{3a}$, $-OC(C)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(C)_2(R^{3a})$, $-S(O)N(R^{3a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, причем C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-C6 циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклоалкил

необязательно замещены одним или более R;

R^{3a} независимо выбран из H, C1-C6 алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, в каждом случае, причем C1-C6 алкил, 3-6-членный циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно и независимо замещены одним или более R, в каждом случае;

R независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинил а, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, галогена, -CN, $-C(R^{30a})=NR(OR^{30a})$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$, $-C(O)(R^{30a})$, $-C(O)_2(R^{30a})$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)(R^{30a})$, $-N(R^{30a})C(O)_2(R^{30a})$, $N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $N(R^{30a})S(O)_2(R^{30a})$, $-OR^{30a}$, $-OC(O)R^{30a}$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-SR^{30a}$, $-S(O)R^{30a}$, $-S(O)_2(R^{30a})$, $-S(O)N(R^{30a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{30a})_2$, в каждом случае, причем C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, 3-6-членный циклоалкил, от 3 до 6- членный гетероциклоалкил необязательно и независимо замещены одним или более R в каждом случае;

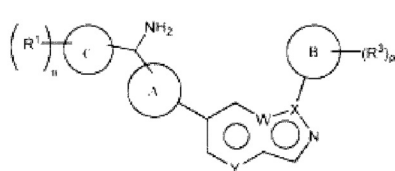
R^{30a} независимо выбран из H и C1-C4 алкила, в каждом случае, причем C1-C4 алкил необязательно замещен одним или более R;

R^{35} независимо выбран из галогена и $-OR^{35a}$, в каждом случае;

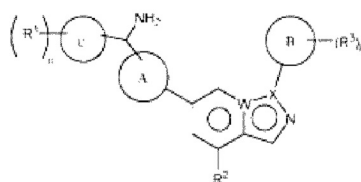
R^{35a} независимо выбран из H и C1-C6 алкила в каждом случае;

R^4 выбран из H, галогена, C1-C4 алкила, $N(R^{4a})_2$ и $-OR^{4a}$; и

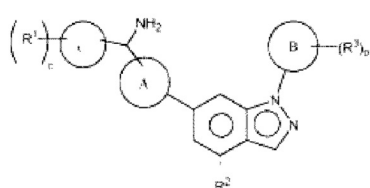
R^{4a} независимо выбран из H и C1-C6 алкила, в каждом случае; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



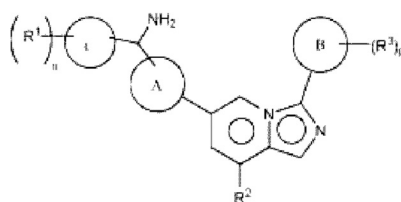
PTM-51



PTM-51a



PTM-51b



PTM-51c

и/или ее фармацевтически приемлемую соль, причем в PTM-51, PTM-51a, PTM-51b или PTM-51c:

кольцо A выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила; кольцо B выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила; кольцо C представляет собой от 3- до 6-членный циклоалкил,

N равно 1, 2 или 3;

P равно 0, 1 или 2;

один из W и X представляет собой N, а другой из W и X представляет собой C; Y представляет собой N или CR²;

R¹ выбран из C1-С6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, галогена, -CN, -C(R^{1a})=NR(OR^{1a}), -C(R^{1a})=N(R^{1a}), -C(O)(R^{1a}), -C(O)₂(R^{1a}), -C(O)N(R^{1a})₂, -NO₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)(R^{1a}), -N(R^{1a})C(O)₂(R^{1a}), N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, N(R^{1a})S(O)₂(R^{1a}), -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂(R^{1a}), -S(O)N(R^{1a})₂ или -S(O)₂N(R^{1a})₂, причем C1-С6 алкил, C2-6 алкенил и C2-6 алкинил необязательно замещены одним или более R¹⁰;

R^{1a} независимо выбран из H или C1-С6 алкила, в каждом случае, причем C1-С6 алкил необязательно и независимо замещен одним или более R¹⁰, в каждом случае;

R¹⁰ независимо выбран из галогена, -CN, -C(R^{10a})=NR(OR^{10a}), -C(R^{10a})=N(R^{10a}), -C(O)(R^{10a}), -C(O)₂(R^{10a}), -C(O)N(R^{10a})₂, -NO₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)(R^{10a}), -N(R^{10a})C(O)₂(R^{10a}), N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, N(R^{10a})S(O)₂(R^{10a}), -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂(R^{10a}), -S(O)N(R^{10a})₂ и -S(O)₂N(R^{10a})₂, в каждом случае;

R^{10a} независимо выбран из H или C1-С6 алкила, в каждом случае, причем C1-С6 алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

R² выбран из H, C1-С6 алкила, C 2-6 алкенила, C2-6 алкинила, 3-7-членного циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, галогена, -CN, -C(R^{2a})=NR(OR^{2a}), -C(R^{2a})=N(R^{2a}), -C(O)(R^{2a}), -C(O)₂(R^{2a}), -C(O)N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)(R^{2a}), -N(R^{2a})C(O)₂(R^{2a}), N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})₂, N(R^{2a})S(O)₂(R^{2a}), -OR^{2a}, -OC(O)R^{2a}, -OC(O)N(R^{2a})₂, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂(R^{2a}), -S(O)N(R^{2a})₂ и -S(O)₂N(R^{2a})₂, причем C1-С6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, 3-7-членный циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более R²⁰;

R^{2a} независимо выбран из H или C1-С6 алкила, в каждом случае, причем C1-С6 алкил необязательно замещен одним или более R²⁰, в каждом случае;

R²⁰ независимо выбран из C1-С6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, 3-7-членного насыщенного гетероциклоалкила, галогена, -CN, -C(R^{20a})=NR(OR^{20a}), -C(R^{20a})=N(R^{20a}), -C(O)(R^{20a}), -C(O)₂(R^{20a}), -C(O)N(R^{20a})₂, -NO₂, -N(R^{20a})₂, -N(R^{20a})C(O)(R^{20a}), -N(R^{20a})C(O)₂(R^{20a}), N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})₂, N(R^{20a})S(O)₂(R^{20a}), -OR^{20a}, -OC(O)R^{20a}, -OC(O)N(R^{20a})₂, -SR^{20a}, -S(O)R^{20a}, -S(O)₂(R^{20a}), -S(O)N(R^{20a})₂ и -S(O)₂N(R^{20a})₂, в каждом случае, причем C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил и 3-7-членный насыщенный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более R²⁵, в каждом случае;

R^{20a} независимо выбран из H и C1-С6 алкила, в каждом случае, причем C1-С6 алкил необязательно замещен R²⁵;

R²⁵ выбран из галогена и -OR^{25a};

R^{25a} выбран из H и C1-C6 алкила;

R выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-C6 циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклоалкила, галогена, -CN, $-C(R^{3a})=NR(OR^{3a})$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$, $-C(O)(R^{3a})$, $-C(O)_2(R^{3a})$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)(R^{3a})$, $-N(R^{3a})C(O)_2(R^{3a})$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3a})$, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2(R^{3a})$, $-S(O)N(R^{3a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, причем C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-C6 циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклоалкил
необязательно замещены одним или более R^{30} ;

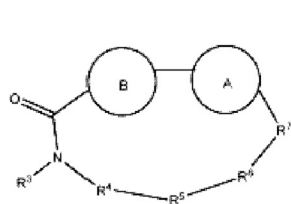
R^{3a} независимо выбран из H, C1-C6 алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, в каждом случае, причем C1-C6 алкил, 3-6-членный циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более R^{30} , в каждом случае;

R^{30} независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, галогена, -CN, $-C(R^{30a})=NR(OR^{30a})$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$, $-C(O)(R^{30a})$, $-C(O)_2(R^{30a})$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)(R^{30a})$, $-N(R^{30a})C(O)_2(R^{30a})$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2(R^{30a})$, $-OR^{30a}$, $-OC(O)R^{30a}$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-SR^{30a}$, $-S(O)R^{30a}$, $-S(O)_2(R^{30a})$, $-S(O)N(R^{30a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{30a})_2$, в каждом случае, причем C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, 3-6-членный циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более R^{35} ;

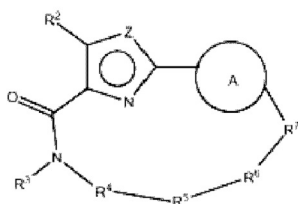
R^{30a} независимо выбран из H или C1-C4 алкила, в каждом случае, причем C1-C4 алкил необязательно замещен одним или более R^{35} ;

R^{35} независимо выбран из галогена или $-OR^{35a}$, в каждом случае;

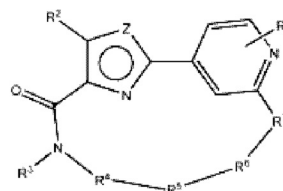
R^{35a} независимо выбран из H или C1-C6 алкила, в каждом случае; или
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет
следующую структуру:



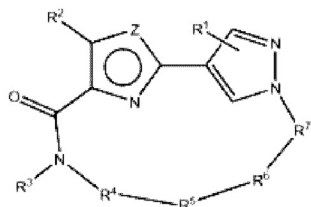
PTM-52



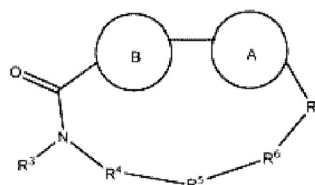
PTM-52a



PTM-52b



PTM-52c



PTM-52d

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-52, PTM-52a, PTM-52b, PTM-52c, PTM-52d, PTM-52e или PTM-52f:

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из О, S или N, причем кольцо А необязательно замещено дополнительным необязательно замещенным алкилом;

кольцо В представляет собой фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из О, S и N, или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из О, S и N, причем кольцо В необязательно замещено дополнительным необязательно замещенным алкилом,

R^3 выбран из водорода, дейтерия, алкила, необязательно замещенного алкокси, amino, N-(алкил) amino, N,N-(диалкил) amino, фенила, гетероциклоалкила, гетероарила, причем каждый фенил, гетероциклоалкил и гетероарил независимо необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из алкила, и алкокси необязательно замещен три(алкил) силилом;

R^4 выбран из гетероарила или арила, каждый из которых независимо необязательно замещен, или R^4 и R^3 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, или R^4 представляет собой алкиленовую цепь, содержащую 1-3 атома углерода, которые необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила или циклоалкила, причем каждая необязательно замещена гидроксилом или алкокси, или R^4 отсутствует;

R^5 выбран из $C(O)NR^{51}$, NR^{52} или О, или R^5 отсутствует, при условии, что если R^4 отсутствует, R^5 отсутствует;

R^6 представляет собой алкиленовую или алкениленовую цепь, содержащую одну или две двойные связи, причем алкиленовая или алкениленовая цепь содержит 2-10 атомов углерода, причем алкиленовая или алкениленовая цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила или циклоалкила, причем каждая необязательно замещена гидроксилом или алкокси, и при этом один или два атома углерода в алкиленовой цепи необязательно замещены О, S, SO, SO_2 или NR^{61} ,

причем два атома углерода в алкиленовой цепи необязательно связаны алкиленовой цепью из двух или трех атомов углерода для образования 5-7-членного кольца;

R^7 выбран из NR^{71} или O, или R^7 отсутствует;

R^{51} выбран из водорода или алкила;

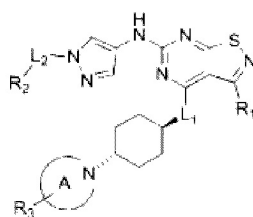
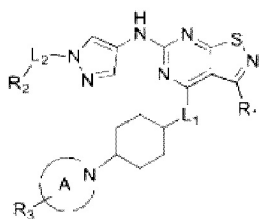
R^{52} выбран из водорода, дейтерия, алкила и $-C(O)OR^{81}$;

R^{61} выбран из водорода, дейтерия, алкила и $-C(O)OR^{81}$;

R^{71} выбран из водорода, дейтерия, алкила и $-C(O)OR^{81}$;

R^{81} представляет собой алкил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-53

PTM-53a

причем в РТМ-53 или РТМ-53а:

R_1 выбран из CN, C1-C6-алкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, причем C1-C6-алкил и 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_a ;

R_2 выбран из C1-C6 алкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем C1-C6 алкил и 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R^b ;

R^3 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, C1-C6 алкила, $-C(O)OC1-C6$ алкила, $-C(O)C1-C6$ алкила, C3-C6 циклоалкила, причем C1-C6 алкил, $-C(O)OC1-C6$ алкил, $-C(O)C1-C6$ алкил, C3-C6 циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c ;

кольцо A выбрано из 3-10-членного гетероциклоалкила, и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_d ;

L_1 выбран из O и $N(R_4)$;

L_2 выбран из простой связи, CH_2 и CH_2CH_2 ;

R_4 выбран из H и Me;

каждый R_a независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN и COOH;

каждый R^b независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , COOH и Me;

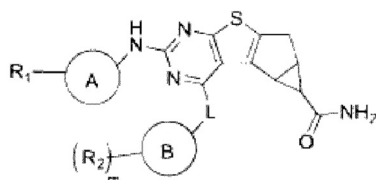
каждый R_c независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или CN;

каждый R_d независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 или CN;

3-6-членный гетероциклоалкил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранные из -O-, -S-, -NH-, N;

3-10-членный гетероциклоалкил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранные из -O-, -S-, -NH-, N, $-C(O)NH-$; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-54

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-54:

m равно 0, 1, 2 или 3;

кольцо А выбрано из 5-6-членного гетероарила;

кольцо В выбрано из 3-7-членного циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила;

L выбран из O или NH;

R₁ выбран из H, или выбран из C1-C3 алкила или C1-C3 гетероалкила, которые

необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

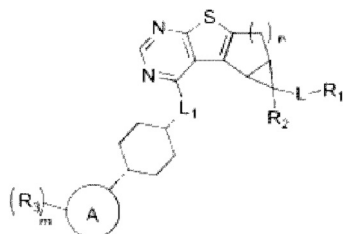
R₂ выбран из OH, NH₂, CN, галогена, или выбран из C1-C3 алкила, C1-C3

гетероалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

R выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, метила, этила, CF₃;

«гетеро» из C1-C3-гетероалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкенила независимо выбраны из: N, O, S, NH, -C(O)NH-; количество указанных выше гетероатомов или гетероатомных групп независимо выбрано из 1, 2, 3 или 4 соответственно; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



PTM-55

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-55:

n выбран из 1 или 2;

m выбран из 0, 1, 2 или 3;

R₁ выбран из H, CN, OH или выбран из , необязательно замещенного R;

R₂ выбран из: H, F, Cl, Br или I;

R₃ выбран из OH, NH₂, CN, галогена или выбран из C1-C3 алкила или C1-C3 гетероалкила, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 R; или

два R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо;

L выбран из простой связи, -CH₂- или -CH₂CH₂-;

L₁ выбран из O или NH;

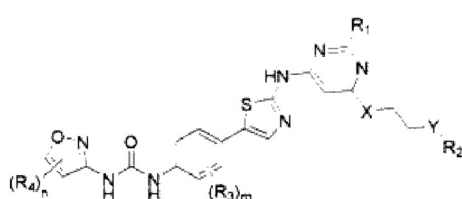
кольцо А выбрано из 4-6-членного гетероциклоалкила;

R выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, или выбран из C1-C3 алкила или C1-C3

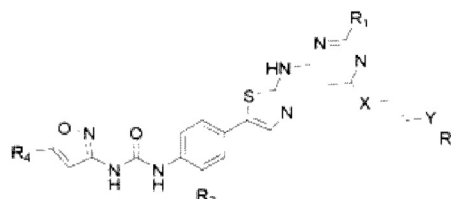
гетероалкила, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 R'; и R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN или CF₃; «гетеро» из C1-C3-гетероалкила и 4-6-членного

гетероциклоалкила соответственно независимо выбраны из N, O, S, NH; каждое количество указанных выше гетероатомов или групп гетероатомов независимо выбрано из 1, 2, 3 или 4; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-56



PTM-56a

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-56 или PTM-56a:

R₁ представляет собой H;

X представляет собой O или NR_a, где R_a представляет собой H или C1-C6 алкил;

Y представляет собой CR_bR_c или NR_d, причем каждый R_b и R_c независимо представляет собой H, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси или amino, и R_d представляет собой H или C1-C6 алкил; или R_b и R_a, атом углерода, связанный с R_b, и атом азота, связанный с R_a, вместе образуют C3-C10-гетероциклоалкил; или R_d и R_a вместе с атомами азота, с которыми они связаны, образуют C3-C10-гетероциклоалкил;

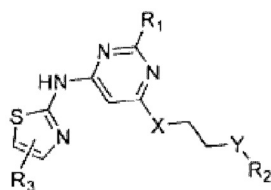
R² представляет собой -CH₂CH₂R_e или NR_fR_g, причем R_e представляет собой H, галоген, C1-C6 алкил или OR_h, каждый R_f и R_g независимо представляет собой C1-C6 алкил или C3-C8 циклоалкил, и R_h представляет собой H или C1-C6 алкил, или R_h, R_d, атом кислорода, связанный с R_h, и атом азота, связанный с R_d, вместе образуют гетероциклоалкил C3-C10;

R₃ и R₄ независимо представляют собой H, галоген, нитро, циано, amino, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, C3-C10 циклоалкил, C3-C10 гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

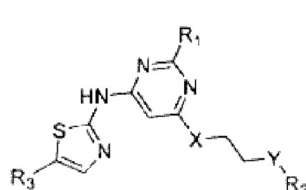
m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 1 или 2; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-57



PTM-57a

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-57 или РТМ-57а:

R^1 представляет собой С1-С6 алкил или тиаалкил;

Х представляет собой О или NR_a , где R_a представляет собой Н или С1-С6 алкил;

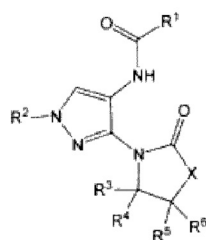
У представляет собой CR_bR_c или NR_d , где каждый R_b и R_c независимо представляют собой Н, галоген, С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси, amino, или R_d представляет собой Н или С1-С6 алкил; если Х представляет собой NR^a , и У представляет собой CR_bR_c , R_b вместе с R_a , атомом углерода, связанным с R_a , и атомом азота, связанным с R_a , образуют незамещенный С3-С10 гетероциклоалкил; или если Х представляет собой NR_a , и У представляет собой NR_d , R_d вместе с R_a и атомами азота, с которыми они связаны, образуют незамещенный С3-С10 гетероциклоалкил;

R_2 представляет собой $-CH_2CH_2R_e$ или NR_fR_g , где R_e представляет собой Н, галоген или OR_h , и каждый R_f и R_g независимо представляет собой незамещенный С1-С6 алкил, и R_h представляет собой Н или незамещенный С1-С6 алкил; если У представляет собой NR_d , R^2 представляет собой $-CH_2CH_2R_e$, и R_e представляет собой OR_h , R_h вместе с R_d , атомом кислорода, связанным с R_h , и атомом азота, связанным с R_d , образуют

незамещенный С3-С10 гетероциклоалкил; и

R_3 представляет собой незамещенный 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-58

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-58:

R^1 представляет собой 5-6-членный моноциклический ароматический гетероциклоалкил, 8-14-членный конденсированный полициклический ароматический гетероциклоалкил или С6-14 арил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из следующих:

(1) атом галогена;

(2) С1-С6 алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 группами, выбранными из галогена или гидроксила;

(3) С6-14 арил, необязательно замещенный от 1 до 3 галогенами;

(4) 5-6-членный моноциклический ароматический гетероциклоалкил или 8-14-членный конденсированный полициклический ароматический гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из следующих:

(i) amino, необязательно монозамещенный или бизамещенный С1-С6 алкилом, причем С1-С6 алкил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из следующих: (a) атом галогена или (b) С3-С10 циклоалкил;

- (ii) атом галогена;
- (iii) C1-C6 алкокси;
- (iv) циано;

(v) C1-C6 алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из: (a) азида, (b) amino, необязательно монозамещенного или бизамещенного C1-C6 алкилом, причем C1-C6 алкил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из атома галогена или C3-C10 циклоалкила, (c) гидроксила, (d) атома галогена;

(vi) формил;

(vii) карбоксил;

(viii) карбамоил;

(ix) C3-C10 циклоалкил; или

(x) 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклоалкил;

(5) 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклоалкил, 9-14-членный конденсированный полициклический неароматический гетероциклоалкил или 7-14-членный спиро гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из следующих:

(i) C1-C6 алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из: (a) гидроксила, (b) amino, необязательно монозамещенного или бизамещенного C1-C6 алкилом, (c) циано или (d) C6-14 арила;

(ii) оксо;

(iii) гидроксил;

(iv) карбамоил; или

(v) тиогруппа;

(6) C3-C10 циклоалкилсульфонил;

(7) C1-C6 алкил-карбонил;

(8) 5-6-членный моноциклический ароматический гетероциклический сульфонил; или

(9) галогенизированная тиогруппа;

R^2 представляет собой

(1) C1-C6 алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из следующих:

(1) C1-C6 алкокси-карбонил, (ii) C1-C6 алкилсульфонил, (iii) карбамоил, (iv) циано, (v) 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3 оксогруппами, или (vi) атом галогена;

(2) C3-C10 циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3 гидроксильными; или

(3) 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклоалкил;

R_3 и R_4 независимо представляют собой

(1) атом водорода; или

(2) C1-C6 алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из amino, причем amino необязательно монозамещен или бизамещен C1-C6 алкилом;

R_5 и R_6 независимо представляют собой

(1) атом водорода;

(2) гидроксил;

(3) C1-C6 алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из: (i) гидроксила; (ii) amino, необязательно монозамещенного или бизамещенного заместителями, выбранными из: (a) C1-C6 алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомами галогена; (b) C3-C10 циклоалкила, необязательно замещенного от 1 до 3

атомами галогена; (с) 3-8-членного моноциклического неароматического гетероциклоалкила; (d) C1-C6 алкилсульфонил; (e) C1-C6 алкил-карбонила или (f) C3-C10 циклоалкилкарбонила; (iii) атомы галогена; (iv) C1-C6 алкилтио; (v) C1-C6 алкилсульфинил или (vi) C1-C6 алкилсульфонил;

(4) C1-C6 алкокси;

(5) amino, необязательно монозамещенный или бизамещенный заместителями, выбранными из следующих: (i) C1-C6 алкил, (ii) C1-C6 алкил, (iii) C1-C6 алкилсульфонил;

(6) 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклоалкил;

(7) карбоксил; или

(8) карбамоил, необязательно монозамещенный или бизамещенный C1-C6 алкилом; или

R^5 и R^6 объединены для необязательного образования: (1) 3-8-членного моноциклического не ароматического гетероциклила или (2) C3-C10 циклоалкила;

X представляет собой CR^7R^8 , NRS, O или S;

R^7 и R^8 независимо представляют собой: (1) атом водорода; (2) циано; (3) C1-C6 алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 гидроксилами; или (4) гидроксил;

R^7 и R^8 объединены для необязательного образования:

(1) C3-C10 циклоалкила, необязательно замещенного от 1 до 3 заместителями, выбранными из: (i) оксо или (ii) гидроксил а;

(2) 3-8-членного моноциклического не ароматического гетероциклила, необязательно замещенного от 1 до 3 группами C7-16 (арил) алкила-;

R^9 представляет собой:

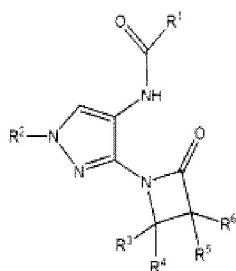
(1) атом водорода;

(2) C1-C6 алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 заместителями, выбранными из: (i) гидроксиль; (ii) C1-C6 алкокси, необязательно замещенного от 1 до 3 группами C6-14 арила; или (iii) amino, необязательно монозамещенного или бизамещенного C1-C6 алкилом;

(3) C2-6 алкенила; или

(4) C7-16 (арил) алкила-, необязательно замещенного от 1 до 3 C1-C6 алкоксигруппами; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



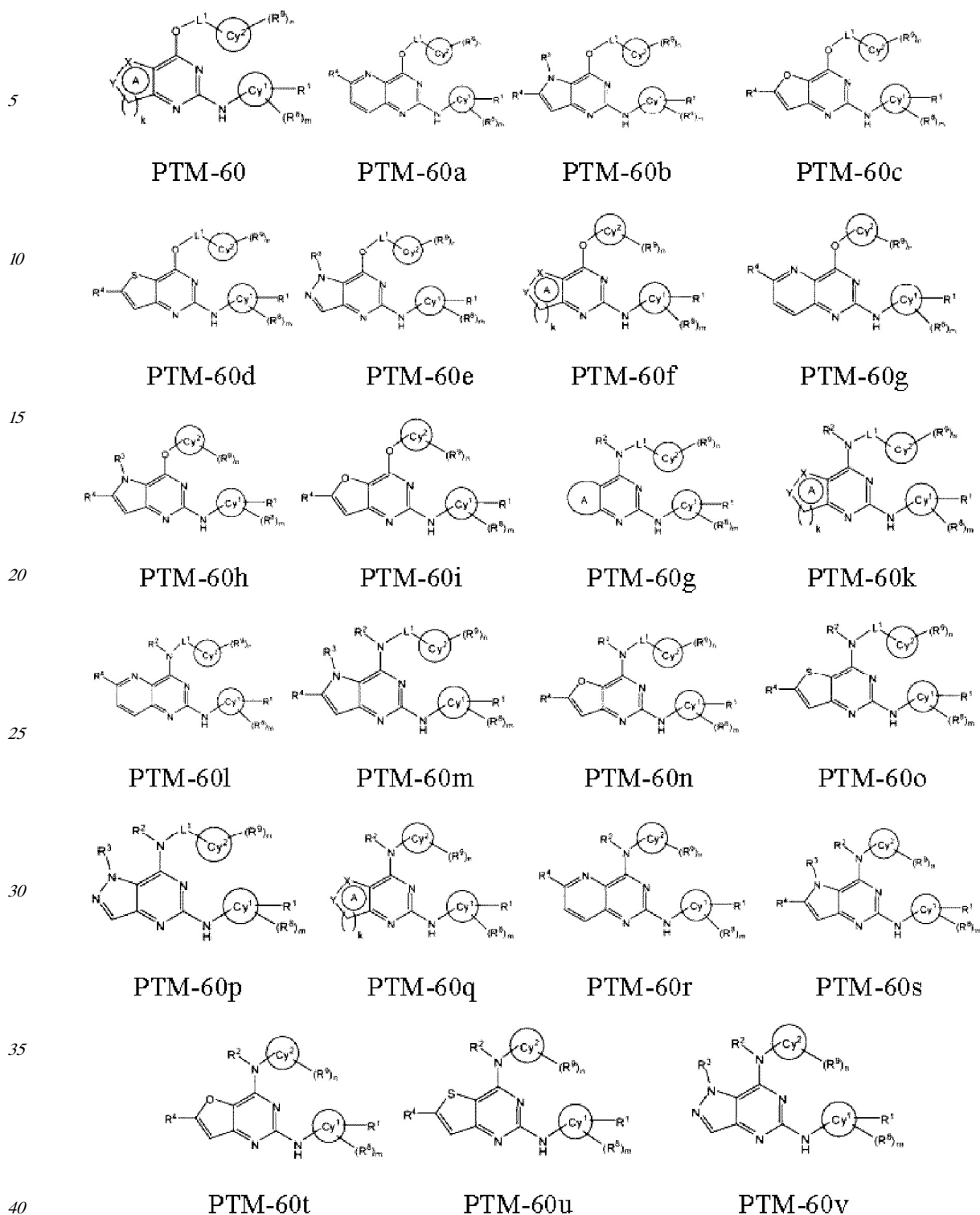
РТМ-59

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-59:

R^1 необязательно замещен гетероарилем или C6-14 арилом;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо представляют собой водород или заместители; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет

следующую структуру:



или ее фармацевтически приемлемый оксид, фармацевтически приемлемый сольват и/или фармацевтически приемлемую соль, причем в PTM-60, PTM-60a, PTM-60b, PTM-60c, PTM-60d, PTM-60e, PTM-60f, PTM-60g, PTM-60h, PTM-60i, PTM-60j, PTM-60k, PTM-60l, PTM-60m, PTM-60n, PTM-60o, PTM-60p, PTM-60q, PTM-60r, PTM-60s, PTM-60t, PTM-60u или PTM-60v:

кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный насыщенный, ненасыщенный или частично ненасыщенный 5-6-членный гетероциклоалкил, при условии, что гетероциклоалкил не является тиазолилом;

Су¹ представляет собой 5-членный гетероарил;

Су² представляет собой C3-12 циклоалкил, необязательно конденсированный с от 5-

до 6-членным гетероарилом или от 5- до 7-членным гетероарилом;

L¹ представляет собой связь или C1-C3 алкилен, и одна из CH₂ групп необязательно замещена O или NH;

X представляет собой N, NR³, O или S;

Y представляет собой CR⁴ или N;

если X представляет собой N, то к равно 2, и кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил; если X представляет собой NR³, S или O, то к равно 1, и кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил;

R¹ выбран из H, замещенного или незамещенного C1-C3 алкила, замещенного или незамещенного C1-C4 алкокси, замещенного или незамещенного C3-C6 циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного C6-12 арила, замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероарила, галогена, CN, -NO₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NRUR¹², -C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹³C(O)R¹⁴, -OC
(O)R¹⁴, -C(O)₂R¹¹, -NR¹³C(O)NR¹¹R¹², -NR¹³S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴;
при условии, что R¹ не является -NH₂;

R² выбран из H либо замещенного или незамещенного C1-C3 алкила;

R³ выбран из H, замещенного или незамещенного C1-C4 алкила, замещенного или незамещенного C2-4 алкенила, замещенного или незамещенного C2-4 алкинила, замещенного или незамещенного C3-C6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C3-C6 циклоалкенила, замещенного или незамещенного 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного C5-12 арила, замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероарила, -CN, -C(O)R⁶ и -C(O)NR^{7a}R^{7b};

R⁴ выбран из H, замещенного или незамещенного C1-4 алкила, замещенного или незамещенного C2-4 алкенила, замещенного или незамещенного C2-4 алкинила, замещенного или незамещенного C1-C4 алкокси, замещенного или незамещенного C3-C6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C3-C6 циклоалкенила, замещенного или незамещенного 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного C5-12 арила, замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероарила, -OH, -OR⁶, -CN, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR^{7a}R^{7b}, COOH или галогена;

R⁶ выбран из замещенного или незамещенного C1-C4 алкила, замещенного или незамещенного C3-C6 циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного C6-12 арила, замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероарила;

каждый R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из H либо замещенного или незамещенного C1-C3 алкила; или R^{7a} и R^{7b} вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R⁸ независимо выбран из C1-C4 алкила, C1-C4 галогеналкила, галогена, CN

или -NO₂;

каждый R⁹ независимо выбран из C1-C4 алкила, C1-C4 галогеналкила, C3-C8 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-7-членного гетероарила, галогена, CN, -NO₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹³C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁴, -C(O)₂R¹¹, -NR¹³C(O)NR¹¹R¹², -NR¹³S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹¹R¹², -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴;

R¹⁰ выбран из H, C1-C4 алкила, C2-4 алкенила, C2-4 алкинила, C3-C8 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-7-членного гетероарила;

R¹¹ и R¹² независимо представляют собой H, C1-C4 алкил, C3-C8 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-7-членный гетероарил; или R¹¹ и R¹² вместе с N, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный гетероциклоалкил;

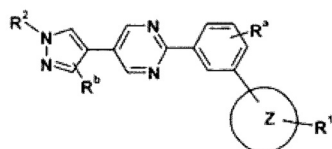
R¹³ выбран из H или C1-C4 алкила;

R¹⁴ выбран из C1-C4 алкила, C3-C8 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, фенила или 5-7-членного гетероарила;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1 или 2; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-61

и ее фармацевтически приемлемый таутомер, соль и стереоизомер, включая их смеси во всех соотношениях; причем в РТМ-61:

R¹ отсутствует либо представляет собой A или Q-Het,

Z представляет собой , причем X представляет собой O, S или N, Y

представляет собой C или N, T представляет собой C или N, или Z представляет собой пиридинил или пиридазинил;

R^a отсутствует либо представляет собой OR³, CF₃, Hal, NO₂;

R^b отсутствует либо выбран из A или CONHet;

R² представляет собой H, Het, Q-Het, Cус, A или OA,

Het представляет собой 4-9-членный моноциклический или конденсированный спиро- или мостиковый бицикл, который является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и содержит 1-3 группы, независимо выбранные из N, O, S, CO, SO или SO₂, и при этом один или два атома H могут быть замещены A, OA, CO A, CN, Hal,

NO₂, OR³, SOA или SO₂A;

Cус представляет собой 4-8-членный насыщенный карбоцикл, который необязательно содержит SO, SO₂, CO и является необязательно монозамещенным или бизамещенным

группами, выбранными из $\text{CO}(\text{NR}^3)_2$ и COHet , OR^3 , Het1 , A , $\text{CH}_2\text{Het1}$, NH_2 , NHCOA , $\text{OCH}_2\text{Cys1}$, SO_2A или $-\text{SA}(=\text{NH})(=\text{O})$,

Q представляет собой линейный или разветвленный алкилен, содержащий 1-6 атомов углерода, причем 1-5 атомов H могут быть замещены группами, независимо выбранными из OR^3 , Hal, $\text{N}(\text{R}^3)_2$, и при этом 1 или 2 группы C≡C могут быть заменены группами, независимо выбранными из CO, SO, SO_2 и NR^3 , или Q представляет собой 4-8-членный дивалентный гетероцикл, который является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

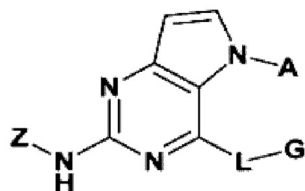
A представляет собой линейный или разветвленный алкил, содержащий 1-10 атомов углерода, причем 1-7 атомов H могут быть замещены группами, независимо выбранными из $-\text{OR}^3$, Hal, $\text{NH}\text{SO}_2\text{A}$, SO_2A , SO A, $\text{N}(\text{R}^3)_2$, и при этом 1, 2 или 3 несмежные CH_2 -группы могут быть заменены группами, независимо выбранными из $-\text{CO}-$, NR^3 и/или $-\text{O}-$;

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

R^3 представляет собой H или C1-C6 алкил, причем один атом H может быть замещен группой, выбранной из OH, O-C1-C6 алкила или Hal,

Het1 представляет собой 5- или 6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, который содержит 1-3 атома N- и/или O-, необязательно монозамещенный A;

Cys1 представляет собой циклоалкил, содержащий 3-7 атомов; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-62

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-62:

A представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами R^1 ;

L выбран из O или NR^2 ;

G представляет собой C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил или фенил, необязательно замещенный одной или более группами R^3 ;

Z представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами R^4 ;

каждый R^1 независимо выбран из C1-C6 алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, гидроксид, галогена, C1-C6 алкокси C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, амина, $(\text{C1-C6 алкил})_2$ -амино, карбоксид или C1-C6 алкилсульфонид;

R^2 выбран из водорода или C1-C6 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из гидроксид, оксо, C1-C6 алкила, 4-6-членного

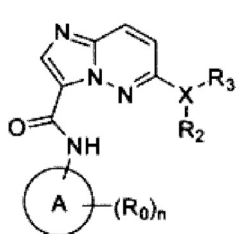
гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, гидроксил C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкилациламино, C1-C6 алкилкарбонила или C1-C6 алкиламиноацила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, содержащей C1-C6 алкил, циано, C3-C6 циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил, оксо, галогенизированный C1-C6 алкил, гидроксил C1-C6 алкил, 4-6-членный гетероциклоалкилкарбонил или $R^{4a}R^{4b}NC(O)-$;

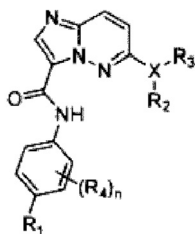
каждый R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из водорода, дейтерия, C1-C6 алкила, галогенизированного C1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила, C1-C6 алкокси C1-C6 алкила, 4-6-членного гетероциклоалкил C1-C6 алкила, 5-10-членного гетероарил C1-C6 алкила или 4-6-членного гетероциклоалкила;

причем в R^1 , R^3 , R^4 , R^{4a} и R^{4b} циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, как независимая группа или как часть группы, необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила или оксо; причем гетероциклоалкил и гетероарил содержат один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; или

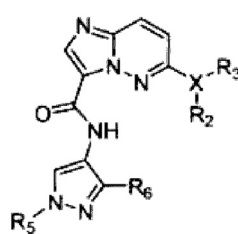
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-63



PTM-63a



PTM-63b

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-63, PTM-63a или PTM-63b:

кольцо А представляет собой ароматическое кольцо или ароматический гетероцикл; n равно целому числу 0-4;

X выбран из N или O;

R_0 выбран из C1-C4 алкила, гетероцикла, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CN$, $-CONH_2$,

галогена, $-(CH_2)_m-R^a$, $-O-(CH_2)_m-R^a$;

m равно целому числу 1-4;

R^a представляет собой азотсодержащий гетероцикл, причем азотсодержащий гетероцикл может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$;

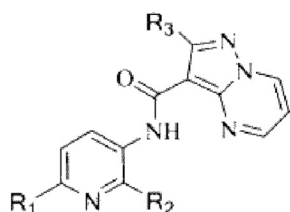
R^2 и R^3 независимо выбраны из атомов водорода, гетероцикла, $-CH_2CH_2-N(R^b)_2$,

R^2 и R^3 могут быть соединены атомами азота с образованием гетероцикла, причем упомянутый выше гетероцикл может в дальнейшем замещаться одним или более R_c ;

R^b выбран из атома водорода, C1-4 алкила или ацетила;

R_c выбран из $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OH$, $-NH_2$ или формила; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-64

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-64:

R_1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, нитро, трифторметил, циано, $NH(CO)R_4$, C1-C8 алкил, C1-C8 алкокси или C3-C6 циклоалкил;

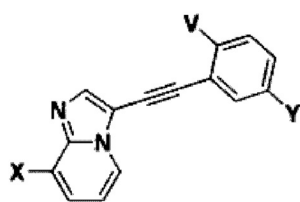
R_2 представляет собой водород, дейтерий, галоген или NR_5R_6 ;

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или амино;

R_4 представляет собой C1-C8 алкил, C3-C6 циклоалкил, C5-C10 арил или C5-C10 арилгетероциклоалкил; причем арил гетероциклоалкил может необязательно содержать один или более других гетероатомов, выбранных из O, S или N; причем арил или арилгетероциклоалкил могут быть необязательно замещены, от монозамещения до пентазамещения, одинаковыми или разными заместителями, выбранными из: галогена, трифторметила, циано, нитро или гидроксила;

R_5 и R_6 могут быть одинаковыми или разными, и представляют собой водород, дейтерий, C1-C8 алкил, или R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероциклоалкил, который может необязательно содержать один или более других гетероатомов, выбранных из O, S или N, и гетероциклоалкил может быть необязательно замещен, от монозамещения до пентазамещения, одинаковыми или разными заместителями, выбранными из: формами да, галогена, гидроксила, нитро, циано или амино; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



PTM-65

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-65:

V представляет собой водород, дейтерий, галоген либо замещенный или незамещенный C1-5 линейный или разветвленный алкил, причем замещенный алкил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, нитро или -CN;

X представляет собой $-NHR^1$;

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный 6-10-членный арил либо замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, причем замещенный арил или замещенный

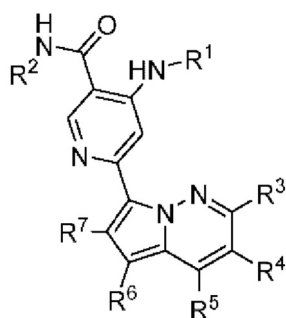
гетероарил могут быть замещены следующими: незамещенный C1-10 линейный или разветвленный алкил, или C1-10 линейный или разветвленный алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из: галогена, метокси и диметиламина или галогена, или amino, или 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, либо замещенный арил или замещенный гетероарил конденсированы с C3-C10 кольцом или 5-10-членным кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S;

Y представляет собой $-(C=O)NHR^2$, $-NH(C=O)R^2$ или $-NH(C=O)NHR^2$;

R^2 представляет собой замещенный или незамещенный 6-10-членный арил либо замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, причем замещенный арил или замещенный гетероарил могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из следующих: галоген, $-CH_2-R^3$, C₁₋₁₀ линейный или разветвленный алкил, замещенный или незамещенный галогеном, C1-2 алкокси, незамещенный или замещенный галогеном, C6-C10 циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, незамещенный или замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, и незамещенный или замещенный amino, причем замещенный гетероарил, замещенный гетероциклоалкил и замещенный amino могут быть замещены незамещенным или замещенным C1-C3 линейным или разветвленным алкилом, причем замещенный C1-C3 линейный или разветвленный алкил может быть замещен диметиламином;

R^3 представляет собой 5-10-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, который может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из: метил, этил, диметиламином и галоген, или быть незамещенным; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-66

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-66:

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из: а) C1-10 алкила, который необязательно замещен Z^1 ; б) C3-C10 циклоалкила, который необязательно замещен Z^1 ; в) 5-10-членного гетероарила, который необязательно замещен Z^1 ; д) 6-10-членного арила, который необязательно замещен Z^1 ; е) 4-7-членного моноциклического гетероциклоалкила,

который необязательно замещен Z^1 ; f) 6-12-членного бициклического гетероциклоалкила, который необязательно замещен Z^1 ; или g) $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или $-H$;

5 каждый R^3 и R^4 независимо выбраны из: а) H , галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

10 б) C1-9 алкила, который необязательно замещен Z^1 ;

с) C2-9 алкинила, который необязательно замещен Z^1 ;

д) C2-9 алкенила, который необязательно замещен Z^1 ;

е) 5-10-членного гетероарила, который необязательно замещен Z^1 ;

15 ф) 6-10-членного арила, который необязательно замещен Z^1 ;

г) 4-12-членного гетероциклоалкила, который необязательно замещен Z^1 ; или

h) C3-C10 циклоалкила, который необязательно замещен Z^1 ;

каждый R^5 , R^6 и R^7 независимо выбран из: а) H , галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ или $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$;

б) C1-5 алкила, который необязательно замещен Z^1 ; или

25 с) циклопропила, оксетанила или ацетанила, который необязательно замещен Z^1 ;

Z^1 независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C1-9 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-15 циклоалкил, C1-C8 галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, $-OR^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

35 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещен Z^{1a} ; каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C1-9 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-15

40 циклоалкил, C1-C8 галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

45 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещен Z^{1b} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой H , C1-9 алкил, C2-6 алкенил, C2-6

алкинил, С3-15 циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

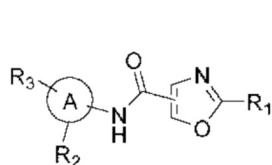
причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или

гетероциклоалкил необязательно замещен Z^{1a} ; каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидроксил, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C1-9 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-15 циклоалкил, C1-C8 галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, $-\text{O}(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{O}(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{O}(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{O}(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{O}(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{NH}(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{NH}(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{NH}(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{NH}(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C3-15 циклоалкил})_2$, $-\text{N}(\text{C2-6 алкенил})_2$, $-\text{N}(\text{C2-6 алкинил})_2$, $-\text{N}(\text{C3-15 циклоалкил})_2$, $-\text{N}(\text{C1-C8 галогеналкил})_2$, $-\text{N}(\text{арил})_2$, $-\text{N}(\text{гетероарил})_2$, $-\text{N}(\text{гетероциклоалкил})_2$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{арил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{гетероарил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C1-9 алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C3-15 циклоалкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C2-6 алкенил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C2-6 алкинил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C3-15 циклоалкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C1-C8 галогеналкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{арил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероарил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероциклоалкил})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{S}(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{S}(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{S}(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{S}(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{S}(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{N}(\text{C1-9 алкил})(\text{S}(\text{O})(\text{C1-9 алкил}))$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C1-9 алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C2-6 алкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C1-9 алкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C2-6 алкенил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C2-6 алкинил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C3-15 циклоалкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C1-C8 галогеналкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{гетероциклоалкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C1-9 алкил})$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C1-9 алкил})_2$;

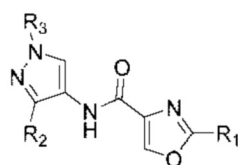
причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, C1-9 алкилом, C1-C8 галогеналкилом, -ОН, -NH₂, -NH(C1-9 алкилом), -NH(C3-15 циклоалкилом), -NH(C1-C8 галогеналкилом), -NH(арилом), -NH(гетероарилом), -NH(гетероциклоалкилом), -N(C1-9 алкилом)₂, -N(C3-15 циклоалкилом)₂, -NHC(O)(C3-15 циклоалкилом), -NHC(O)(C1-

С8 галогеналкилом), -NHC(O)(арилом), -NHC(O)(гетероарилом), -NHC(O)
(гетероциклоалкилом), -NHC(O)O(C1-9 алкилом), -NHC(O)O(C2-6 алкинилом), -NHC(O)
O(C3-15 циклоалкилом), -NHC(O)O(C1-С8 галогеналкилом), -NHC(O)O (арилом), -NHC
(O)O (гетероарилом), -NHC(O)O (гетероциклоалкилом), -NHC(O)NH(C1-9 алкилом), -S
(O)(NH)(C1-9 алкилом), S(O)₂(C1-9 алкилом), -S(O)₂(C3-15 циклоалкилом), -S(O)₂(C1-С8
галогеналкилом), -S(O)₂(арилом), -S(O)₂(гетероарилом), -S(O)₂(гетероциклоалкилом),
-S(O)₂NH(C1-9 алкилом), -S(O)₂N(C1-9 алкилом)₂, -O(C3-15 циклоалкилом), -O(C1-С8
галогеналкилом), -O(арилом), -O(гетероарилом), -O(гетероциклоалкилом) или -O(C1-9
алкилом); при условии, что: если R¹ представляет собой С3 алкил, R² представляет
собой F или гидроксил, замещенный С5 алкилом, R³, R⁵, R⁶, R⁷ представляют собой H,
и если R⁴ представляет собой CN, R¹ замещен Z¹; или

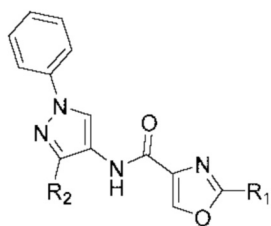
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет
следующую структуру:



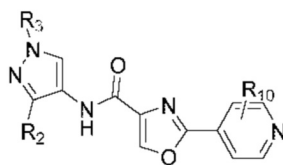
PTM-67



PTM-67a



PTM-67b



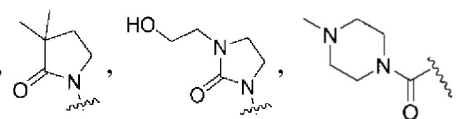
PTM-67c

причем в РТМ-67, РТМ-67а, РТМ-67b или РТМ-67 с:

кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил;

R¹ представляет собой водород либо моноциклический или бициклический гетероарил,
необязательно замещенный 1-3 R₁₀;

R² представляет собой водород, дейтерий, R₀, циано,



галогеналкил, -C(O)NH₂, -C(O)NHR₀, -C(O)NH-R₀-OH, -C(O)NH-R₀-N(алкил)₁₋₂, -C(O)
NH-R₀₀-OR₀, -C(O)N(R₀)₂, -C(O)NH-циклоалкил, -C(O)NH-гетероциклоалкил, -C(O)NH-
(пиразолил, необязательно замещенный R₀), -C(O)-R₀, -C(O)-циклоалкил, -S(O)₂NH₂,
-S(O)₂NH-R₀, -S(O)₂NH-циклоалкил, -R₀-NH₂, -R₀₀-OH, -R₀₀-OR₀, R₀₀-(морфолин-4-ил)
фенил, фенил, оксадиазолил или тетразолил, необязательно замещенный R₀,
оксадиазолил необязательно замещен R₀, R₀₀-OH или R₀-OR₀;

R³ представляет собой водород, дейтерий, R₀, галогеналкил, циклоалкил,
гетероциклоалкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, -C(O)N(R₀)₂,
-R₀₀-циклоалкил, -R₀₀-гетероциклоалкил, -R₀₀-фенил, -R₀₀-OH, -R₀₀-OR₀, и циклоалкил,

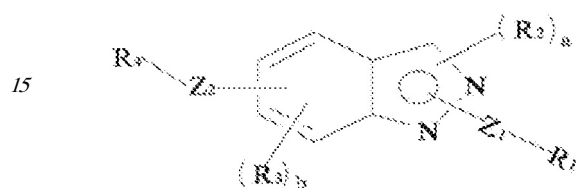
гетероциклоалкил, фенил и пиридил необязательно замещены R_0 , галогеном, $-C(O)-OR_0$, $-C(O)-R_0$, $-OH$, $-OR_0$, $-S(O)_2-R$, $-O$ -галогеналкилом, $-OR_{00}$ - (морфолин-4-илом), $-R_0-OH$, $-R_{00}-OR$, морфолин-4-илом или $-R_{00}$ - (морфолин-4-илом);

5 R_1^0 представляет собой водород, дейтерий, R_0 , галоген, циано, галогеналкил, циклоалкил, $-OR_0$, необязательно замещенный amino, $-O$ -галогеналкил, $-R_0-OH$, $-R_{00}-OR_0$ или $-R_{00}$, необязательно замещенный amino;

R_0 представляет собой алкил;

10 R_{00} представляет собой алкил или алкилен; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-68

20 где в РТМ-68:

Z_1 отсутствует либо представляет собой замещенный или незамещенный C1-C6 алкилен, замещенный или незамещенный C3-C6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C2-C6 алкенилен, или замещенный или незамещенный C2-C6 алкинилен;

25 Z_2 представляет собой карбонил,

30 R_1 представляет собой

каждый R_2 и каждый R_3 отсутствует или независимо представляет собой замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, замещенный C3-C10 циклоалкил, галоген, замещенный или незамещенный C1-C10 галогеналкил, замещенный или незамещенный C1-C12 гидроксиалкил, замещенный или незамещенный C1-C12 сульфгидриалкил, замещенный или незамещенный C3-C12 гидроксциклоалкил, замещенный или незамещенный C3-C12 сульфгидрилциклоалкил, пиано, нитро, замещенный или незамещенный 3-12-членный гетероциклоалкил, $-A-R_{10}$ или $-N(R_{11})R_{12}$;

40 R_4 представляет собой замещенный или незамещенный C6-C20 арил, или замещенный или незамещенный 5-20-членный гетероарил;

R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, или замещенный или незамещенный C3-C10 циклоалкил;

R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, или замещенный или незамещенный C3-C10 циклоалкил;

45 R_7 представляет собой водород, дейтерий, замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, замещенный или незамещенный C3-C10 циклоалкил, или $R_{13}-C(O)-$;

каждый R_8 и R_9 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C1-

C10 алкил, или R₈ и R₉ вместе с атомом S, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклоалкил;

R₁₀ представляет собой водород, дейтерий, замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-12-членный гетероциклоалкил, или -R₁₄-R₁₅;

каждый R₁₁ и R₁₂ независимо представляет собой водород, дейтерий, замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, или замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил;

R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, или замещенный или незамещенный C3-C10 циклоалкил;

R₁₄ представляет собой замещенный или незамещенный C1-C6 алкилен;

R₁₅ представляет собой замещенный или незамещенный C3-C12 циклоалкил, или замещенный или незамещенный C3-C12 гетероциклоалкил;

причем любой «замещенный» относится к одному или более (предпочтительно 1, 2, 3 или 4) атомам водорода в группе, замещенной заместителем, выбранным из группы, состоящей из: C2-C8 ацила, C3-C8 циклоалкила, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкилтио, гидроксила, сульфгидрила, amino, нитро, галогена, 3-12-членного гетероциклоалкила, циано, C1-C10 галогеналкила, C3-C8 галогенциклоалкила, C2-C4 сложного эфира, C2-C4 амида, C1-C4 карбоксила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C6-C12 арила, 5-12-членного гетероарила, -N(R₁₆)R₁₁;

каждый R₁₆ и R₁₇ независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил;

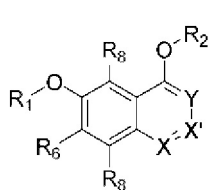
каждое кольцо гетероциклоалкила, гетероарила и гетероалкила независимо имеет 1-3 (предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из N, O и S;

A представляет собой S или O;

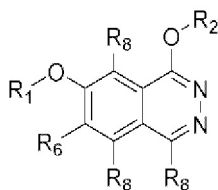
a равно 0 или 1,

b равно 0, 1, 2 или 3; или

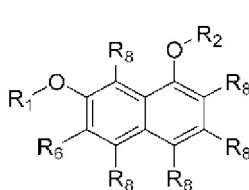
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



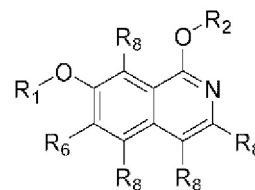
PTM-69



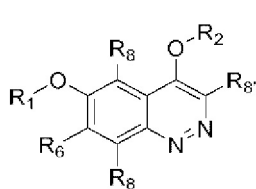
PTM-69a



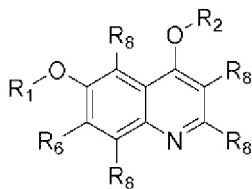
PTM-69b



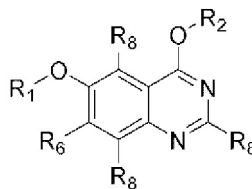
PTM-69c



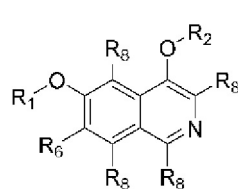
PTM-69d



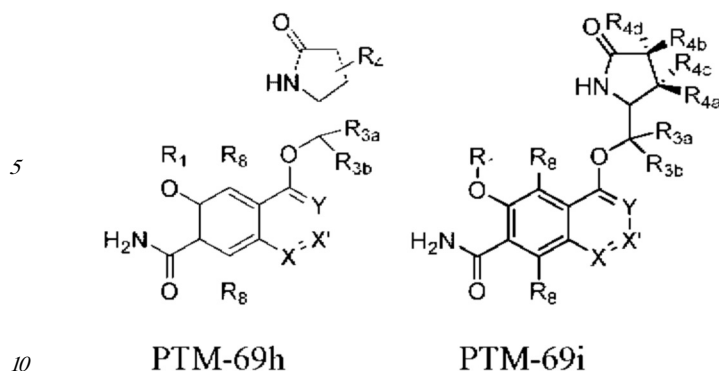
PTM-69e



PTM-69f



PTM-69g



или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-69, PTM-69a, PTM-69b, PTM-69 c, PTM-69d, PTM-69e, PTM-69f, PTM-69g, PTM-69h, PTM-69i:

каждый X и X' независимо представляет собой CR₈, N или -N⁺-O⁻; Y независимо

15 представляет собой N, -N⁺-O⁻ или CR₈; при условии, что по меньшей мере один из X, X или Y не является ни N, ни -N⁺-O⁻, и не более чем один из X, X или Y представляет собой -N⁺-O⁻;

R₁ представляет собой C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, -(CR_{3a}R_{3b})_m-(3-7-
20 членный циклоалкил), -(CR_{3a}R_{3b})_m-(3-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-3 гетероатома, -(CR_{3a}R_{3b})_m-(5-10-членный гетероарил), содержащий 1-3 гетероатома, или -(CR_{3a}R_{3b})_m-C6-C12 арил, причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещен од одного до пяти
25 заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, -OR₅, -SR₅, -NR_{11a}R_{11b}, циано, C1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила или -C1-C6 алкокси;

R² представляет собой -(CR_{3a}R_{3b})_m-(3-10-членный циклоалкил), -(CR_{3a}R_{3b})_m-(3-10-
членный гетероциклоалкил), содержащий 1-3 гетероатома, -(CR_{3a}R_{3b})_m-(5-10-членный
30 гетероарил), содержащий 1-3 гетероатома, или -(CR_{3a}R_{3b})_m-C6-C12 арил; причем циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещен 1-5 R₄; причем, если гетероатом гетероциклоалкила и гетероарила представляет собой N, то N необязательно замещен R₄; или R² представляет собой C1-C6 алкил, причем алкил
35 необязательно замещен NH₂, OH или циано;

R_{3a} и R_{3b} независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил, в каждом случае; R₄ независимо представляет собой связь, дейтерий, галоген, циано, C1-C6 алкил, C2-6
алкенил, оксо, -OR₅, -SR₅, -S(O)R₉, -S(O)₂R⁹, -NR_{11a}R_{11b}, -C(O)R₁₀, -(CR_{3a}R_{3b})_n-(3-7-
40 членный циклоалкил), -(CR_{3a}R_{3b})_n-(4-10-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-3 гетероатома, -(CR_{3a}R_{3b})_n-(5-10-членный гетероарил), содержащий 1-3 гетероатома, или -(CR_{3a}R_{3b})_n-C6-C12 арил, в каждом случае; причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно и независимо замещен от 1 до
45 5 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OR₅, -SR₅, -NR_{11a}R_{11b}, циано, C1-C6 алкила, C3-C6 циклоалкила или -C1-C6 алкокси; или два R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно

замещен от 1 до 3 заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, OR_5 , $-SR_5$, $-NR_{11a}R_{11b}$, циано, C1-C6 алкила или C1-C6 алкокси; причем алкил или алкокси необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, дейтерия, OR_5 , $-SR_5$, $-NR_{11a}R_{11b}$ или циано; причем, если гетероатом гетероциклоалкила представляет собой N, то N необязательно замещен $R_{4'}$;

$R_{4'}$ независимо представляет собой C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, $-C(O)R_{10}$, $-S(O)_2R_9$, $-(CR_{3a}R_{3b})_n$ -(3-7-членный циклоалкил), $-(CR_{3a}R_{3b})_n$ -(4-10-членный гетероциклоалкил) или $C(O)(CH_2)_tCN$; причем каждый алкил, алкенил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен 1-5 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OH, циано или C1-C6 алкокси; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с соответствующими атомами, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, OR_5 , $-SR_5$, $-NR_{11a}R_{11b}$, циано, C1-C6 алкила или C1-C6 алкокси, причем алкил или алкокси необязательно замещен галогеном, дейтерием, OR_5 , $-SR_5$, $-NR_{11a}R_{11b}$ или циано;

каждый R_{4a} и R_{4b} независимо представляет собой водород, дейтерий, дейтерий, F, OH, $-OR_5$, метил, этил, винил, циклопропил или пропил, необязательно замещенный 1-5 дейтериями, фторами, метокси или OH;

R_{4c} и R_{4d} независимо представляют собой галоген, OH, дейтерий, C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, $-OR_5$, $-(CR_{3a}R_{3b})_n$ -(3-6-членный циклоалкил), $-(CR_{3a}R_{3b})_n$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), NH_2 , в каждом случае, причем каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен 1-5 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OH, циано или C1-C6 алкокси; или R_{4c} и R_{4d} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 3-7-членный циклоалкил, причем гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно и независимо замещены 1-3 фторами, C1-C3 алкилами или C1-C3 фторалкилами; или

R_{4c} и R_{4a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 3-7-членный циклоалкил, причем каждый гетероциклоалкил и циклоалкил независимо необязательно замещен 1-3 фторами, C1-C3 алкилами или C1-C3 фторалкилами;

R_5 независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен галогеном, дейтерием, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкилтио, $-NR_{11a}R_{11b}$, циано, C1-C6 алкилом или C3-C6 циклоалкилом; или два R_5 вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил;

R_6 представляет собой водород, дейтерий, $-C(O)NHR_7$, CO_2R_7 или циано;

R_7 представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R_8 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, OR_5 , $-SR_5$, $-NR_{11a}R_{11b}$, C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-C6 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероарил или арил, причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещен от 1 до 3 галогенами, C3-C6 циклоалкилами, C3-C6 гетероциклоалкилами, содержащими 1 или 2 гетероатома N, OR_5 , $-SR_5$, $-NR_{11a}R_{11b}$, циано, C1-C3 алкил, $-C(O)R_{10}$ или оксо;

R_8 представляет собой водород, дейтерий, дейтерий, галоген, циано, OR_5 , $-SR_5$ или $-NR_{11a}R_{11b}$;

R_9 представляет собой $-(CR_{3a}R_{3b})_p$ -(C1-C3 алкил), $-(CR_{3a}R_{3b})_p$ -(4-6-членный циклоалкил), $-(CR_{3a}R_{3b})_p$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) или $-(CR_{3a}R_{3b})_p$ -(C5-C9 арил), причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или арил необязательно замещен фтором или C1-C3 алкилом;

R_{10} представляет собой C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, OH, C1-C6 алкокси или циано;

каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен дейтерием, C1-C6 алкокси или циано; если это он представляет собой C2-6 алкил, то алкил необязательно замещен дейтерием, C1-C6 алкокси, циано, галогеном или OH;

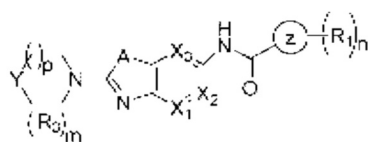
m равно независимо 0, 1, 2 или 3;

n равно независимо 0, 1, 2 или 3;

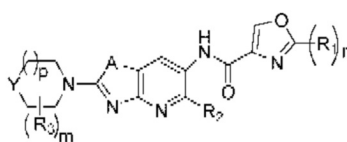
p равно независимо 0 или 1; и

t равно 1, 2 или 3; или

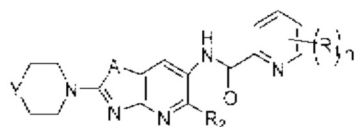
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



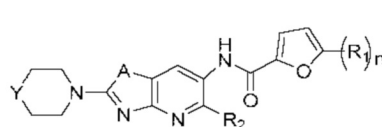
PTM-70



PTM-70a



PTM-70b



PTM-70c

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-70, РТМ-70а, РТМ-70b или РТМ-70 с:

каждый X_1 и X_3 независимо представляет собой СН или N; X_2 представляет собой CR^2 или N; при условии, что один из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O, N или S;

Y представляет собой N, CH_2 или O;

кольцо Z представляет собой арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

R_1 независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероарил, в каждом случае; заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиалкил или $-NR_aR_b$;

R^2 представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или $-NR_aR_b$; причем заместитель представляет собой алкил, amino, галоген или гидроксил;

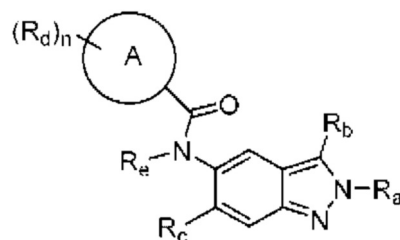
R_3 представляет собой алкил или гидроксил, в каждом случае;

R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, алкил, ацил, гетероарил или гетероциклоалкил;

m и n равны, каждый независимо, 0, 1 или 2;

p равно 0 или 1; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-71

где в РТМ-71:

кольцо А представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил;

каждый R_d независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил или 5-10-членный гетероарил; и алкил, циклоалкил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила или amino;

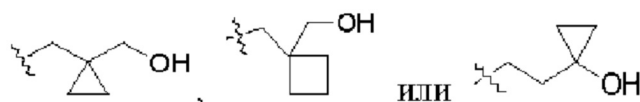
n равно 1, 2, 3 или 4;

R_e представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R_c представляет собой водород, дейтерий, -O-(C1-C6 алкил), -O-(C3-C8 циклоалкил), -O-(3-8-членный гетероциклоалкил), -O-(6-10-членный арил), -O-(5-10-членный гетероарил), -N(C1-C6 алкил)₂, -NH(C3-C8 циклоалкил), -NH(C3-C8 гетероциклоалкил), -NH(6-10-членный арил), -NH(5-10-членный гетероарил), C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C3-C8 циклоалкил, C3-C8 гетероциклоалкил, C6-C10 арил или 5-10-членный гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, amino, галогена, -O-(C1-C6 алкила) и циано;

R_b представляет собой водород, дейтерий, -O-(C1-C6 алкил), -O-(C3-C8 циклоалкил), -O-(C3-C8 гетероциклоалкил), -O-(6-10-членный арил), -O-(5-10-членный гетероарил), -N(C1-C6 алкил)₁₋₂, -NH(C3-C8 циклоалкил), -NH(C3-C8 гетероциклоалкил), -NH(6-10-членный арил), -NH(5-10-членный гетероарил), C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C3-C8 циклоалкил, C3-C8 гетероциклоалкил, C6-C10 арил или 5-10-членный гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, amino, галогена и циано;

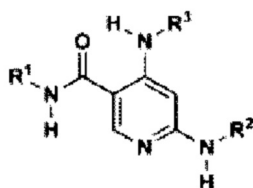
R_a представляет собой водород, дейтерий, 3-8-членный гетероциклоалкил, C3-C8 циклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, C1-C6 алкил,



; алкил необязательно замещен одной или

более группами, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C1-C6 алкокси,

галогенизированного C1-C6 алкокси, S(O)1-2(C1-C6 алкила), S(O)1-2(C3-C6 циклоалкила), незамещенного либо моно- или полизамещенного галогеном C3-C6 циклоалкила, незамещенного либо моно- или дизамещенного метилом моноциклического насыщенного гетероцикло алкила, имеющего 4-6 атомов в кольце и содержащего гетероатомы или гетерогруппы, выбранные из O, S, SO или SO₂; и циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, галогена, amino, циано, C1-C6 алкила, -O(C1-C6 алкила), галогенизированного C1-C6 алкила, гидроксил C1-C6 алкила и amino C1-C6 алкила; причем * представляет собой участок связывания, в котором группа присоединена к остальной части молекулы; или



PTM-72

или стереоизомер, или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-72:

R¹ представляет собой: (a) C2-C3 гидроксильный алкил, замещенный 0-4 R^{1a}, причем R^{1a} выбран из F, Cl, -OH, -CHF₂, -CN, -CF₃, -OCH₃ и циклопропил;

(b) C1-C3 алкил, замещенный -O(C1-C3) алкилом и 0-4 R^{1a}, причем R^{1a} выбран из F, Cl, -OH, -CHF₂, -CN, -CF₃ и циклопропила;

(c) C4-8 алкил, замещенный 0-7 R^{1a}, причем R^{1a} выбран из F, Cl, -OH, -CHF₂, -CN, -CF₃, -OCH₃, циклопропила или -OP(O)(OH)₂;

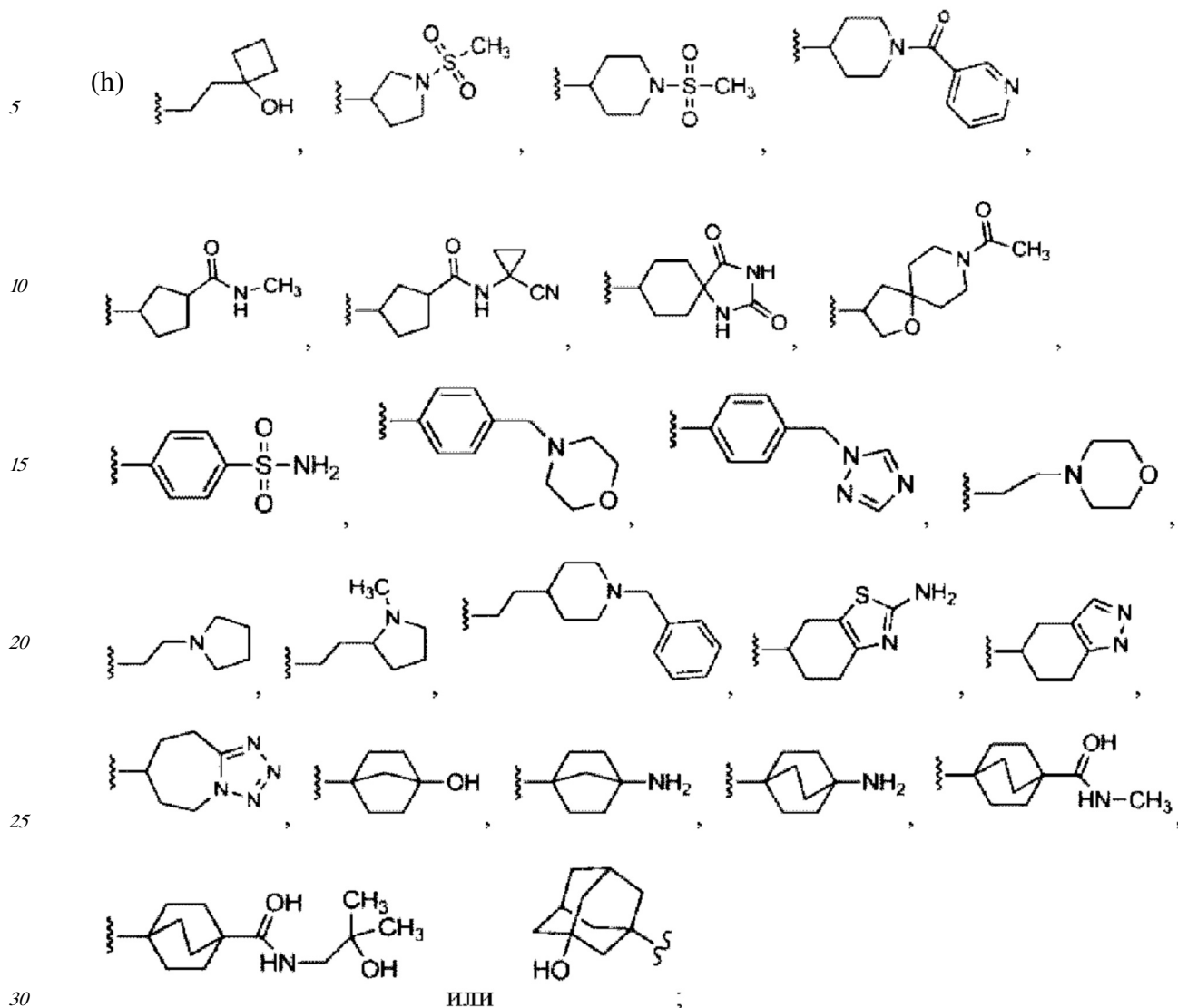
(d) -(CH₂)₂-4NHC(O)(C1-C6 алкил), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(C1-C6 алкил), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O) O(C1-C6 алкил), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁NH(C1-C6 алкил) или -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁N(C1-C6 алкил)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(C3-C6 циклоалкил), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁(C3-C6 фторциклоалкил), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(C1-C6 гидроксильный алкил), -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)N(C1-C6 алкил)(фенил) или -(CH₂)₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₂)₀₋₁R, причем R представляет собой фенил, морфолинил, пирролидинил, тиазолил или тетрагидропиран;

(e) пиклогексил, циклопентил, циклопропил или циклобутил, которые замещены 0-2 заместителями, независимо выбранными из следующих: -OH, -OCH₃, оксо, -NH₂, нитро, C1-C6 алкил, C1-C6 гидроксильный алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C1-C3 алкил), -C(O)NH(C1-C6 гидроксильный алкил), -C(O)NH(C3-C6 циклоалкил), -C(O)NH(C3-C6 фторциклоалкил), -C(O)NH(C3-C6 цианоциклоалкил), -NHC(O)(C1-C3 алкил), -NHC(O)(пирридил), -NHC(O)(морфолинил), -NHC(O)(гидроксильный бицикло(2,2,2)гептил), -NHC(O)NH(C1-C4 алкил), -NHC(O)O(C1-C3 алкил), -NHS(O)₂CH₃, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂(C1-C3 алкил), -S(C1-C3 алкил), тиазолил, метилпиразолил или C1-C3 алкил, замещенный -OH или циклопропилом;

(f) -(CH₂)₂фенил, причем фенил замещен -C(O)NH₂, -C(O)NH(C1-C3 алкилом) или -S(O)₂NH₂;

(g) пиперидинил, азетидинил, азапиролопентан, пиперазинил, необязательно, которые

необязательно замещены -C(O)(C1-C3 алкилом); или



R^2 представляет собой фенил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, триазолил, бензоксазолил, пиразол опиридил, пирролопиридил, бензотиазолил, ти аз о л опиридил, пиразолопиримидинил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, хинолил, циннолинил, хиназолинил, хиноксапил, 1,5-дiazанафтил, 1,6-дiazанафтил, пиридопиразинил или пиридопиримидинил, и каждый независимо замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, -OH, -CN, C1-C3 алкил, -CH₂C(O)OCH₃, -O(C1-C3 алкил), -NH₂, -NH(C1-C3 алкил), -NH(циклопропил), -C(O)NH₂, -NHC(O)(C1-C3 алкил), -NH(тетрагадропиралил), гидроксипирролидил, оксо, -O (пиперидинил) или пиридил;

R_3 представляет собой: (a) C1-C6 алкил, замещенный 0-4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, -CH₃, -CF₃, фенил, тетрагидрофуранил, морфолинил или C3-C6 циклоалкил;

(b) C1-C6 гидроксyalкил, замещенный 0-3 группами, выбранными из F, фенила, фторфенила, дифторфенила или дихлорфенила;

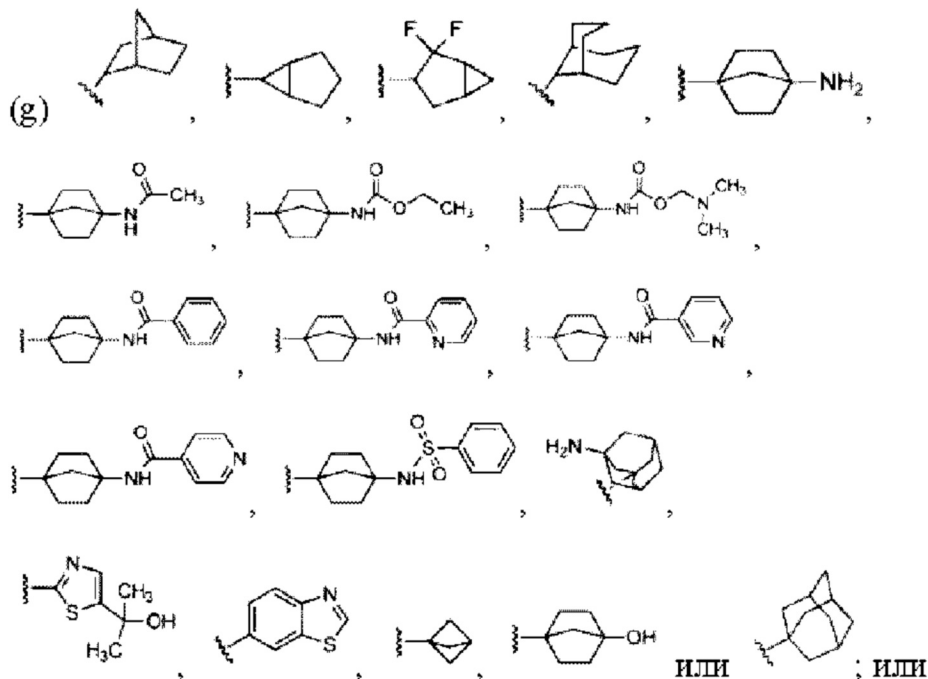
(c) -(CH₂)₀₋₂(C3-C7 циклоалкил), замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, -OH, C1-C3 гидроксyalкил, C1-C3 алкил, -O(C1-C3 алкил), -OCF₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C1-C3 алкил), -C(O)NH(C1-C3 фторалкил), -C(O)NH

(C1-C3 гидрокси алкил), -C(O)NH(C3-C5 циклоалкил), -C(O)N(C1-C3 алкил)₂, -S(O)₂CH₃, -CF₂H, -NH₂, -C(O)CH₂CH₃ или пиразолил;

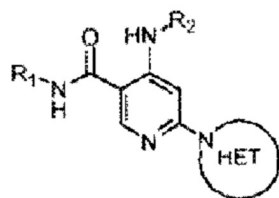
(d) оксетанил, тетрагидропиранил или фтортетрагидропиранил;

(e) тиазолил, замещенный 0-2 группами, выбранными из C1-C3 гидроксиалкила;

(f) фенил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из следующих: -OH, -CN, -O(C1-C3 алкил), C1-C3 гидроксиалкил, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂(C1-C3 алкил), пиразолил, имидазол или метилтетразолил; или



в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-73

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-73:

HEТ представляет собой гетероарил, выбранный из следующих: пиразолил, индолил, пирроло[2,3-b]пиридил, пирроло[2,3-b]пиримидил, пиразоло[3,4-b]пиридил, пиразоло[3,4-b]пиримидил, 2,3-Дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридил, имидазоло[4,5-b]пиридил или пуринил, причем гетероарил необязательно замещен R_a или R_b;

R_a представляет собой водород, дейтерий, F, Cl, Br, -CN, -OH, C1-C4 алкил, C1-C4 гидроксиалкил, C1-C4 фторалкил, C1-C4 алкокси, -NH₂, -NH(C1-C4 алкил), -N(C1-C4 алкил)₂, -NH(C1-C4 гидроксиалкил), -NH(C1-C4 фторалкил), -NH(C1-C6 гидроксил-фторалкил), -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)(C1-C6 алкил), -CH₂NHC(O)(C1-C6 гидроксиалкил), -CH₂NHC(O)NH(C1-C6 алкил), -CH₂KHC(O)KHCH₂(феиил), -CH₂NHC(O)N(C1-C4 алкил)₂, -CH₂NHC(O)O(C1-C4 алкил), -CH₂NHC(O)(C3-C6 циклоалкил), -CH₂NHC(O)

(тетрагидрофуранил), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2(\text{C3-C6 циклоалкил})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (тетрагидропиранил), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C1-C4 алкил})$, пирролидинил, гидроксипирролил или пиридазинил;

R_b представляет собой водород или $-\text{NH}_2$;

R_1 представляет собой: (i) C1-C6 алкил, C1-C6 фторалкил, C1-C6 гидроксил-алкил, C1-C8 гидроксил-фторалкил, $-(\text{C1-C6 алкилен})\text{O}(\text{C1-C4 алкил})$, $-(\text{C1-C6 алкилен})\text{O}(\text{C1-C4 фторалкил})$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{O}(\text{C1-C4 алкил})$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{O}(\text{C1-C4 дейтерированный алкил})$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{O}(\text{C1-C4 фторалкил})$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{C}(\text{C3-C6 циклоалкил})_2(\text{OH})$, $-(\text{C1-C4 алкилен})\text{NHC}(\text{O})(\text{C1-C4 алкилен})\text{OC}(\text{O})(\text{C1-C3 алкил})$, $-(\text{C1-C6 алкилен})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C1-C4 алкил})$, $-(\text{C1-C6 алкилен})\text{P}(\text{O})(\text{C1-C4 алкокси})_2$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{NH}(\text{C1-C4 алкил})$, $-(\text{C1-C6 алкилен})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C4 алкил})$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C4 алкил})$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C4 гидроксиалкил})$ или $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;

(ii) $-(\text{C1-C3 алкилен})\text{R}_x$, $-(\text{C1-C3 фторалкилен})\text{R}_x$, $-(\text{C1-C3 алкилен})\text{C}(\text{O})\text{R}_x$, $-(\text{C1-C3 алкилен})\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$, $-(\text{C1-C3 фторалкилен})\text{C}(\text{O})\text{NHR}_x$ или $-\text{CH}_2\text{CF}=(\text{тетрагидропиранил})$, причем R_x выбран из следующих циклилов: C3-C6 циклоалкил, тетразолил, 1,1-диоксидотетрагидротиофенил, 1,1-диоксидотиоморфолино, оксадиазолил, пиперидил, пиперазинил, пирролидил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиридил, имидазолил, морфолинил, фенил и триазинил, причем каждый циклил необязательно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, -OH, $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{ацетаминофенил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{метокси фенил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{аминосulьфонилфенил})$, оксетанил, фенил или морфолинил;

(iii) C3-C6 циклоалкил или C4-C6 циклоалкенил, каждый замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, -OH, -CN, C1-C3 алкил, C1-C3 алкокси, S (C1-C3 алкил), нитро, $\text{S}(\text{O})_2(\text{C1-C3 алкил})$, C1-C4 гидроксиалкил, $-\text{C}(\text{C1-C3 алкил})(\text{OH})$ (C3-C6 циклоалкил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C3 алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C1-C3 алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C1-C4 гидроксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C3 алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C1-C3 дейтерированный алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C3-C6 циклоалкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C3 алкил})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C1-C3 алкил})$, пиридил, имидазолил, пиразолил, метилимидазолил, метилпиразолил или тиазолил;

(iv) тетрагидрофуранил, пиперидил, пиразолил, фенил, пиридил или пиримидил, каждый замещен 0-1 заместителем, выбранным из следующих: -OH, C1-C3 алкил, C1-C3 фторалкил, C1-C4 гидроксиалкил, C1-C3 алкокси, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C4 алкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C1-C4 алкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C1-C4 алкил})$, $-\text{NH}(\text{C1-C3 алкил})$, $-\text{O}(\text{C1-C3 алкилен})\text{N}(\text{C1-C3 алкил})_2$, $-\text{CH}_2(\text{морфолинил})$, азетидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, оксетанил, пиперазинил, пиперидинил, метилпиперазинил, метоксипиперидинил, пиридил, пиримидил, метилсульфонилазетидин или $-\text{C}(\text{O})(\text{метилсульфонилазетидин})$; или

(v) пирроло[2,3-с]пиридил, бициклический [2.2.1]гепт-1-ол, тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин или 1,3-дiazаспиро[4.5]дек-2,4-дион; и

R^2 представляет собой: (i) C1-C7 алкил или C2-6 алкенил, каждый из которых независимо замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, -OH или -CN; $-(\text{C1-C4 алкилен})\text{O}(\text{C1-C4 алкила})$, $-(\text{C1-C4 алкилен})\text{O}(\text{C1-C4 фторалкила})$, $-(\text{C1-C6 алкилен})\text{NH}_2$, $-(\text{C1-C6 алкилен})\text{S}(\text{O})_2(\text{C1-C3 алкила})$, $-(\text{C1-C6 фторалкилен})\text{NH}(\text{C1-C3 алкила})$;

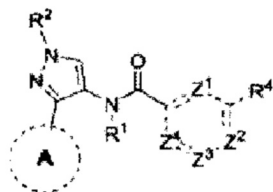
алкила) или $-(C1-C6 \text{ алкилен})NHC(O)(C1-C4 \text{ фторалкила})$;

(ii) $-(C1-C4 \text{ алкилен})R_y$, причем R_y представляет собой C3-C6 алкил, азетидин, оксетан, оксазолил, пиридил, тетрагидропиранил, каждый из которых независимо замещен 0-3 заместителями, выбранными из следующих: F, -OH, C1-C3 алкил, C1-C3 гидроксиалкил, $-C(O)(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C3 \text{ фторалкил})$, $-C(O)(C1-C3 \text{ цианоалкил})$, $-C(O)O(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)(\text{дафторфенил})$, $-NH_2$, $-NH(C1-C3 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C3 \text{ фторалкил})$, $-NH(\text{оксетан})$, $-NHC(O)(C1-C3 \text{ алкил})$, $-NHC(O)(C1-C3 \text{ фторалкил})$, $-NHC(O)(C3-C6 \text{ циклоалкил})$, $-NHC(O)(\text{фторфенил})$, $-S(O)_2(C1-C3 \text{ алкил})$, имидазолил, фенил, пиримидил, фторпиримидил, хлоргофимидил или метоксипиримидил;

(iv) адамантил, гидроксиадамантил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]оксазолил, бензо[d]триазолил, бензо[d]тиазолил, бицикло[1.1.1]пентил или гадроксисибико[2.2.1]гептил; или

(v) фенил, пиразолил, тиазолил, тиадиазолил или индазолил, каждый из которых независимо замещен 0-2 заместителями, выбранными из следующих: F, -Cl, -OH, -CN, C1-C4 алкил, C1-C4 гидроксиалкил, C1-C4 фторалкил, C1-цианоалкил, C1-C3 алкокси, C3-C6 циклоалкил, $-(C1-C3 \text{ алкилен})O(C1-C3 \text{ алкил})$, $-(C1-C3 \text{ алкилен})O(C1-C3 \text{ фторалкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3 \text{ алкил})$, $-NHC(O)(C1-C3 \text{ алкил})$, $-NHC(O)S(O)_2(C1-C3 \text{ алкил})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2(C1-C3 \text{ алкил})$, пиразолил, метилпиразолил, имидазолил, триазолил, метилтетразолил, этилтетразолил, фенил, пиримидил, фторпиримидил или тетрагидропиранил; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-74

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-74:

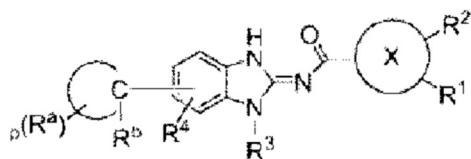
кольцо А представляет собой арил или гетероциклоалкил;

R_1 представляет собой H, алкил или гетероалкил;

R^2 представляет собой H, алкил, гетероалкил или гетероциклоалкил;

каждый Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 независимо представляет собой N или CR_3 , причем по меньшей мере один из Z^1, Z^2, Z^3 и Z^4 является N;

R_4 представляет собой галоген, гетероциклоалкил, арил, -О-арил или -NH-арил; или в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



РТМ-75

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в РТМ-75:



представляет собой C_{3-10} арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

каждый R^a независимо представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

R^b представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂; или R^b

отсутствует;

кольцо X представляет собой C_{3-10} арил; 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; конденсированный C_{3-10} арил; конденсированный 5-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл; конденсированный 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; или конденсированное 5-10-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждый из перечисленного выше необязательно замещен;

R^1 представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

R^2 представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂; R_3

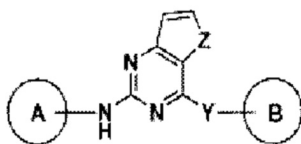
представляет собой -R или -галогеналкил;

R^4 представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂; каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий, C_{1-6} алифатическую группу, C_{3-10} арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждый из перечисленного выше необязательно замещен; или

два R на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют - C_{3-10} арил, 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; каждый из перечисленного выше необязательно замещен;

и p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; или

в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-76

или ее стереоизомер, таутомер, сольват или их фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-76:

Y выбран из O, S, SO, SO₂ или NR¹;

Z выбран из S, O или NR²;

A представляет собой замещенный или незамещенный арил или гетероарил;

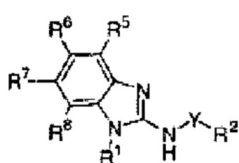
B представляет собой циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен одной или более группами R³;

R¹ выбран из водорода или алкила;

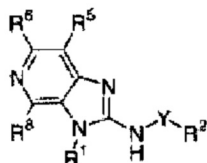
R² выбран из водорода, дейтерия, алкила, гидроксиалкила, цианоалкила, алкоксиалкила, алкоксикарбонилалкила, аминоксилалкила, алкиламиноацилалкила, диалкиламиноацилалкила, (гетероциклоалкил)алкила-, (арил)алкила- или (гетероарил) алкила-;

каждый R³ независимо выбран из алкила, гетероциклоалкила, галогена, гидроксила, R^{3a}R^{3b}N-, карбоксила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, гетероциклоалкоксила, (гетероциклоалкил)алкилокси, гидроксиалкоксила или R^{3a}R^{3b}NC(O)-, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксила, алкокси, amino, алкил амин о и диалкиламино, в каждом случае; каждый R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из водорода, дейтерия, алкила, циклоалкила, гидроксиалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксила, алкокси, amino, алкил амин о и диалкиламино; или

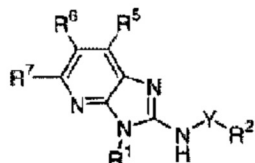
в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



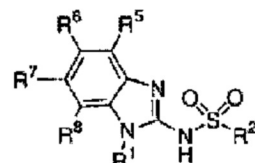
PTM-77



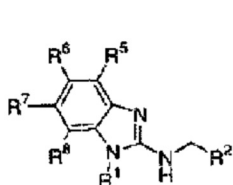
PTM-77a



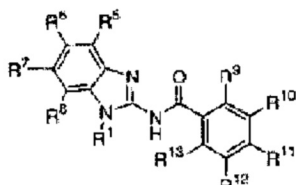
PTM-77b



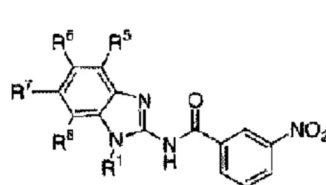
PTM-77c



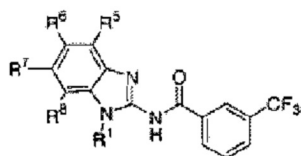
PTM-77d



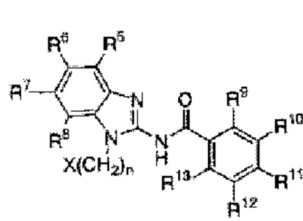
PTM-77e



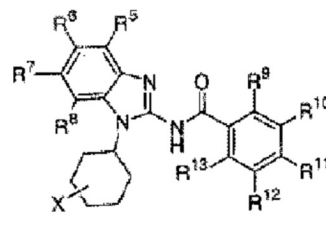
PTM-77f



PTM-77g



PTM-77h



PTM-77i

или ее стереоизомеры, таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли; причем в PTM-77, PTM-77a, PTM-77b, PTM-77 c, PTM-77d, PTM-77e, PTM-77f, PTM-77g, PTM-77h, PTM-77i:

R^1 выбран из H, (C1-C8) алкила, C1-C4 галоген алкил а, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 aminoалкила, -C1-C4 алкил-O-C1-C4 алкила, -O-C1-C4 алкила, C3-C8 циклоалкил а, C3-C8 циклоалкил (C1-C8)алкила, гетероциклоалкил (C1-C8)алкила, 6-10-членного арила, арил(C1-C8)алкила, гетероарил (C1-C8)алкила или гетероарила, причем алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены;

R^2 выбран из C1-C8 алкила, C1-C4 галогеналкил а, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 aminoалкила, -C1-C4 алкил-O-C1-C4 алкила, -O-C1-C4 алкила, 6-10-членного арила или гетероарила, причем алкил, циклоалкил, арил, гетероарил необязательно замещены;

каждый R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена, C1-C4 алкила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 aminoалкила, -C1-C4 алкил-O-C1-C4 алкила, -O-C1-C4 алкила, арила, арил(C1-C4)алкила, гетероарила, CN, CO_2R' , $CONR''$, NR'' , NO_2 , OR' , SR' , $C(O)R'$, $OC(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR''$, $S(O)_mNR''$, $S(O)_mR$ и $N(R'')S(O)_mR'$, причем алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены, причем нижний индекс m равен целому числу 1 или 2;

каждый R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из H, галогена, C1-C4 алкила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 aminoалкила, -C1-C4 алкил-O-C1-C4 алкила, -O-C1-C4 алкила, арила, арил(C1-C4)алкила, гетероарила, CN, CO_2R' , $CONR''$, NR'' , NO_2 , OR' , SR' , $C(O)R'$, $OC(O)R'$, $N(R'')C(O)R'$, $N(R'')CO_2R'$, $N(R'')C(O)NR''$, $S(O)_mNR''$, $S(O)_mR$ и $N(R'')S(O)_mR'$, алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно

замещены, причем нижний индекс m равен целому числу 1 или 2;

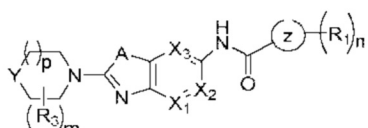
X выбран из H , OR' , $NR'R''$, $OC(O)R$, CO_2R , $CONR'R''$, $OCONR'R''$, $N(R'')C(O)R$, $C(O)R$, $N(R'')CO_2R'$ или $N(R'')C(O)NR'R''$;

Y представляет собой $C(O)$, $S(O)$, $S(O)_2$ или $-CH_2-$;

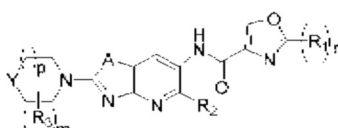
каждый R' и R'' независимо выбран из H , C1-C4 алкила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 аминоалкила, -C1-C4 алкил-O-C1-C4 алкила, -O-C1-C4 алкила, арила, арил(C1-C4)алкила, причем алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены; или

R' и R'' вместе с атомами N , связанными с ними, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо.

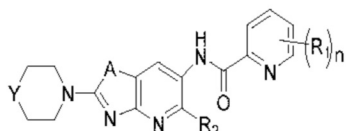
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



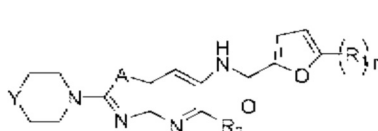
PTM-70



PTM-70a



PTM-70b



PTM-70c

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-70, PTM-70a, PTM-70b или PTM-70:

каждый X_1 и X_3 независимо представляет собой CH или N ; X_2 представляет собой CR^2 или N ; при условии, что один из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N ;

A представляет собой O или S ;

Y представляет собой N , CH_2 или O ;

кольцо Z представляет собой 6-10-членный арил, 5-6-членный гетероарил или 3-8-членный гетероциклоалкил;

R_1 независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пирролидил или необязательно замещенный пиперидинил, в каждом случае; заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или $-NR_aR_b$;

R^2 представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный пирролидил, необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный фуранил, необязательно замещенный азабицикло [3.2.1] октан или циклопропил; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

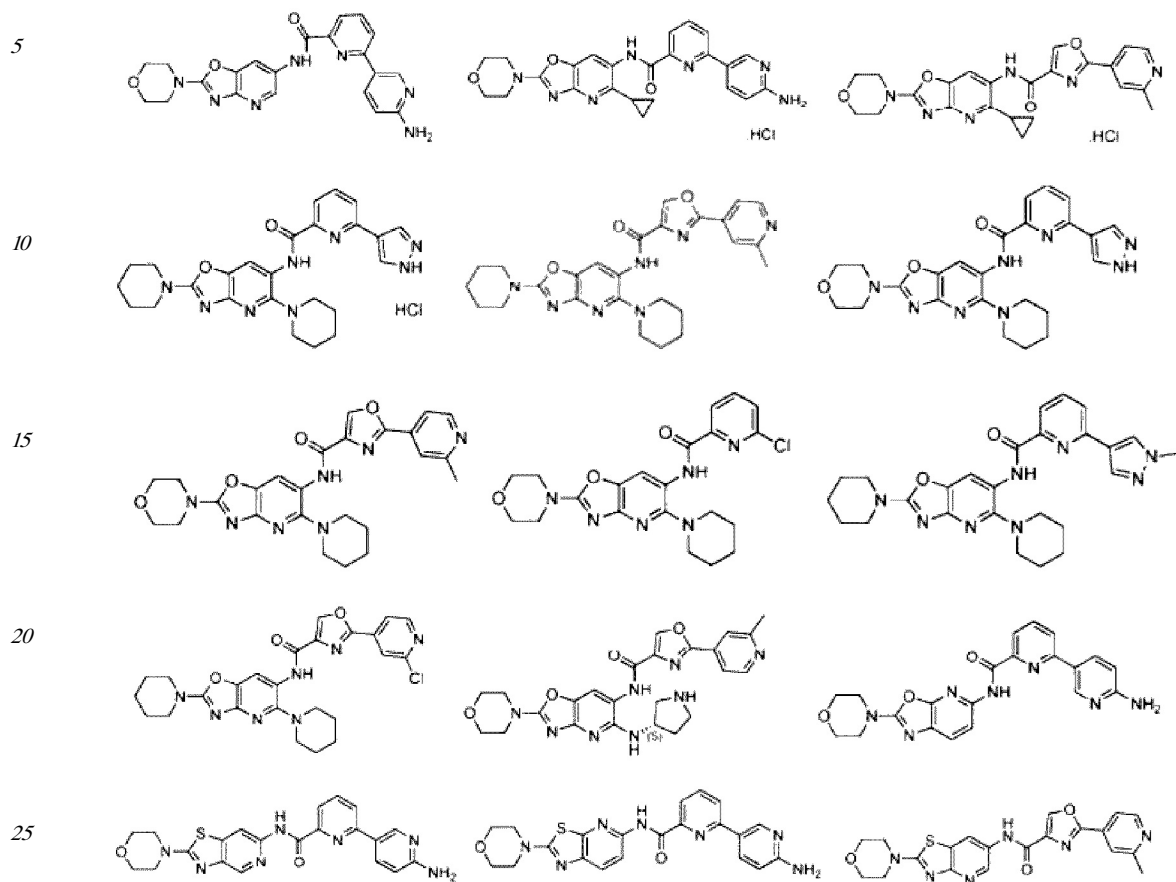
R_3 представляет собой алкил или гидроксил, в каждом случае;

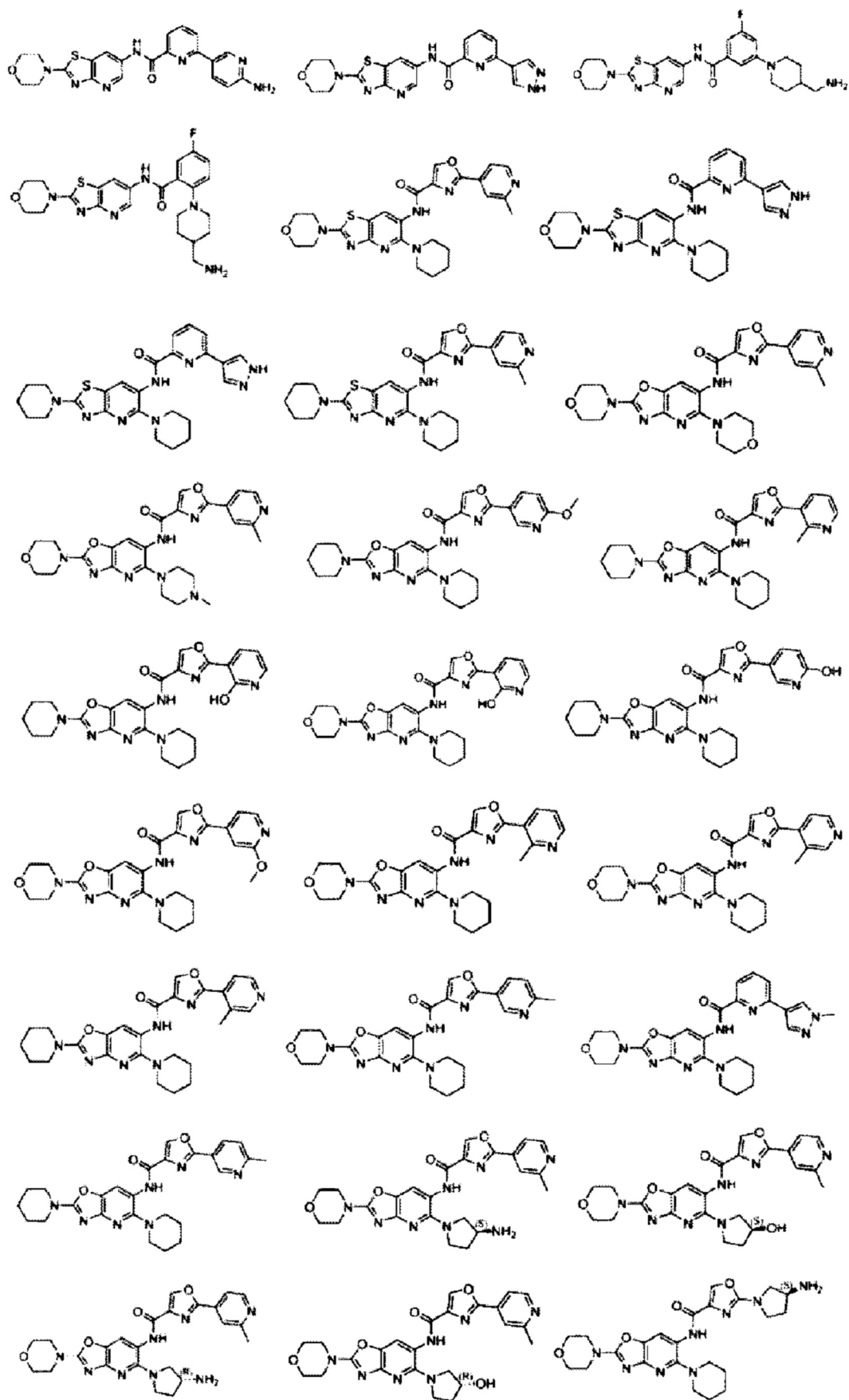
R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, алкил, ацил, гетероарил или гетероциклоалкил;

m и n равны, каждый независимо, 0, 1 или 2;

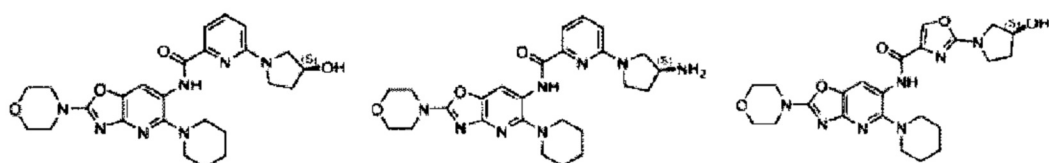
р равно 0 или 1.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ выбран из

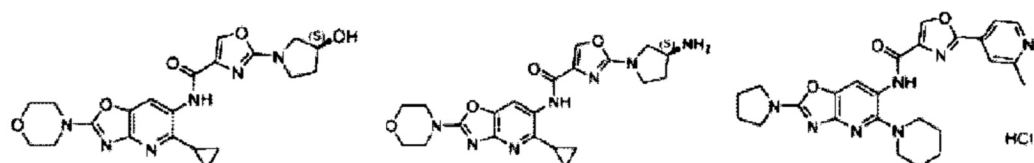




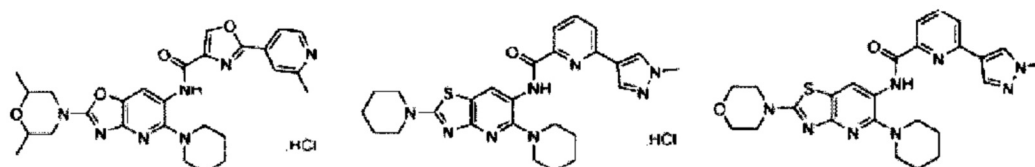
5



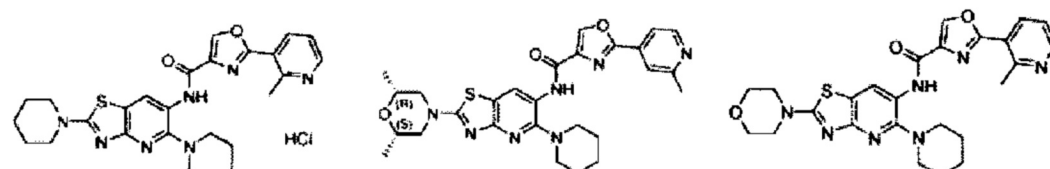
10



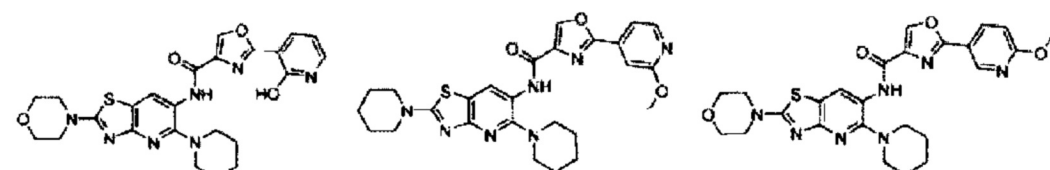
15



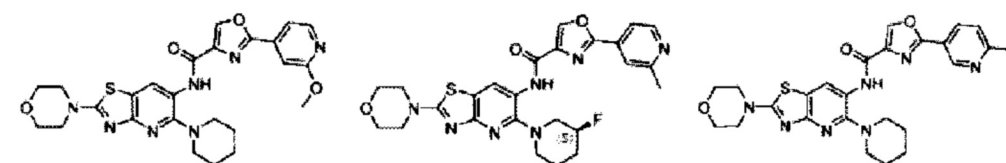
20



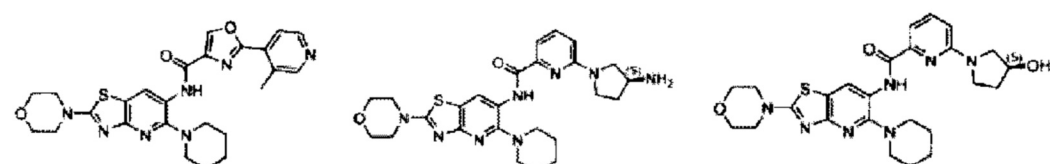
25



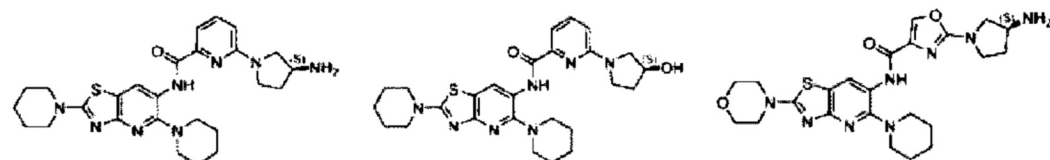
30



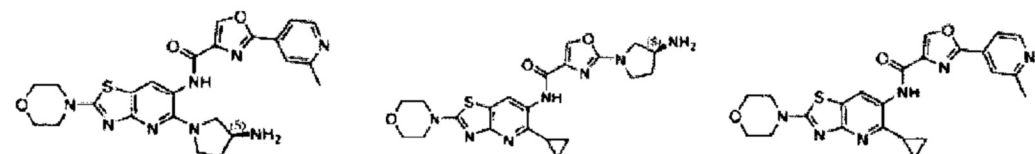
35



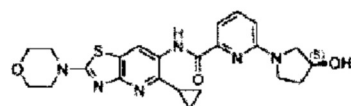
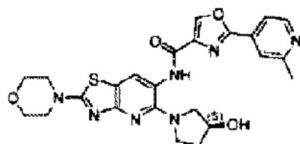
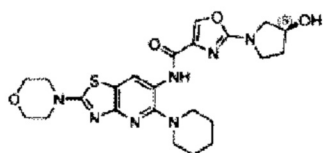
40



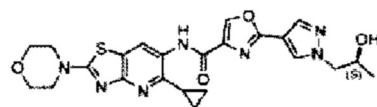
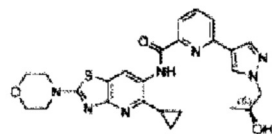
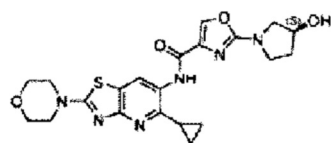
45



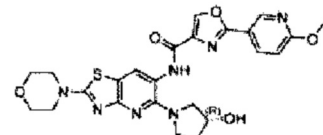
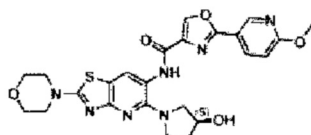
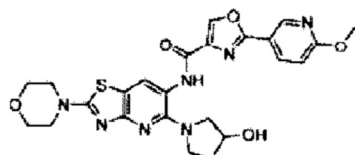
5



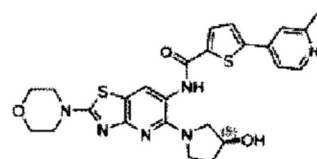
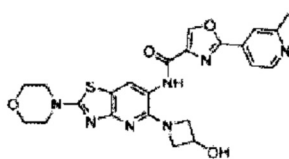
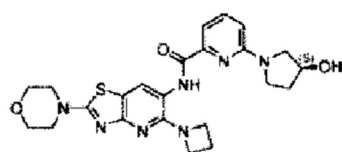
10



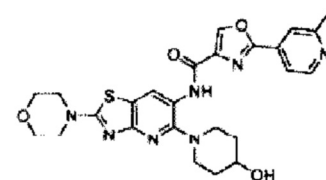
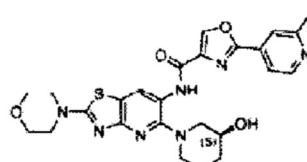
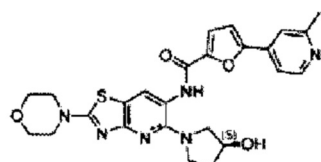
15



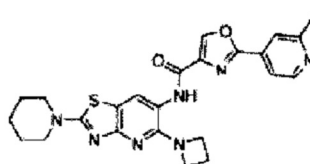
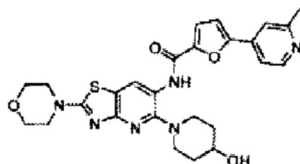
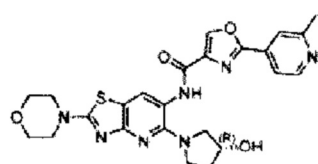
20



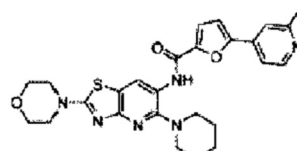
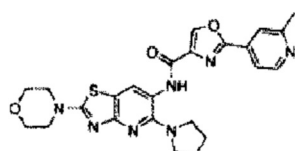
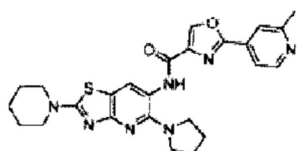
25



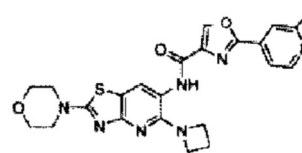
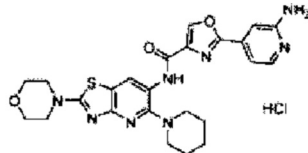
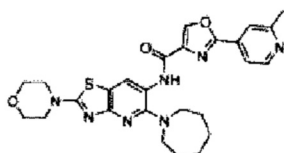
30



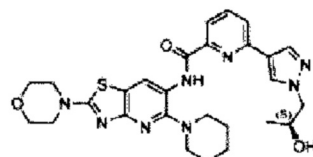
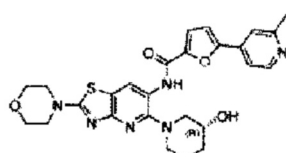
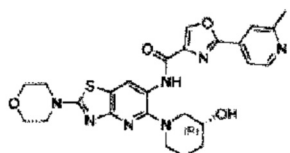
35



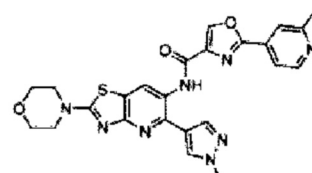
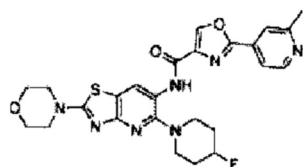
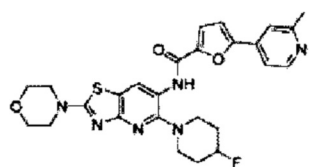
40



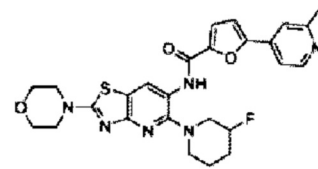
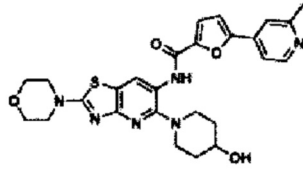
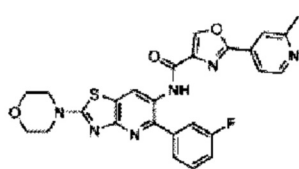
45



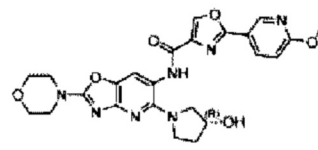
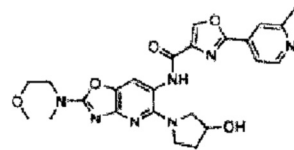
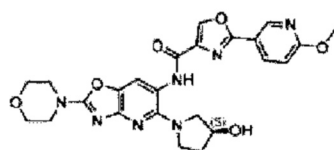
5



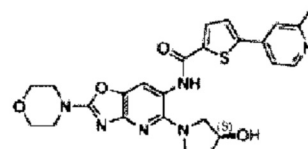
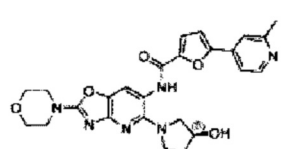
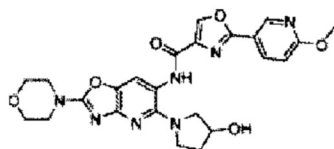
10



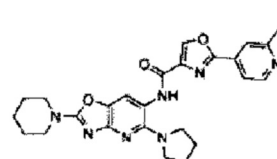
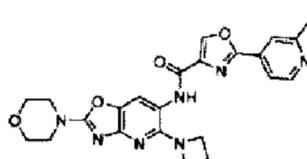
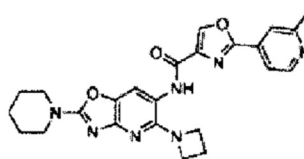
15



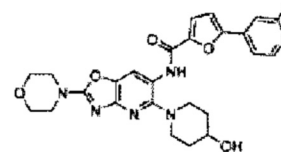
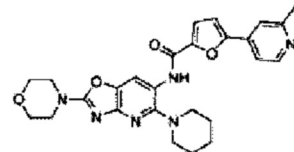
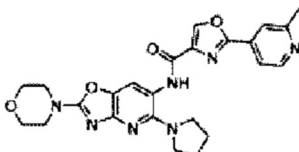
20



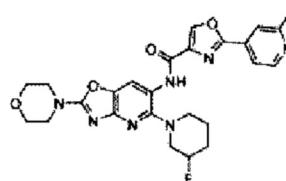
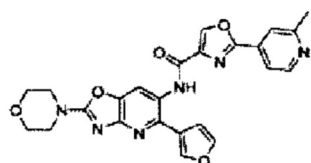
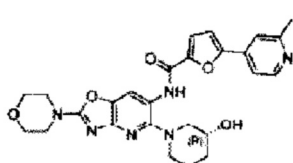
25



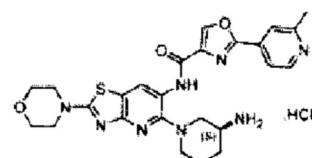
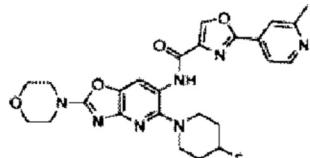
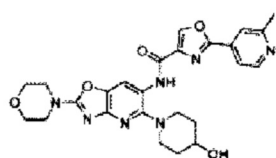
30



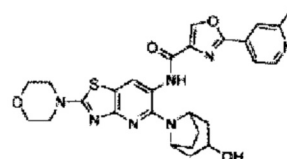
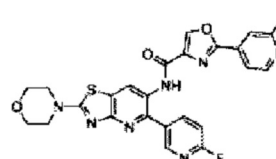
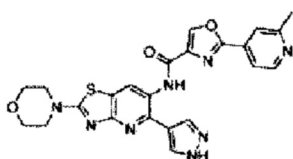
35



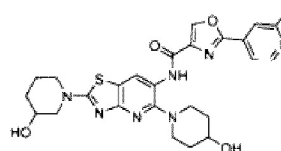
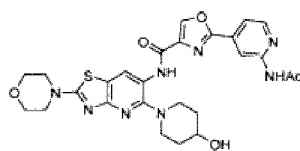
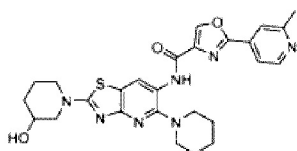
40



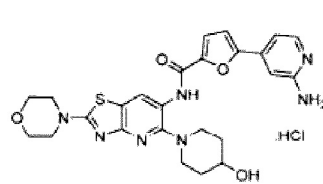
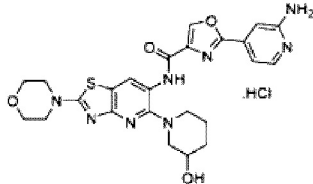
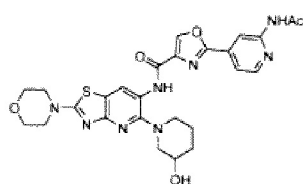
45



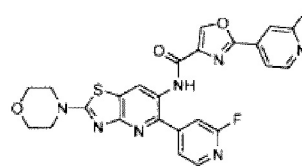
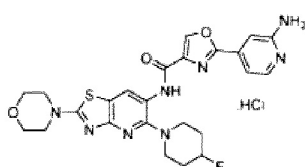
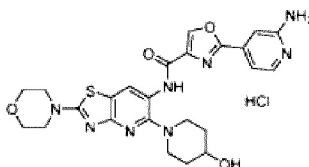
5



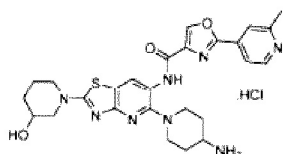
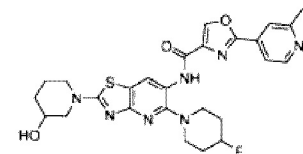
10



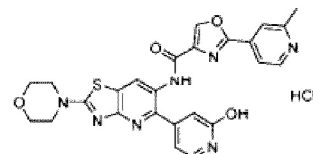
15



20

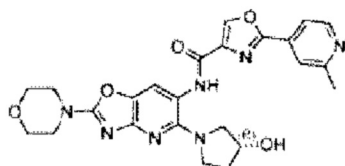


ИЛИ



Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

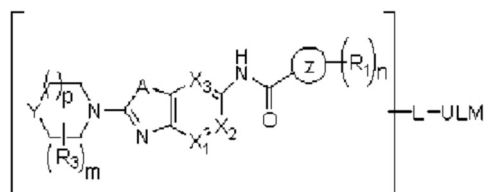
25



30

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IA и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,

35



40

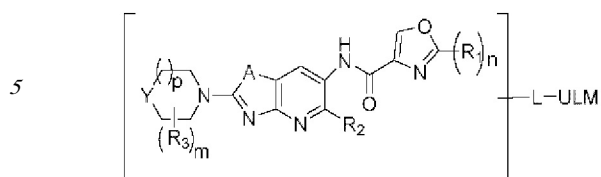
IA

причем X_1 , X_2 , X_3 , A, Y, p, R_1 , R_3 , m, Z, n являются такими, как определено в РТМ-70, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

45

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IA-1 и/или его стереоизомер, энантиомер,

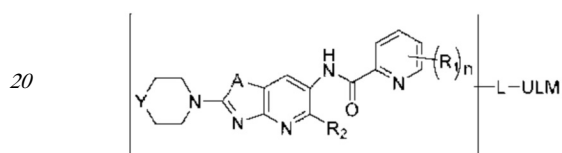
диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,



IA-1

10 причем A, Y, p, R₁, R₂, R₃, m, n являются такими, как определено в РТМ-70а, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

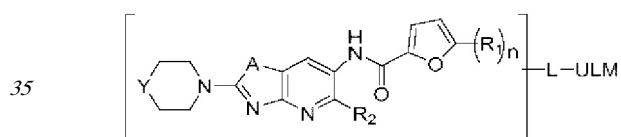
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль
15 представляет собой соединение формулы IA-2 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,



IA-2

25 причем A, Y, R₁, R₂, n являются такими, как определено в РТМ-70b, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль
30 представляет собой соединение формулы IA-3 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,

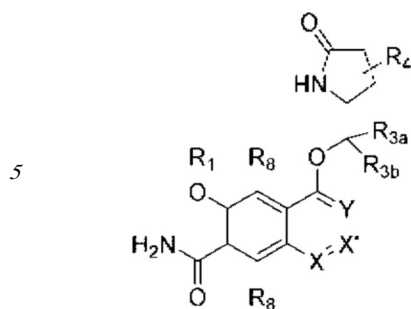


IA-3

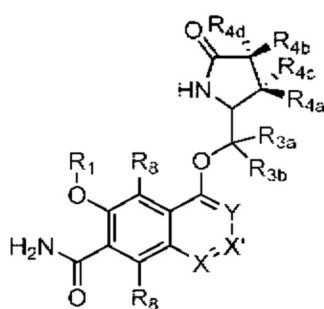
40 причем A, Y, R₁, R₂, n являются такими, как определено в РТМ-70 с, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:

45



PTM-69h



PTM-69i

или ее фармацевтически приемлемую соль; причем в PTM-69h или PTM-69i:
каждый X и X' независимо представляет собой CR₈ или N; Y независимо представляет собой N или CR₈; при условии, что по меньшей мере один из X, X' или Y не является N;

R₁ представляет собой C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, причем алкил и циклоалкил необязательно замещены заместителем, выбранным из галогена, дейтерия, -OH, циано, C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила или C1-C6 алкилтио;

R_{3a} и R_{3b} независимо представляют собой водород или C1-C3 алкил, в каждом случае;

R₄ независимо представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, -OR₅, - (CR_{3a}R_{3b})_n-(3-6-членный циклоалкил), -(CR_{3a}R_{3b})_n-(4-6-членный гетероциклоалкил), -NR_{11a}R_{11b}, в каждом случае, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен 1-5 заместителями, выбранными из галогена, OH, циано, C(O)(CH₂)_tCN или C1-C6 алкоксила; или два R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, цикlopентил или циклобутил, причем циклопропил, цикlopентил и циклобутил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из F, Cl, OH, метила, этила, пропила, C1-C3 фторалкила, C1-C3 дифторалкила, C1-C3 гидроксиалкила, метокси и этокси;

каждый R_{4a} и R_{4b} независимо представляет собой водород, дейтерий, дейтерий, F, OH, -OR₅, метил, этил, винил, циклопропил или пропил, необязательно замещенный 1-5 дейтериями, фторами, метокси или OH;

R_{4c} и R_{4d} независимо представляют собой галоген, OH, дейтерий, C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, -OR₅, -(CR_{3a}R_{3b})_n-(3-6-членный циклоалкил), -(CR_{3a}R_{3b})_n-(4-6-членный гетероциклоалкил), NH₂, в каждом случае, причем каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен 1-5 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OH, циано или C1-C6 алкокси; или

R_{4c} и R_{4d} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 3-7-членный циклоалкил, причем гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно и независимо замещены 1-3: фторами, C1-C3 алкилами или C1-C3 фторалкилами; или

R_{4c} и R_{4a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 3-7-членный циклоалкил, причем каждый гетероциклоалкил и циклоалкил независимо необязательно замещен 1-3 фторами, C1-C3 алкилами или C1-C3 фторалкилами;

R₅ независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен F;

R_8 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, C1-C6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, 5-6-членный гетероарил или арил, причем алкил, алкенил, алкинил, гетероарил или арил необязательно замещен одним, двумя или тремя галогенами, $-NR_{11a}R_{11b}$, C3-C6 циклоалкилом, C3-C6 гетероциклоалкилом, содержащим

один или два гетероатома N, C1-C3 алкилом или оксо;

R_8 представляет собой водород, дейтерий, дейтерий, галоген или циано;
 R_{10} представляет собой C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен дейтерием, F или циано;

каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен OH;

n равно независимо 0 или 1;

p равно независимо 0 или 1; и

t равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69h или РТМ-69i R_1 представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 дейтериями, фторами, хлорами или C1-C3 алкоксилами; предпочтительно R_1 представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, причем каждый R_1 необязательно замещен дейтерием, фтором или метокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69h или РТМ-69i R_{3a} и R_{3b} независимо представляют собой водород или метил, в каждом случае.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69h или РТМ-69i R_4 независимо представляет собой фтор, хлор, гидроксил или C1-C3 алкил,

необязательно замещенный 1-5 дейтериями, фторами, хлорами, гидроксилами или C1-C3 алкокси, в каждом случае, или два R_4 вместе с атомами углерода, к которым они

присоединены, образуют циклопропил, циклобутил и циклопентил, циклопропил, циклобутил и циклопентил необязательно замещены 1-3 фторами, хлорами,

гидроксилами, метилами, этилами, пропилами, C1-C3 гидроксиалкилами, C1-C3 фторалкилами, C1-C3 дифторалкилами, C1-C3 трифторалкилами, метокси или этокси; предпочтительно R_4 независимо представляет собой фтор, гидроксил, метил, этил,

пропил, в каждом случае, причем метил, этил или пропил необязательно замещен 1, 2 или 3 фторами, гидроксилами или метокси, или два R_4 вместе с атомами углерода, к

которым они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил и циклопентил, циклопропил, циклобутил и циклопентил необязательно замещены 1-3 фторами, хлорами, гидроксилами, метилами, фторметилами, дифторметилами, трифторметилами, этилами, пропилами, C1-C3 гидроксиалкилами, метокси или этокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69h или РТМ-69i R_8 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C1-C6 алкил, причем алкил необязательно замещен фтором; предпочтительно R_8 независимо представляет собой водород, дейтерий, фтор или метил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69h или РТМ-69i R_8 независимо представляет собой C2-6 алкенил или C2-6 алкинил, причем алкенил и алкинил необязательно замещены C3-C6 циклоалкилом, C3-C6 гетероциклоалкилом, содержащим 1 или 2 гетероатома N; предпочтительно R_8 независимо представляет собой винил, этинил и необязательно замещен циклогексанилом, пиперидинилом или

пиперазином.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69i R_{4a} представляет собой водород, дейтерий, метил, этил или пропил, необязательно замещенный фтором, дейтерием или метокси.

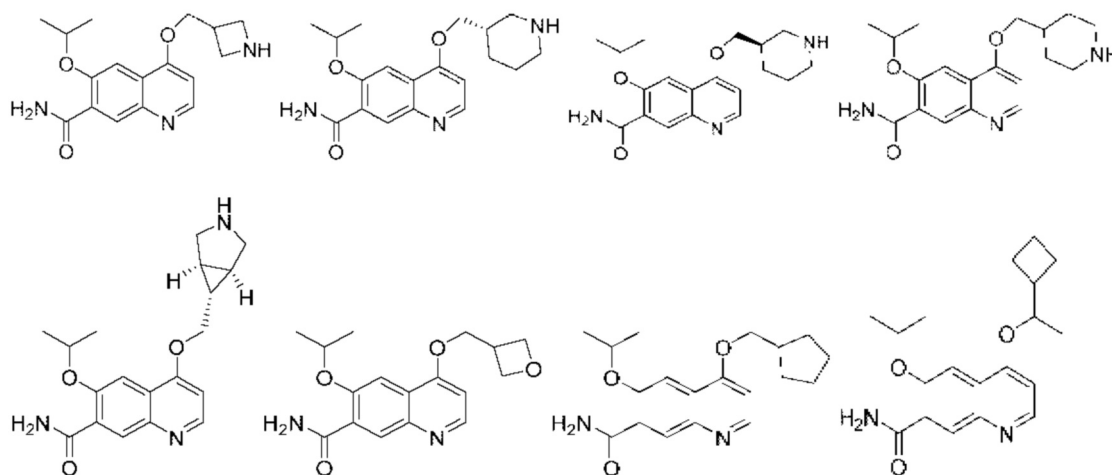
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69i R_{4b} представляет собой водород или фтор.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69i R_{4c} представляет собой гидроксил.

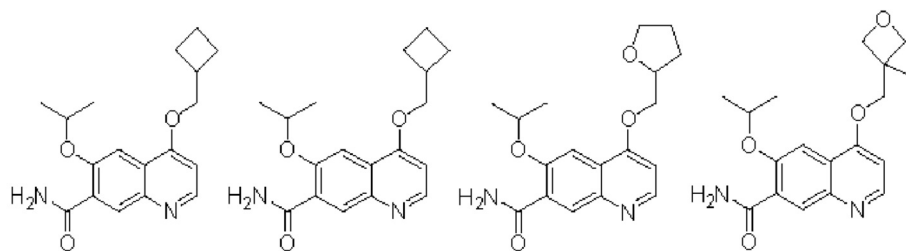
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69i R_{4d} представляет собой фтор, метокси или гидроксил, или метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя фторами, либо этил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя фторами.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-69i R_{4c} и R_{4a}, или R_{4c} и R_{4d} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещены 1-3 фторами, C1-C3 алкилами или C1-C3 фторалкилами.

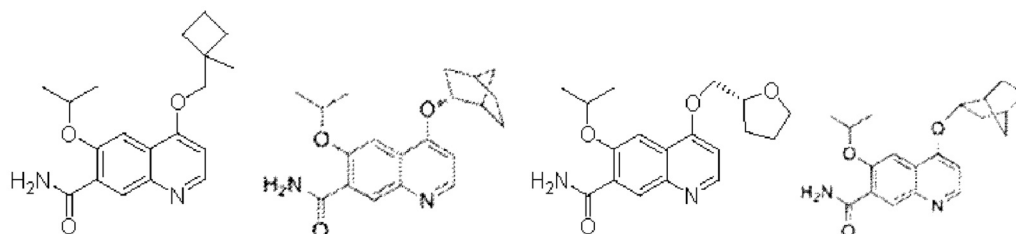
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ выбран из



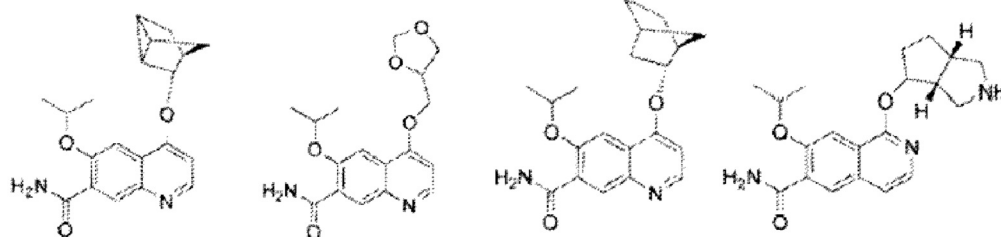
5



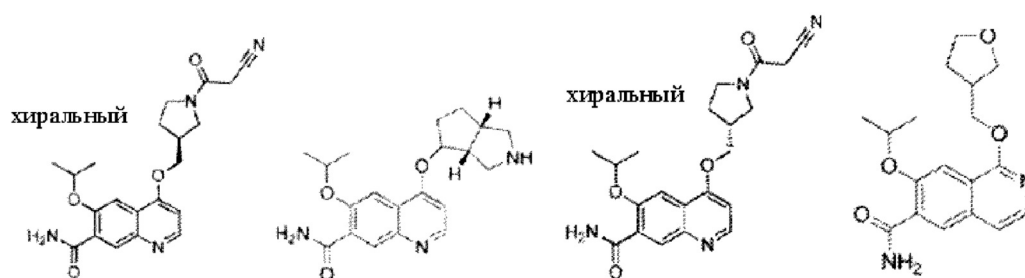
10



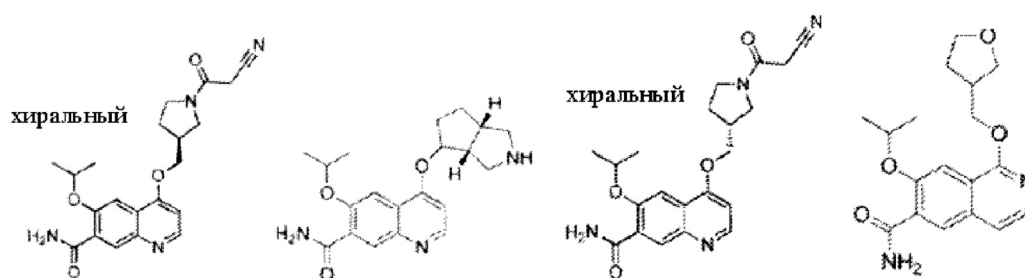
15



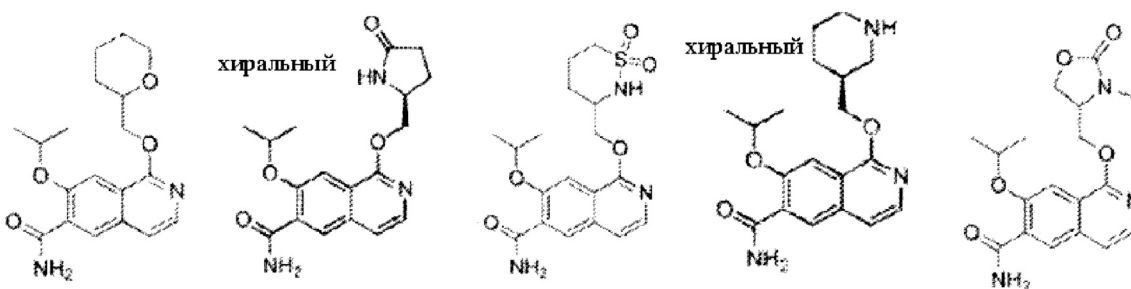
20



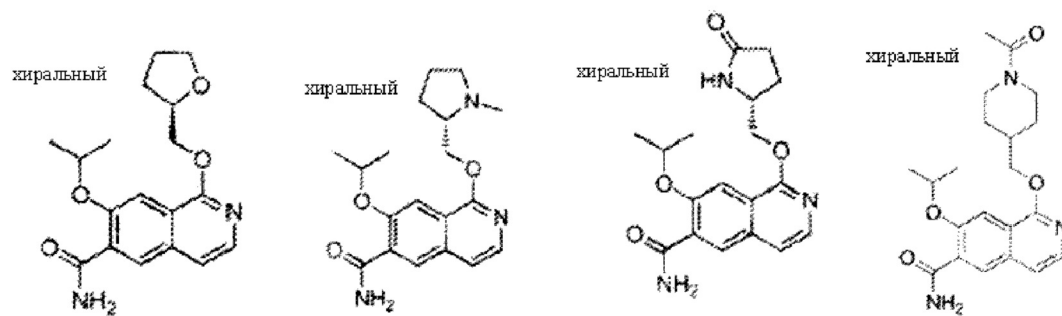
25



30



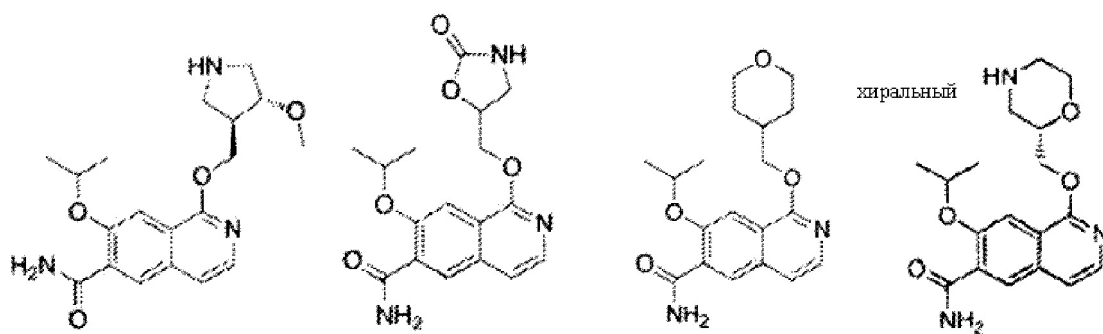
35



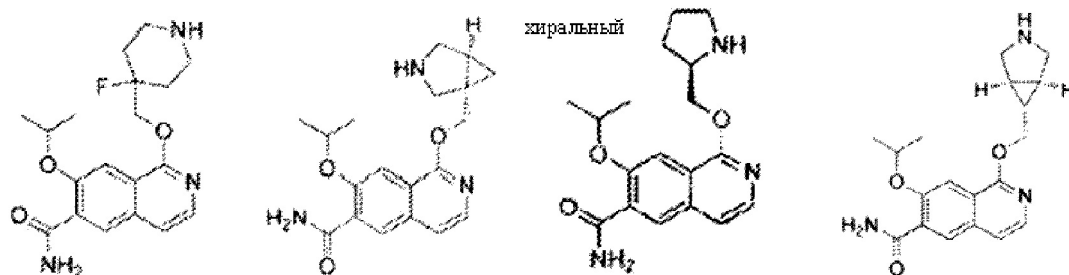
40

45

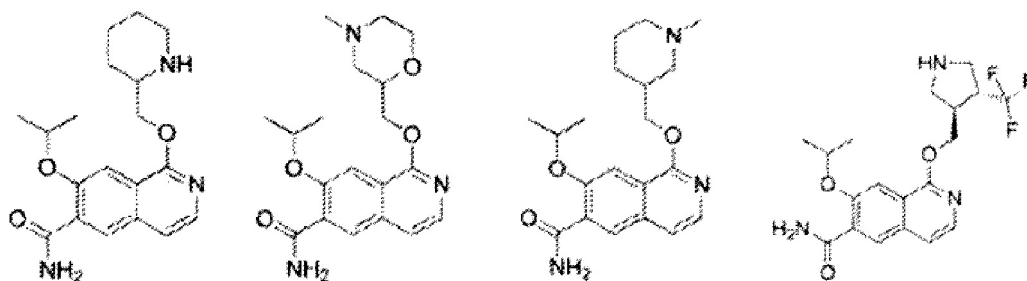
5



10

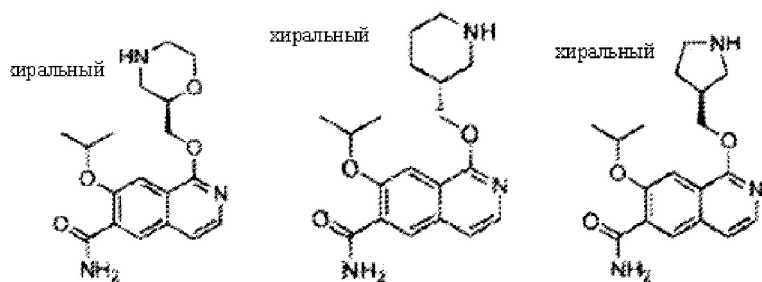


15

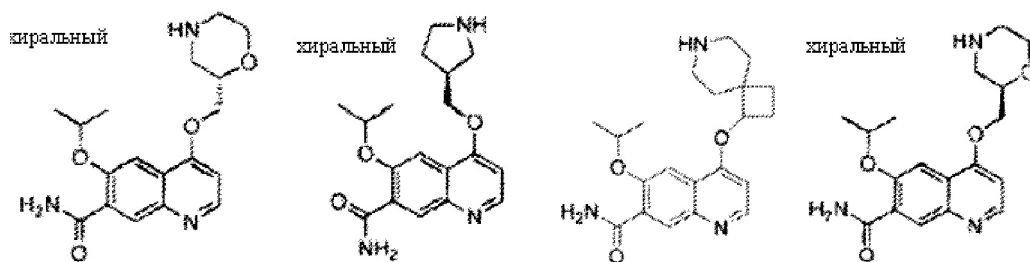


20

25

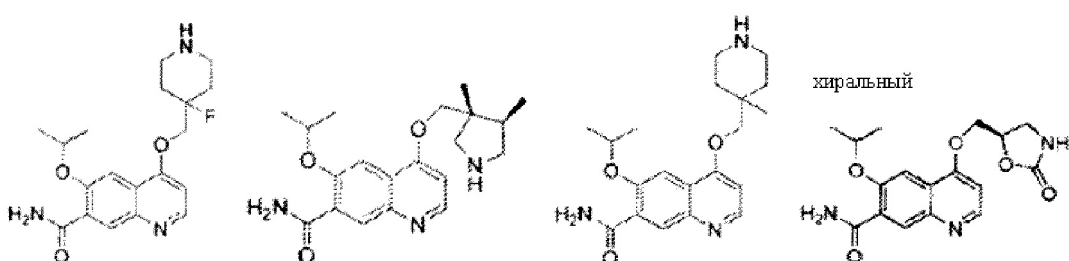


30

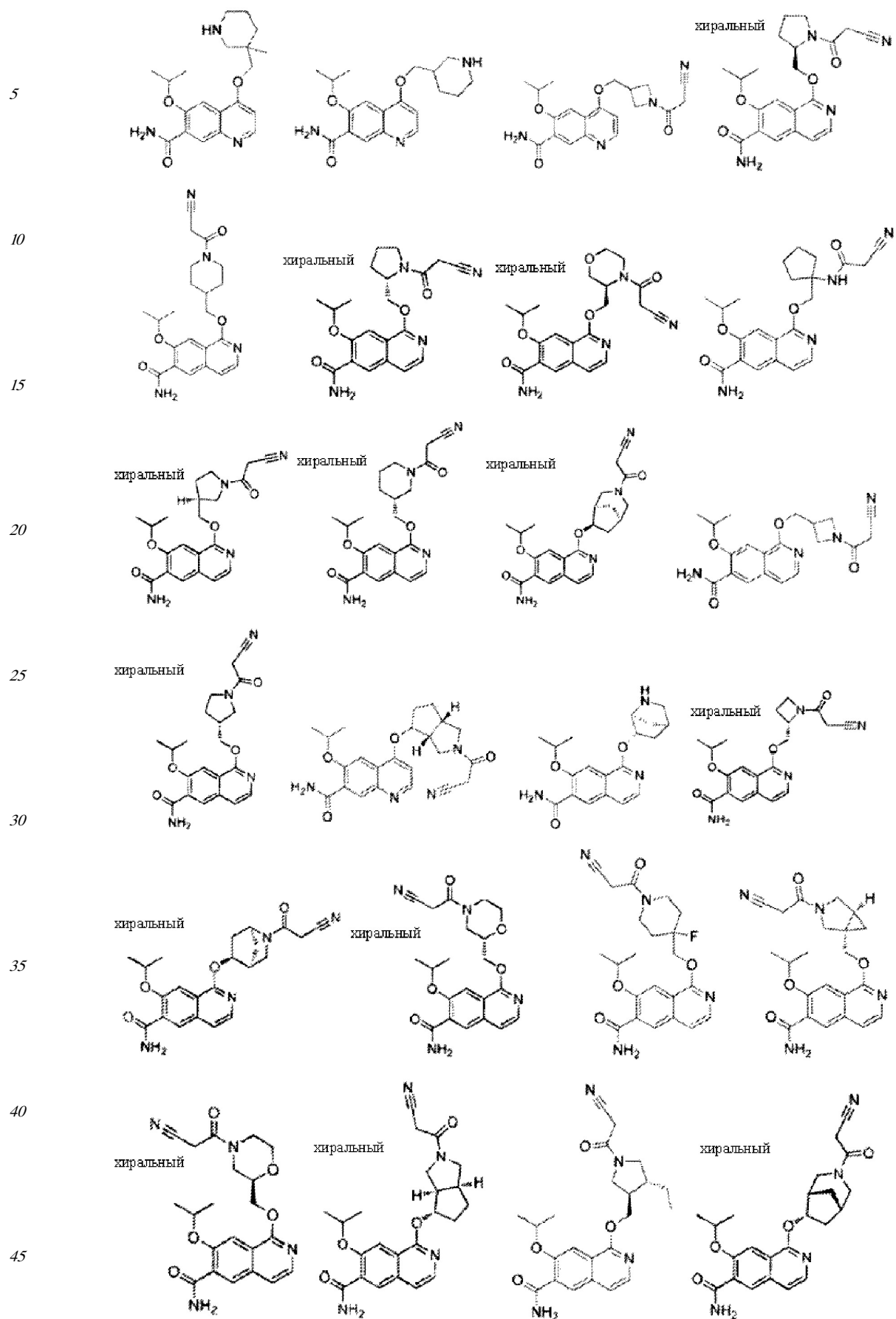


35

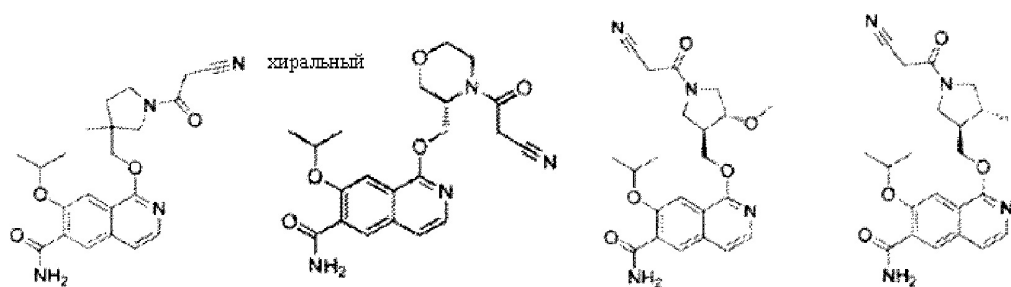
40



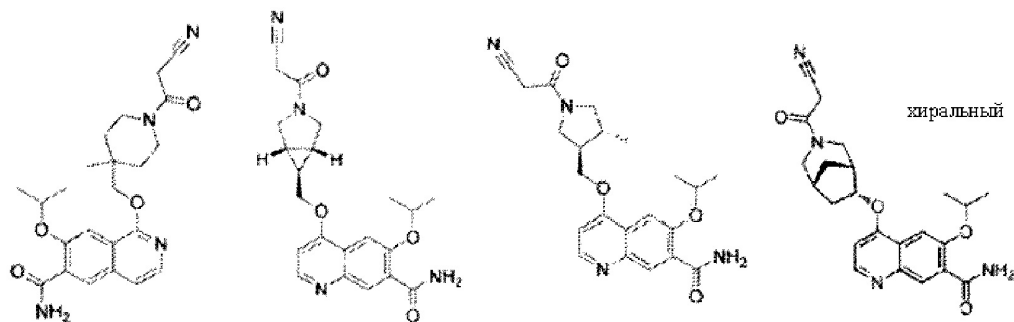
45



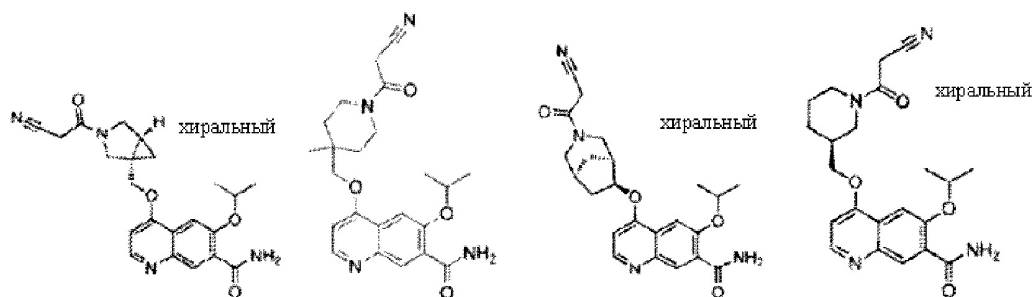
5



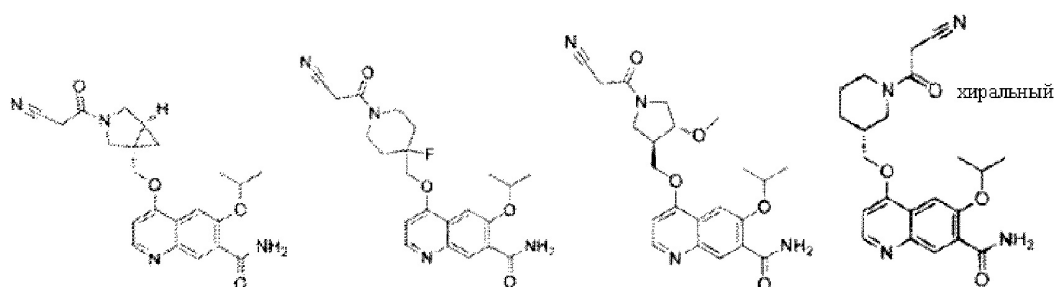
10



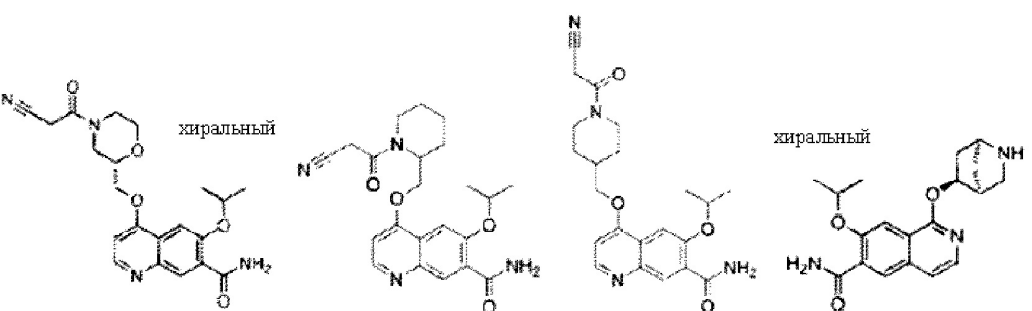
15



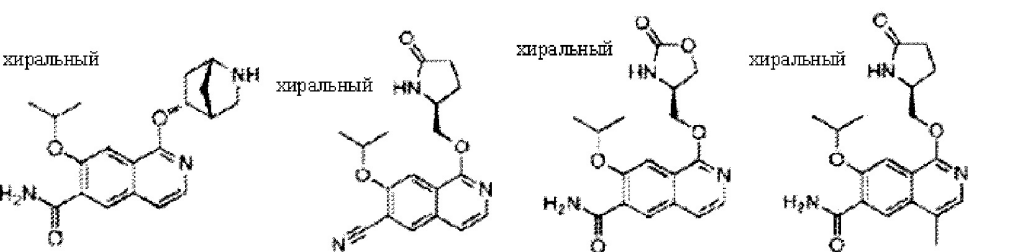
20



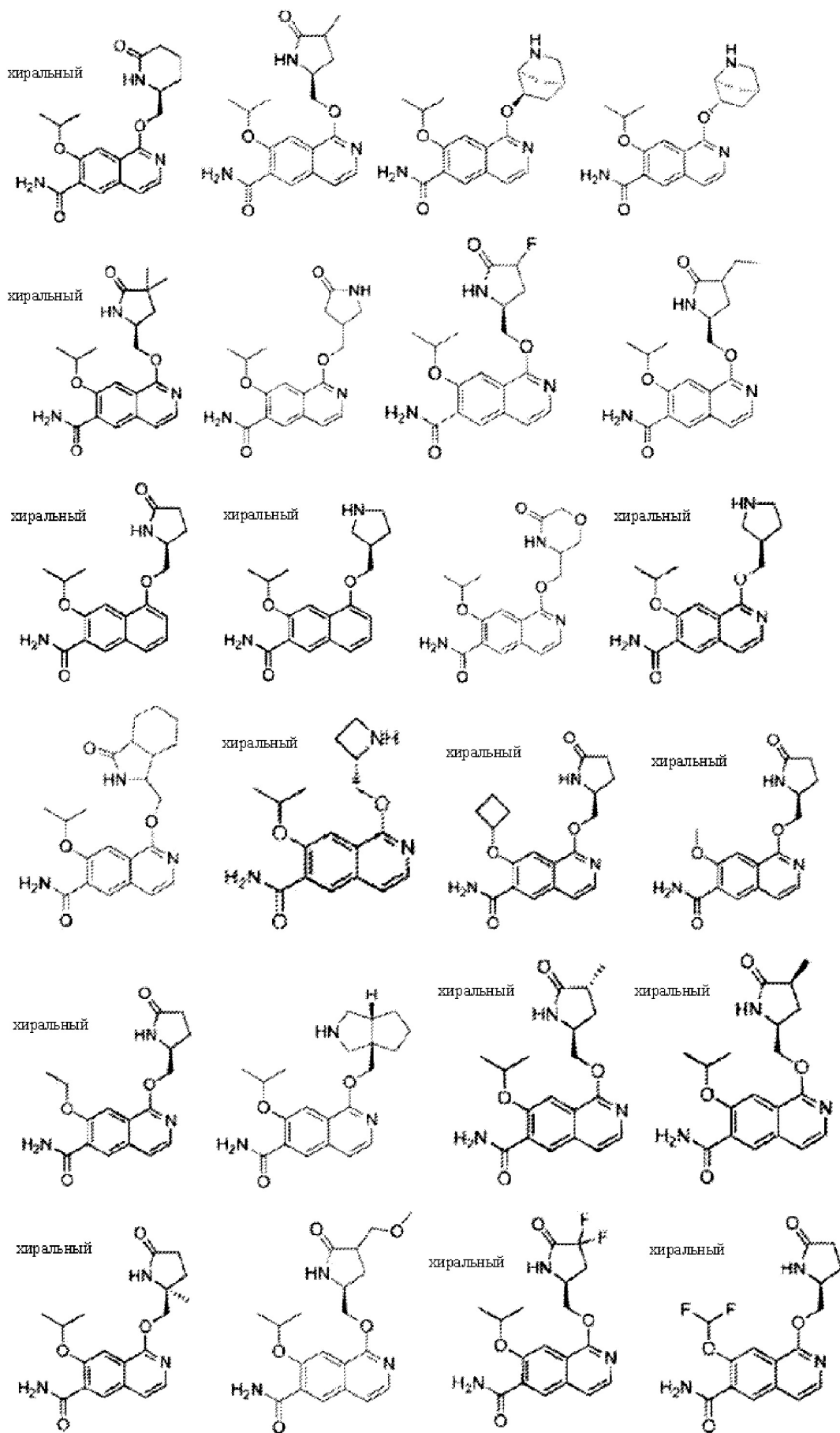
25

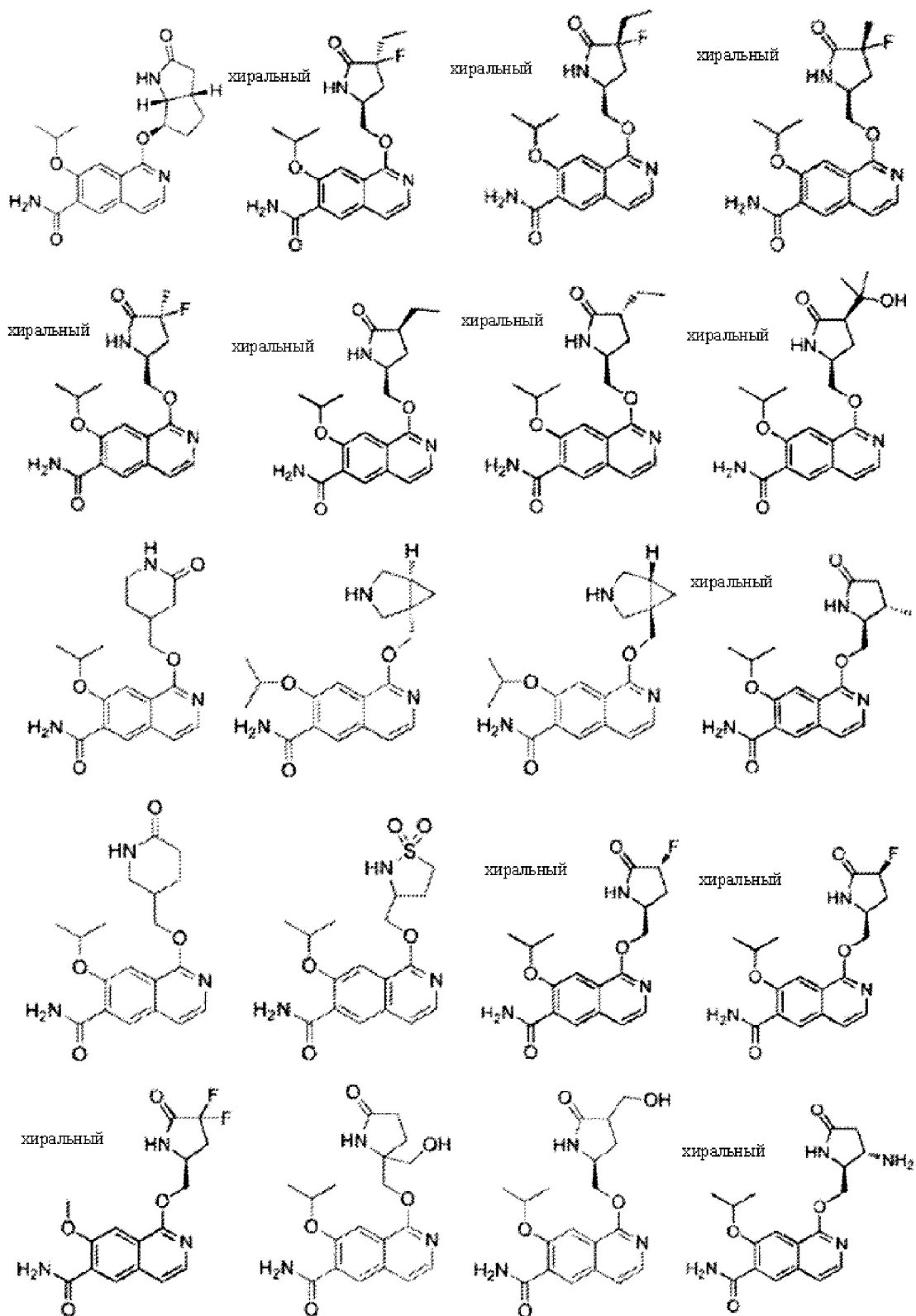


35

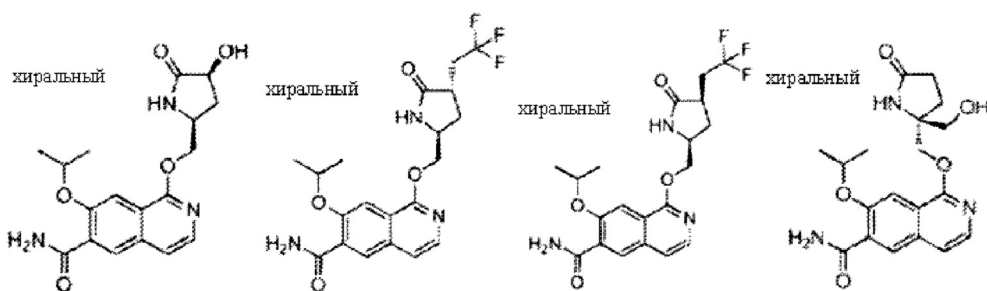


45

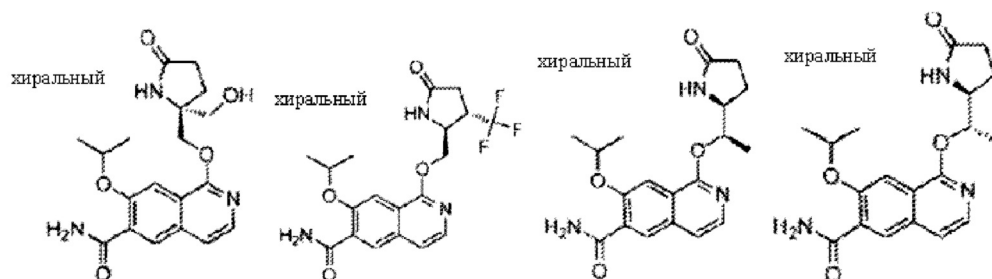




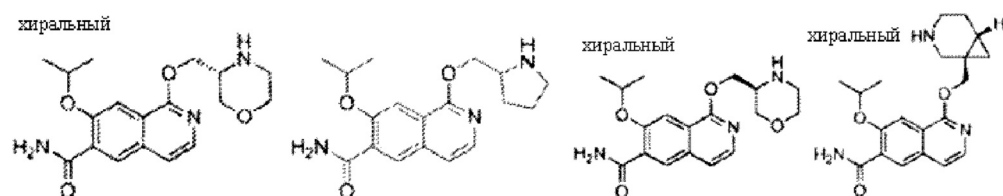
5



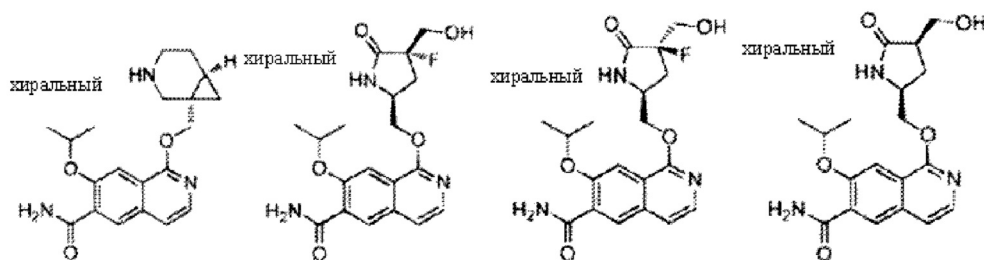
10



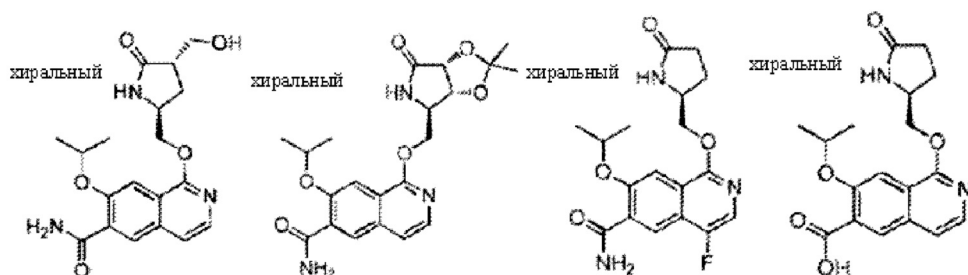
15



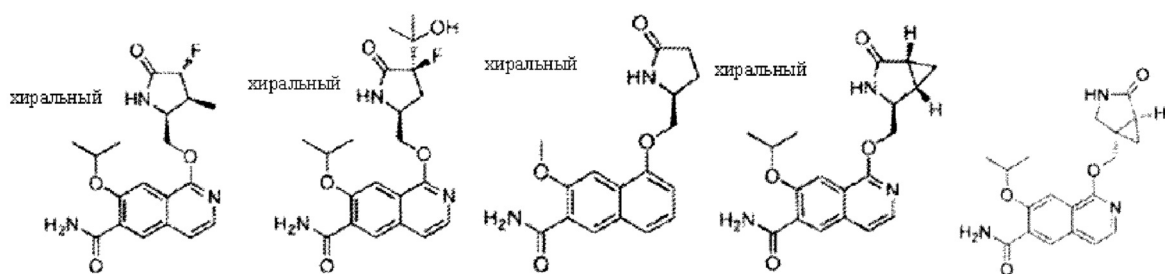
20



25

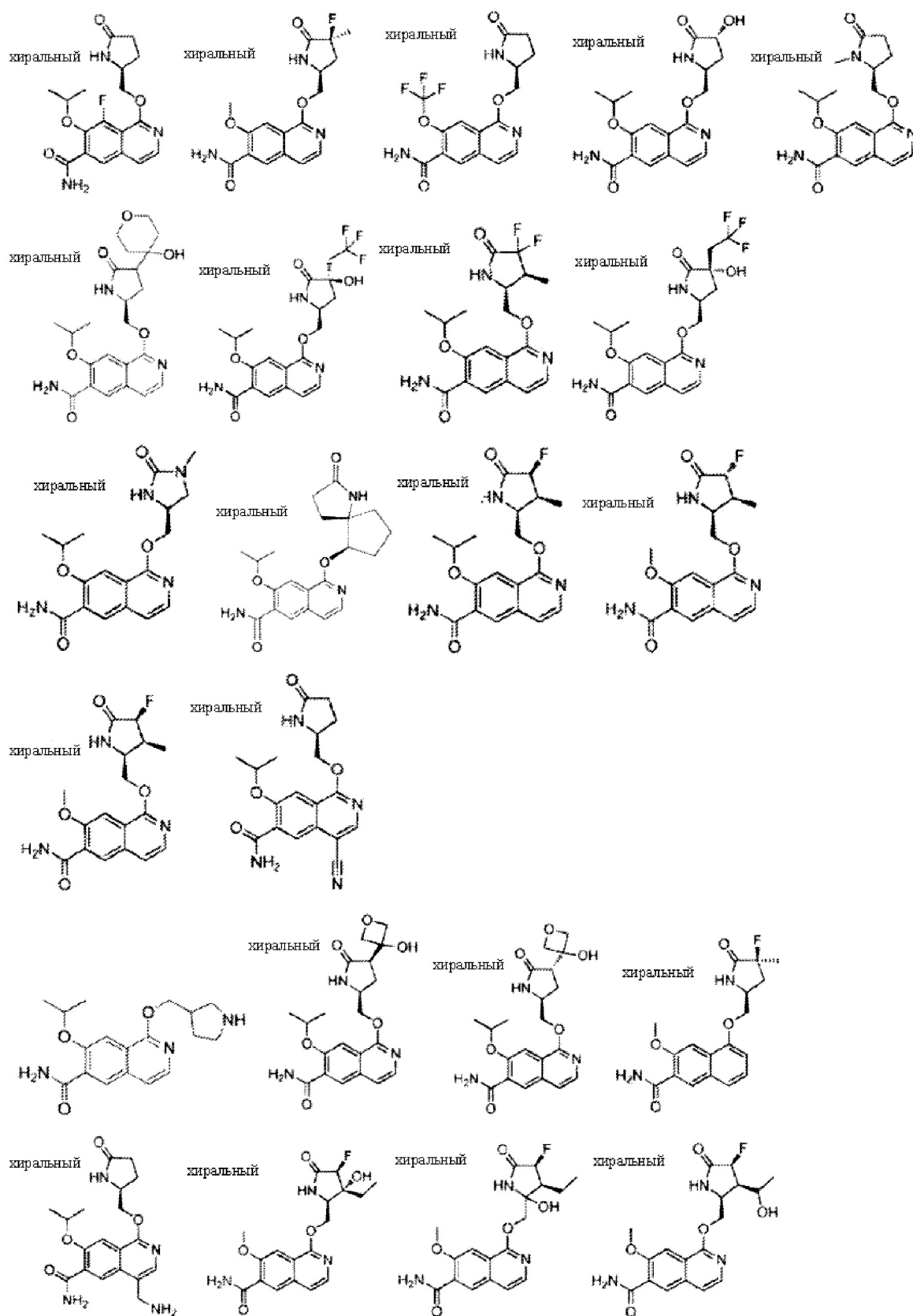


30

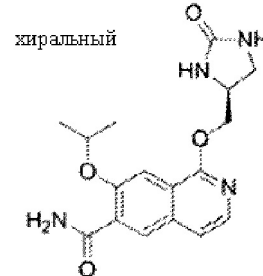
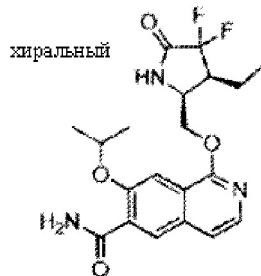
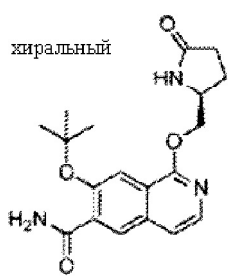
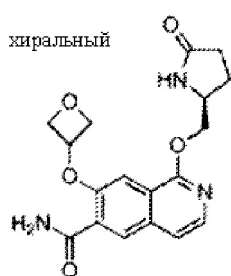


40

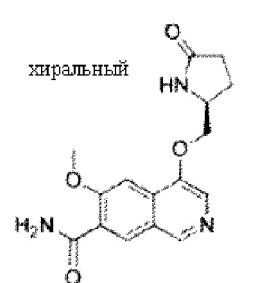
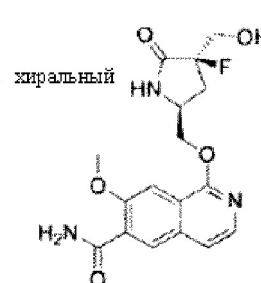
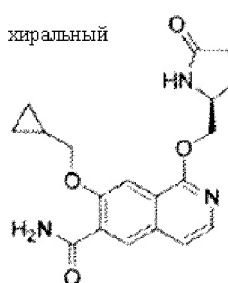
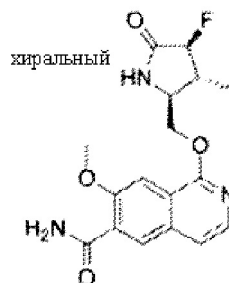
45



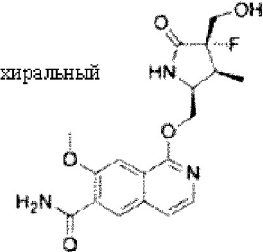
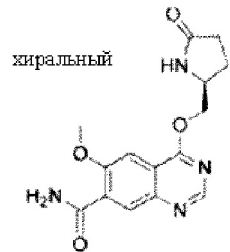
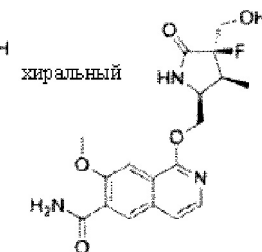
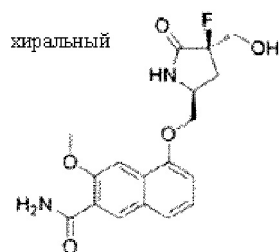
5



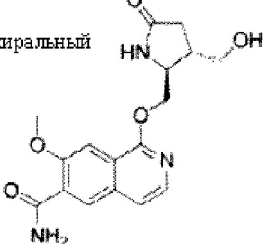
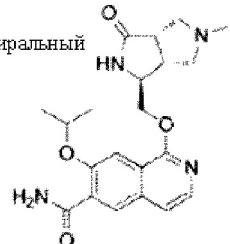
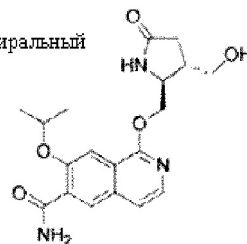
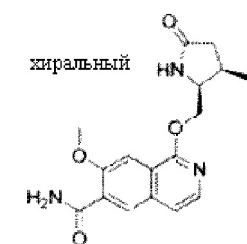
10



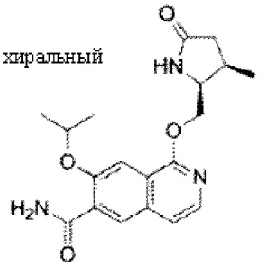
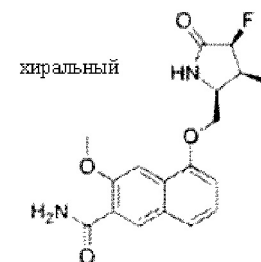
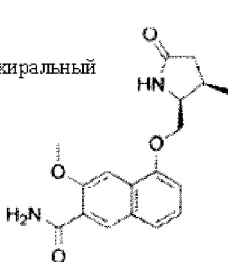
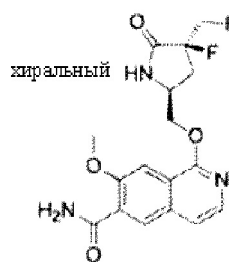
15



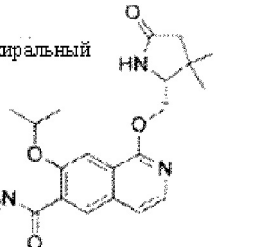
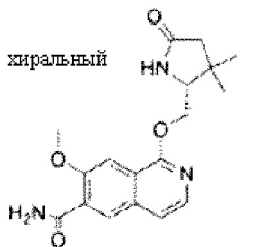
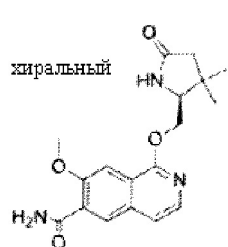
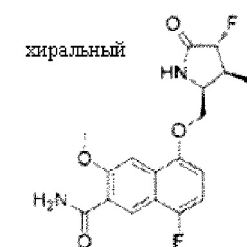
20



30

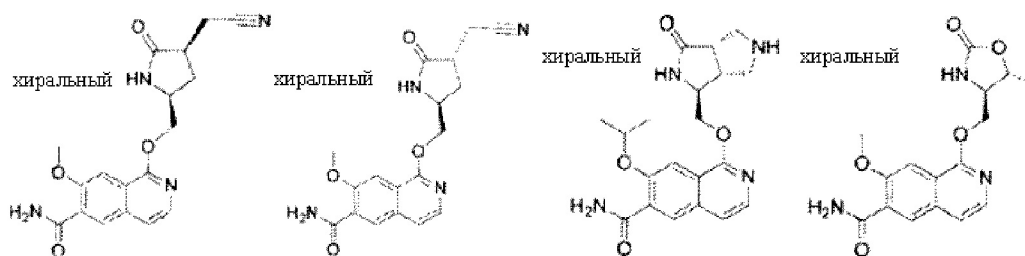


35

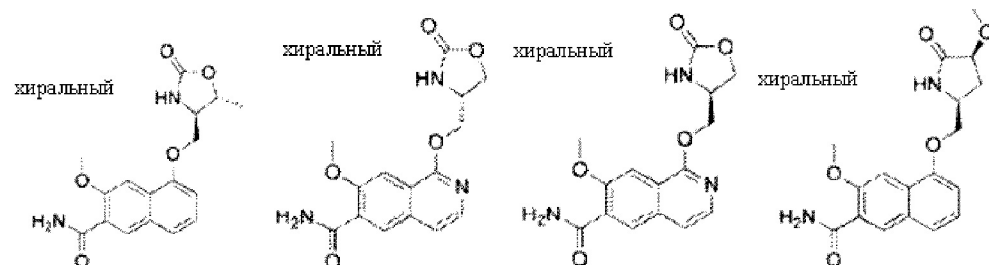


40

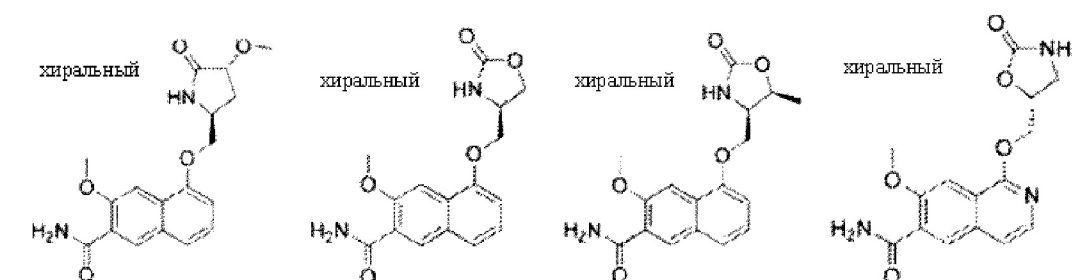
5



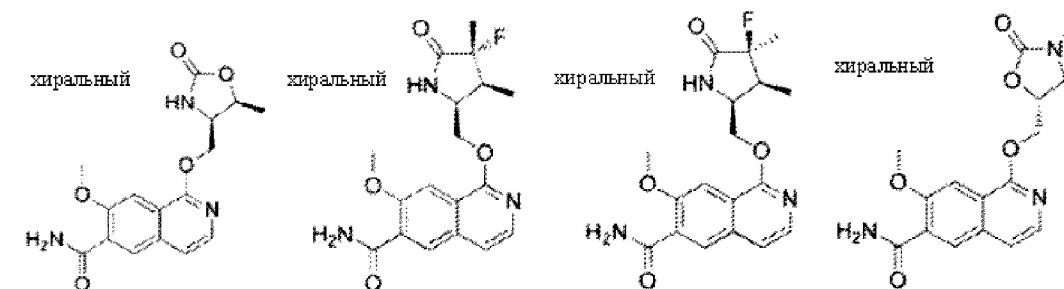
10



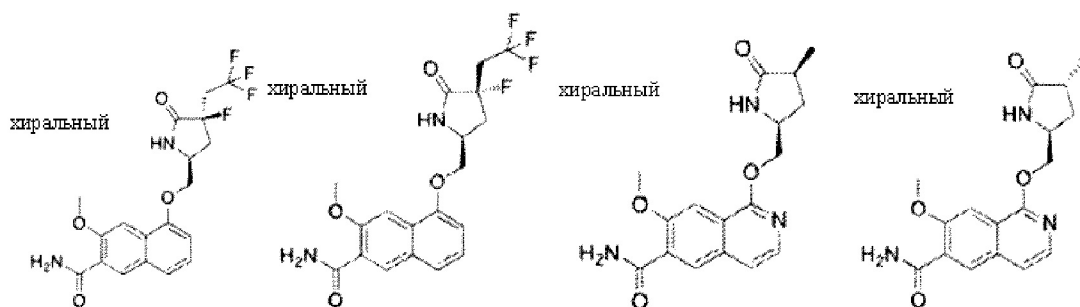
15



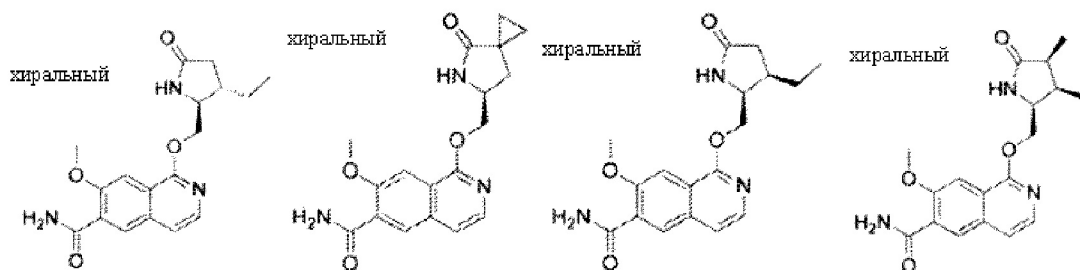
20



25

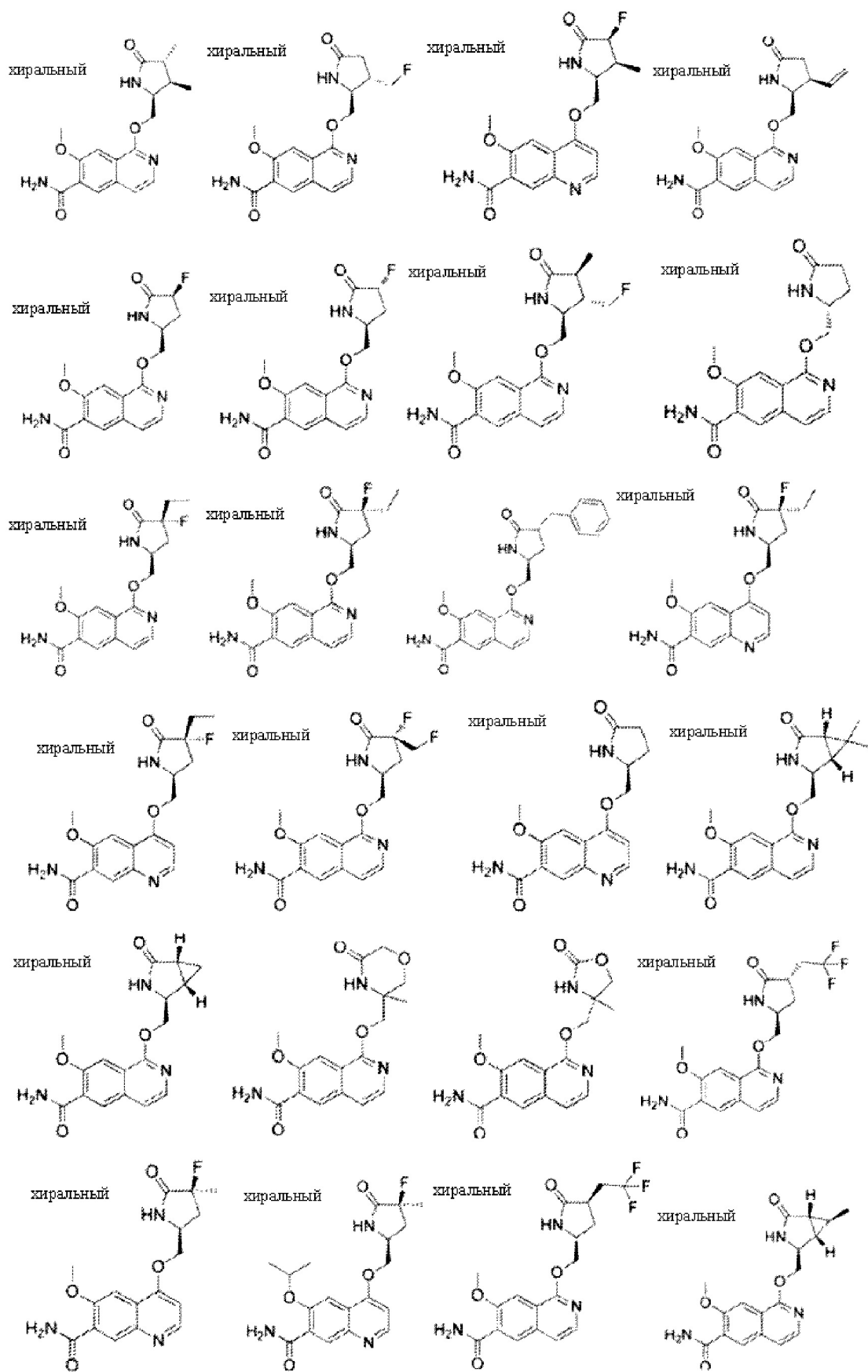


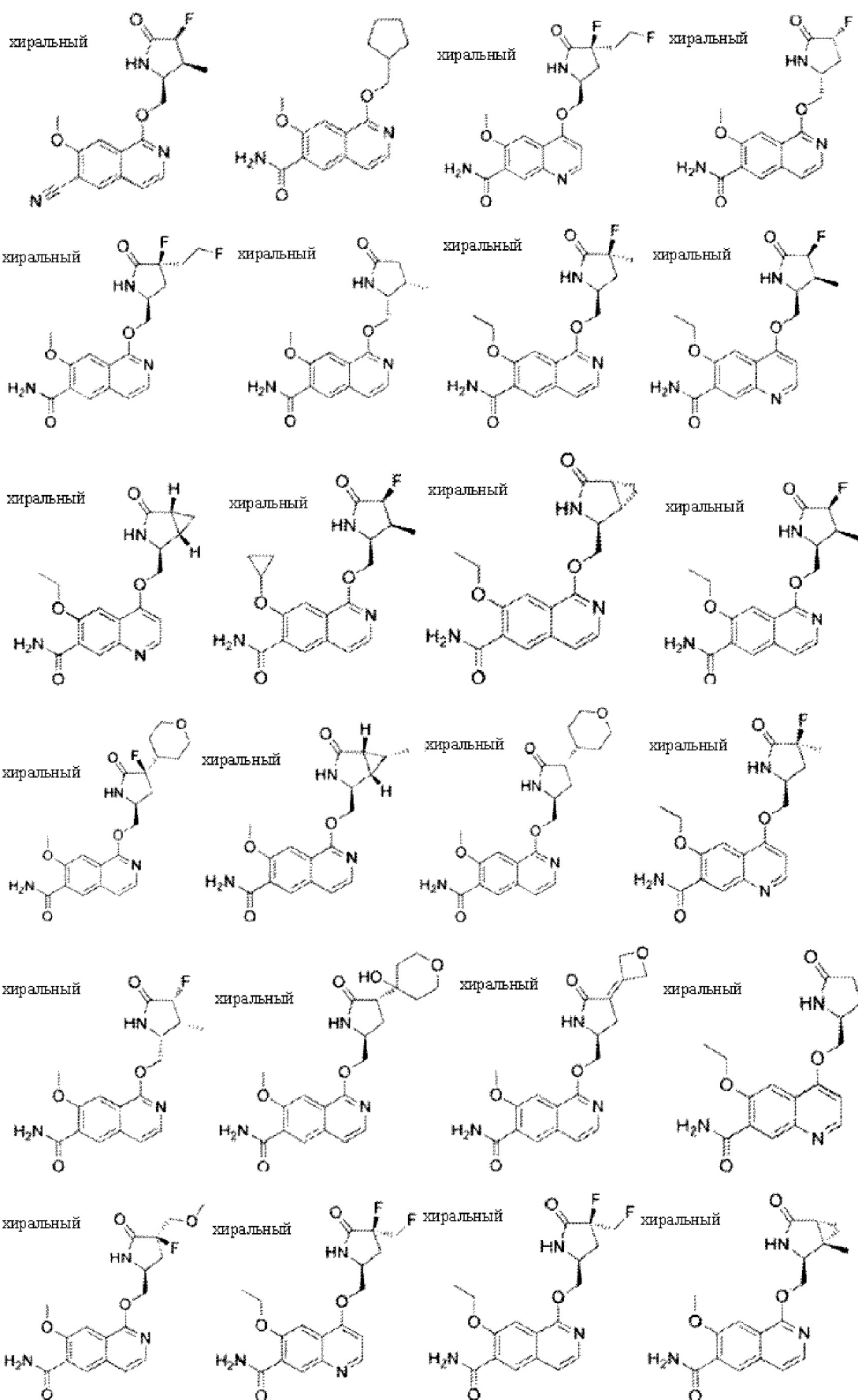
35



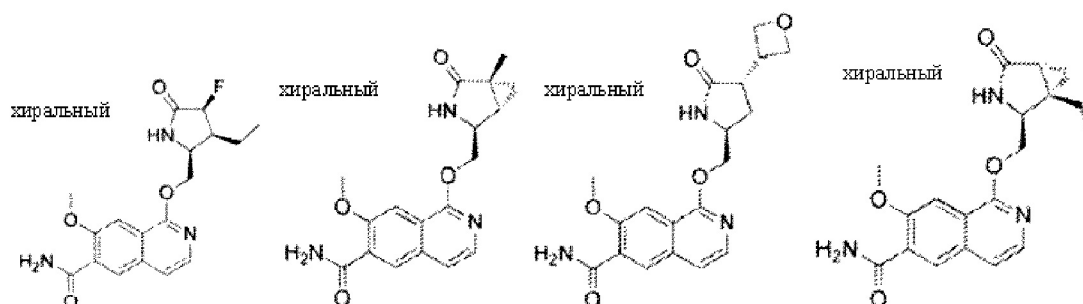
40

45

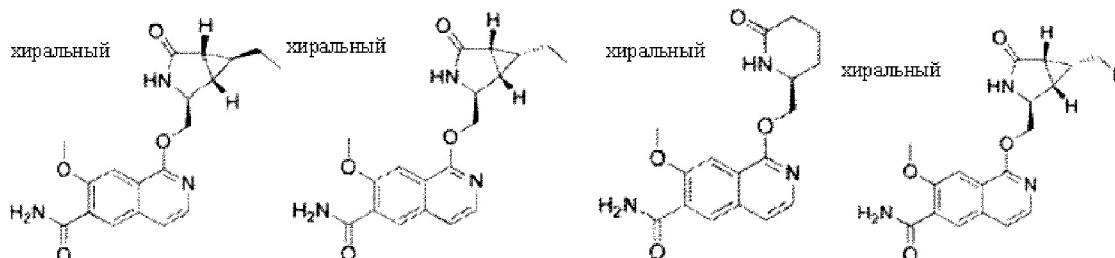




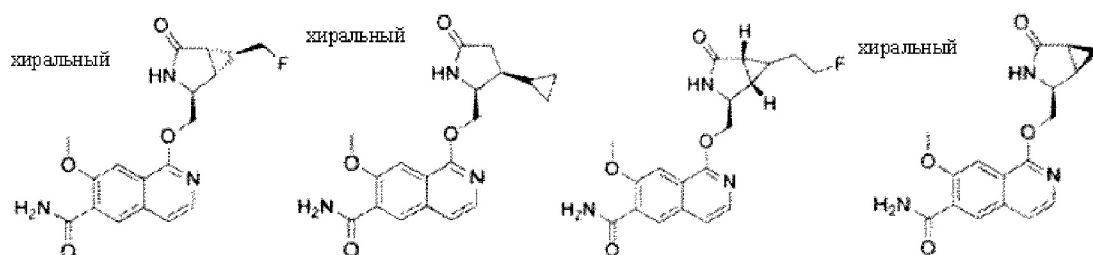
5



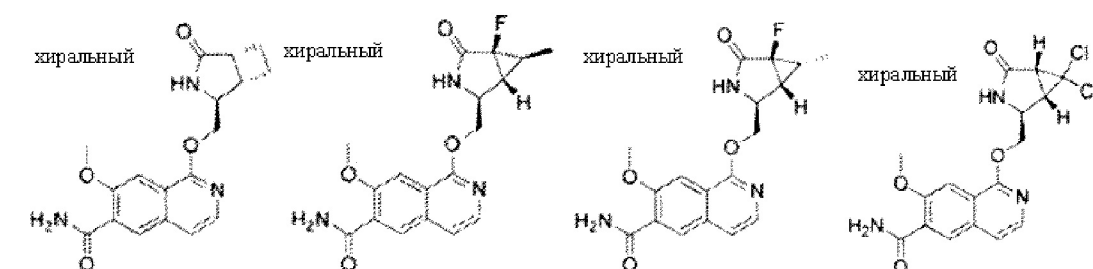
10



15

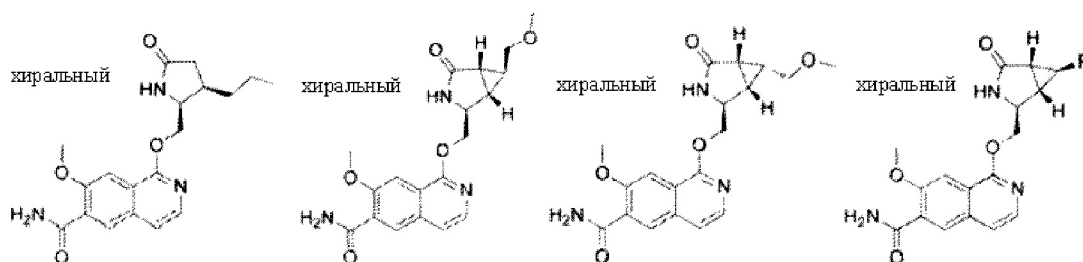


20

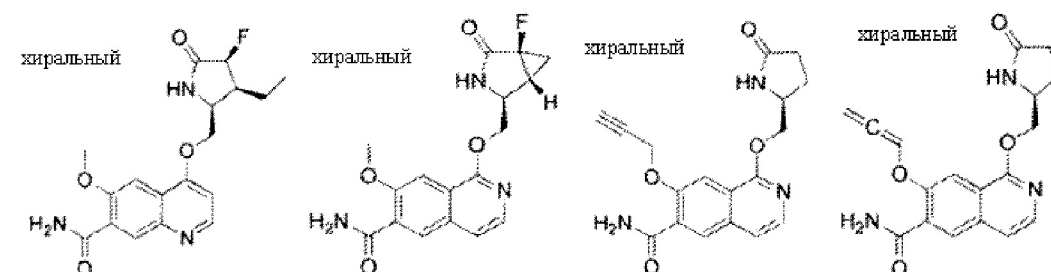


25

30



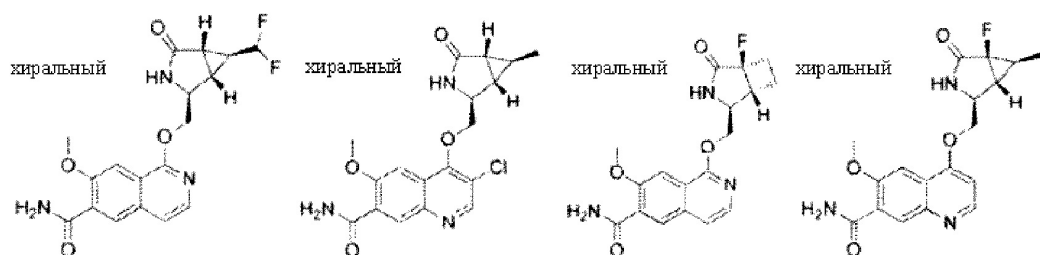
35



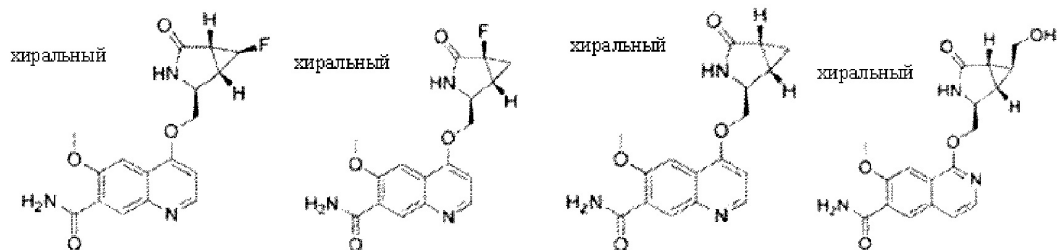
40

45

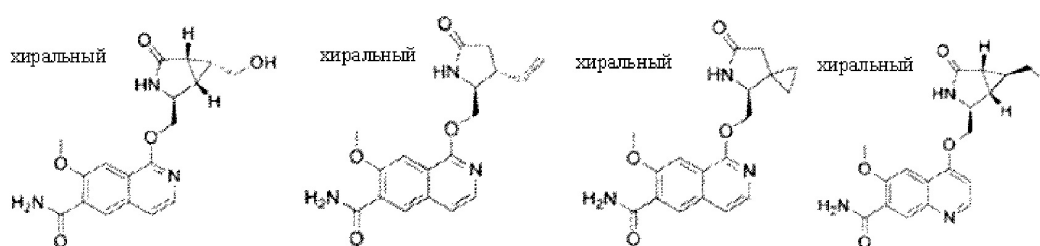
5



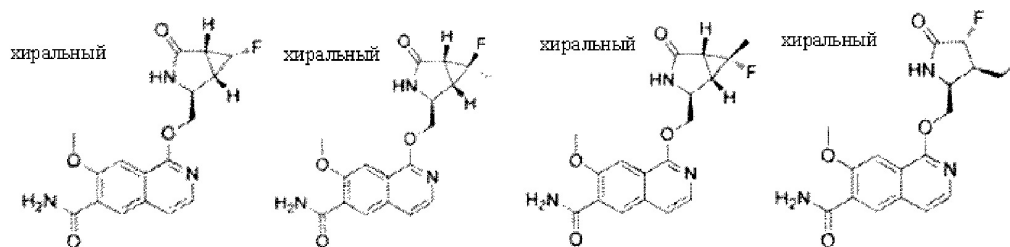
10



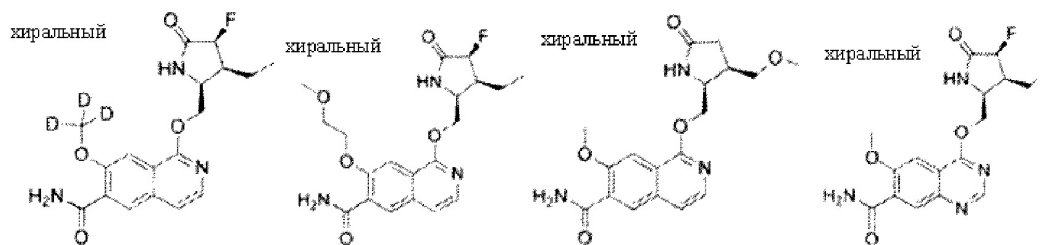
15



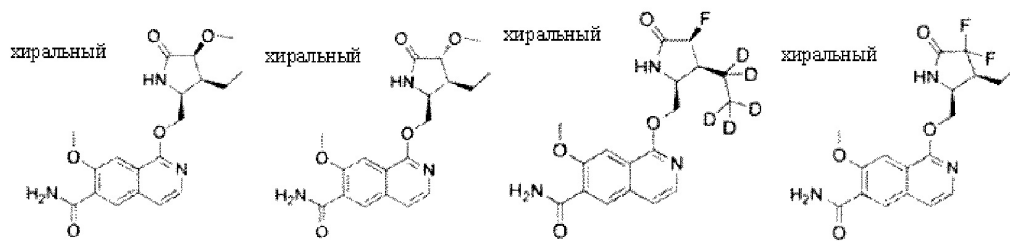
20



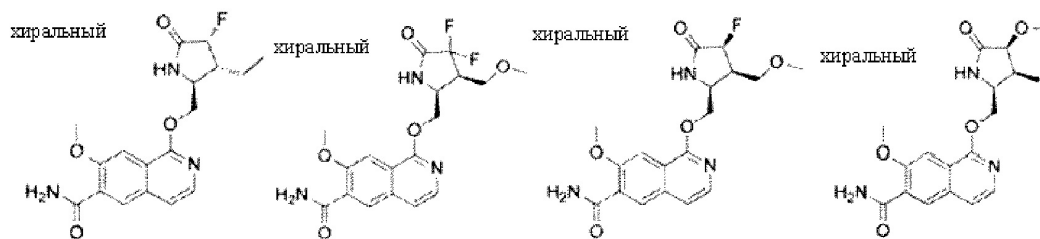
25



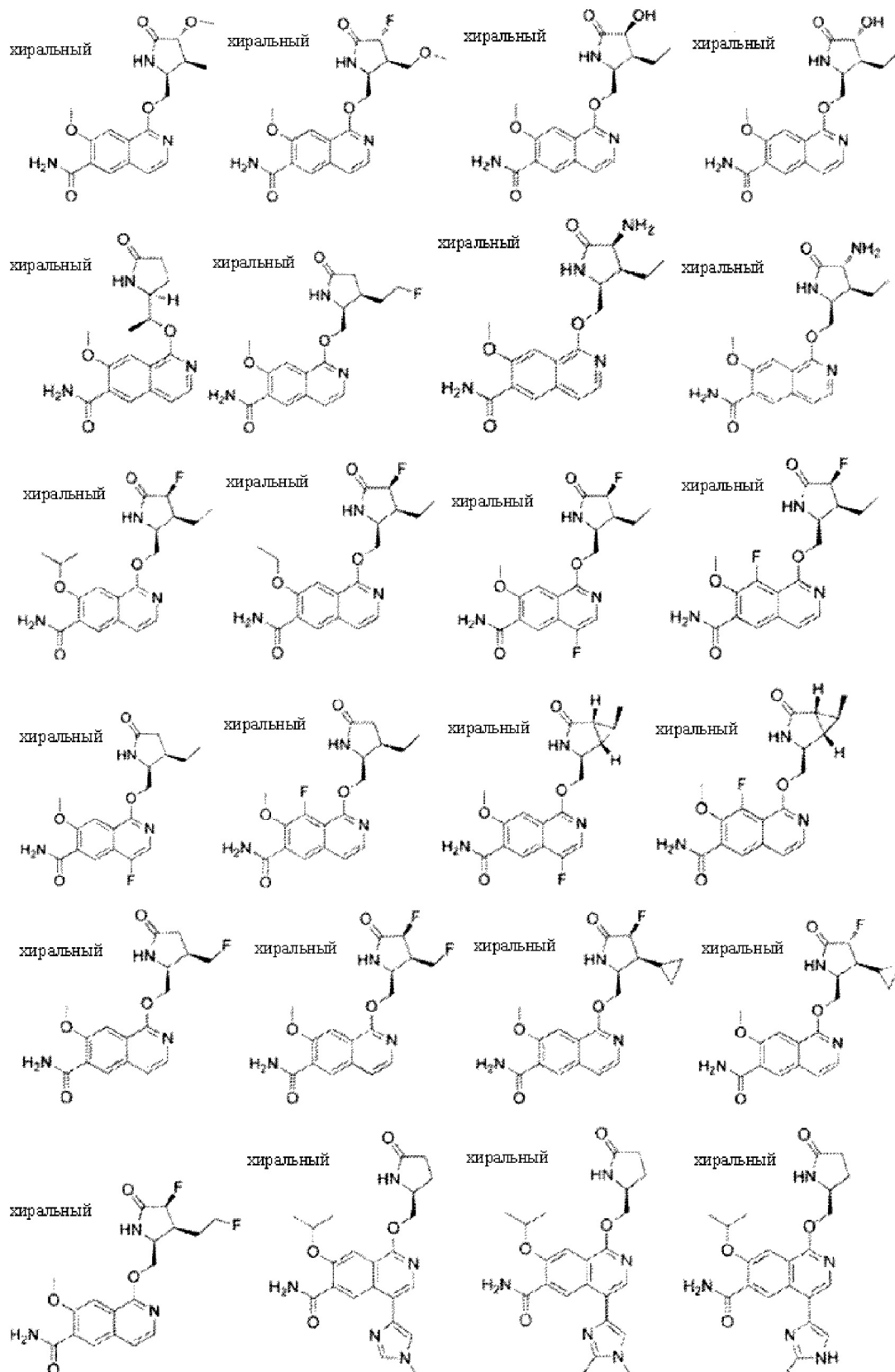
30



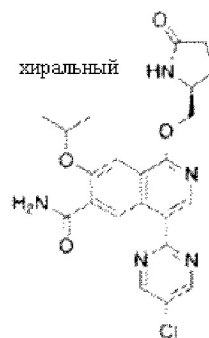
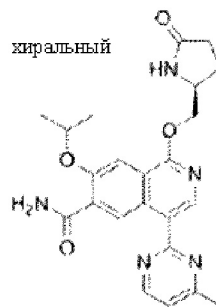
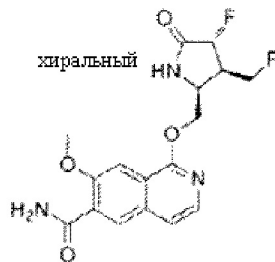
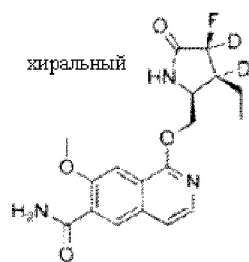
35



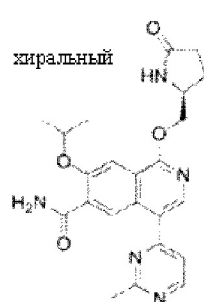
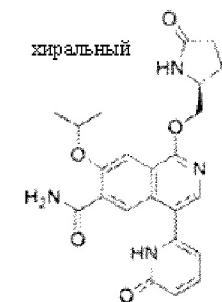
40



5



10



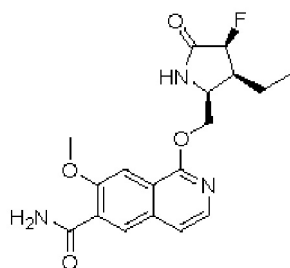
15

ИЛИ

20

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ выбран из

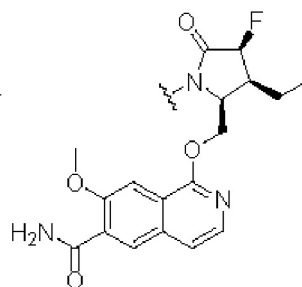
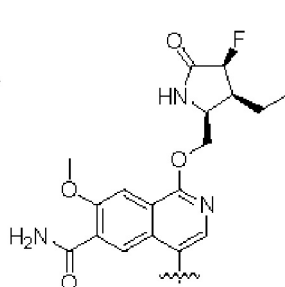
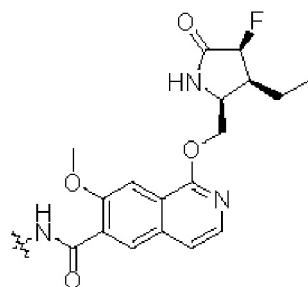
25



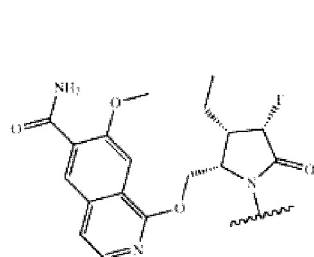
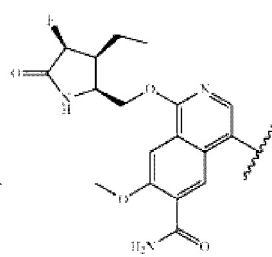
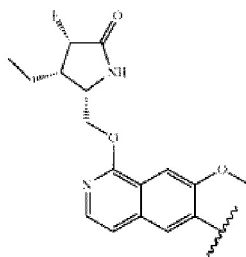
30

Более предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ выбран из

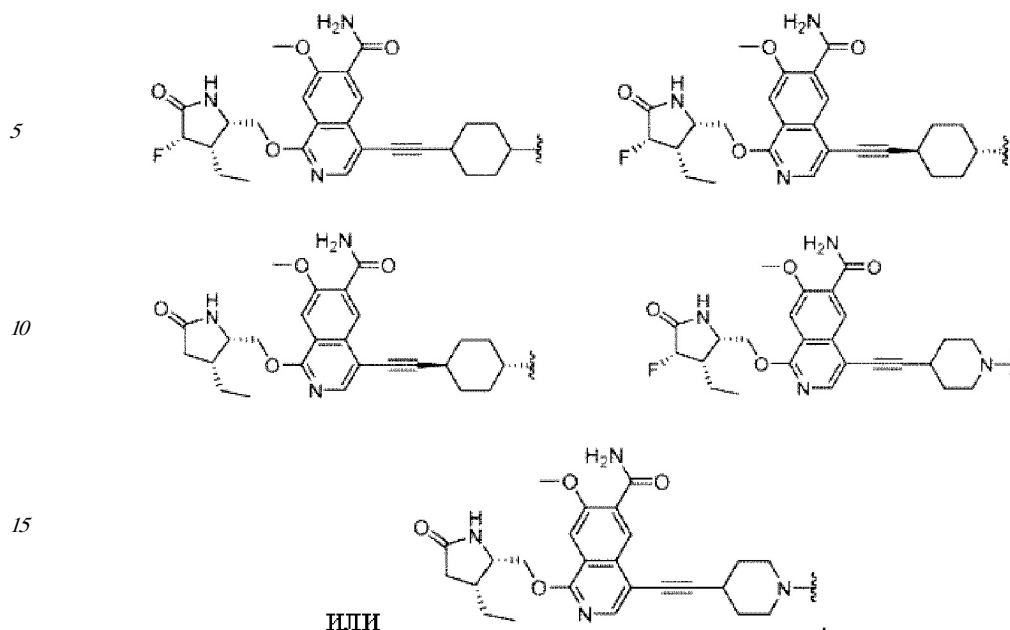
35



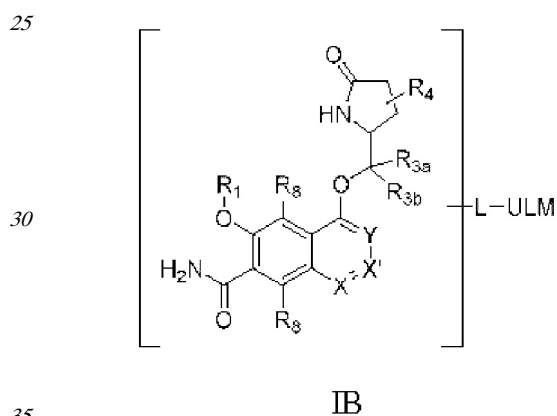
40



45



Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения
 20 соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IB и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,

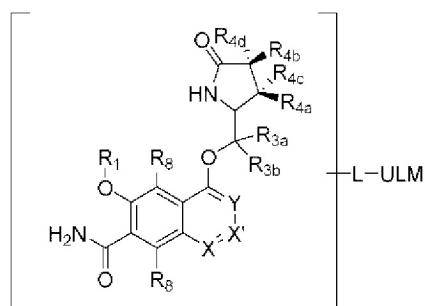


причем X, X', Y, R₁, R₄, R_{3a}, R_{3b}, R₈, n являются такими, как определено в РТМ-69h, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения
 40 соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IB-1 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,

45

5



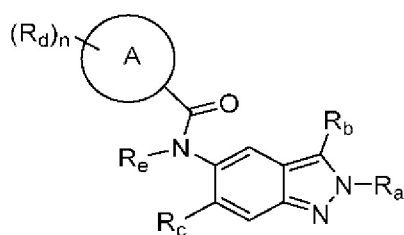
10

IB-1

причем X, X', Y, R₁, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, R_{3a}, R_{3b}, R₈, n являются такими, как определено в PTM-69i, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:

20



PTM-71

где в PTM-71:

кольцо A представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил;

R_d независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил или 5-10-членный гетероарил; алкил, циклоалкил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила или amino;

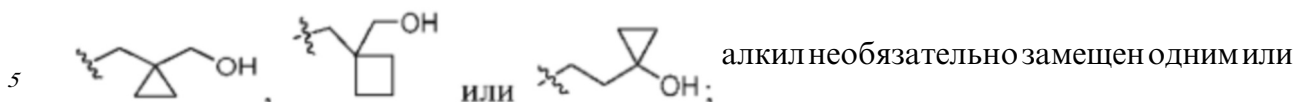
n равно 1, 2, 3 или 4;

R_e представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R_c представляет собой водород, дейтерий, -O-(C1-C6 алкил), -O-(C3-C8 циклоалкил), -O-(3-8-членный гетероциклоалкил), -O-арил, -O-гетероарил, -N(C1-C6 алкил)₁₋₂, -NH (C3-C8 циклоалкил), -NH(3-8-членный гетероциклоалкил), -NH-арил, -NH-гетероарил, C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C3-C8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил; алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, amino, галогена, циано или -O-(C1-C6 алкила);

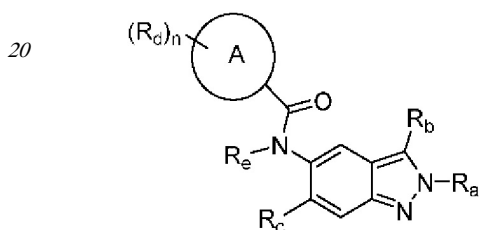
R_b представляет собой водород, дейтерий, -O-(C1-C6 алкил), -O-(C3-C8 циклоалкил), -O-(3-8-членный гетероциклоалкил), -O-арил, -O-гетероарил, -N(C1-C6 алкил)₁₋₂, -NH (C3-C8 циклоалкил), -NH(3-8-членный гетероциклоалкил), -NH-арил, -NH-гетероарил, C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C3-C8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил; алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, amino, галогена и циано;

R_a представляет собой водород, дейтерий, 3-8-членный гетероциклоалкил, C3-C8 циклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, C1-C6 алкил,



более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C1-C6 алкокси, галогенизированного C1-C6 алкокси, $S(O)_{1-2}(C1-C6 \text{ алкила})$, $S(O)_{1-2}(C3-C6 \text{ циклоалкила})$, незамещенного либо моно- или полизамещенного галогеном C3-C6 циклоалкила, незамещенного либо моно- или дизамещенного метилом моноциклического насыщенного гетероциклоалкила, имеющего 4-6 атомов в кольце и содержащего гетероатомы или гетерогруппы, выбранные из O, S, SO или SO_2 ; циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, амина, циано, C1-C6 алкила, -O(C1-C6 алкила), галогенизированного C1-C6 алкила, гидроксил C1-C6 алкила или амина C1-C6 алкила.

Более предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру



РТМ-71

где в РТМ-71:

кольцо А представляет собой фенил или пиридил;

каждый R_d независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, C1-C6 алкил или C3-C6 циклоалкил, алкил и циклоалкил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила или амина;

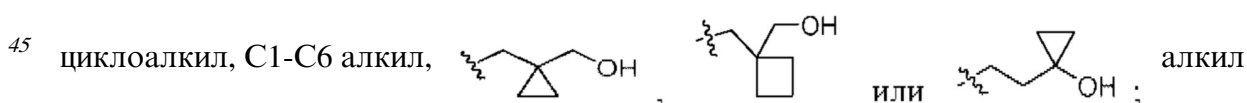
n равно 1 или 2;

R_e представляет собой водород;

R_c представляет собой водород, дейтерий, -O(C1-C6 алкил), -N(C1-C6 алкил)₁₋₂, C1-C6 алкил, -O(C3-C6 циклоалкил), -N(C3-C6 циклоалкил), -O(3-6-членный гетероциклоалкил), -N[(3-6-членный гетероциклоалкил), алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, амина, галогена, циано или -O-(C1-C6 алкила);

R_b представляет собой водород или C1-C6 алкил, и алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, амина, галогена или циано;

R_a представляет собой водород, дейтерий, 3-8-членный гетероциклоалкил, C3-C8



необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C1-C6 алкокси, галогенизированного C1-C6 алкокси, $S(O)_{1-2}(C1-$

С6 алкил)а, S(O)1-2(С3-С6 циклоалкила), незамещенного либо моно- или полизамещенный галогеном С3-С6 циклоалкила, незамещенного либо моно- или дизамещенного метилом моноциклического насыщенного гетероциклоалкила, имеющего 4-6 атомов в кольце и содержащего гетероатомы или гетерогруппы, выбранные из О, S, SO или SO₂; циклоалкил и гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, галогена, амина, циано, С1-С6 алкила, -O(С1-С6 алкила), галогенизированного С1-С6 алкила, гидроксил С1-С6 алкила или амина С1-С6 алкила.

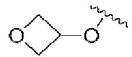
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 кольцо А представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 каждый R_d независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или С1-С6 алкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена или гидроксила; предпочтительно R_d представляет собой водород, дейтерий, F, метил, диформетил, триформетил или 2-гидроксипропил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_e представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_c представляет собой С1-С6 алкил, алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила и галогена; предпочтительно R_c представляет собой диформетил или 2-гидроксипропил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_c представляет собой -O(С1-С6 алкил), алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена или -OCH₃; предпочтительно R_c представляет собой метокси, этокси, изопропокси, -OCH₂CH₂OCH₃, диформетокси или триформетокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_c представляет собой -O-(3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O); предпочтительно .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_b представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_a представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_a представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из гидроксила, галогена, амина, циано, С1-С6 алкила, -O(С1-С6 алкил), галогенизированного С1-С6 алкила, гидроксил С1-С6 алкила, амина С1-С6 алкила; предпочтительно R_a представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O, гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из гидроксила, галогена, амина, циано, С1-С6 алкила, -O(С1-С6 алкила), галогенизированного С1-С6 алкила, гидроксил С1-С6 алкила, амина С1-С6 алкила; более предпочтительно R_a

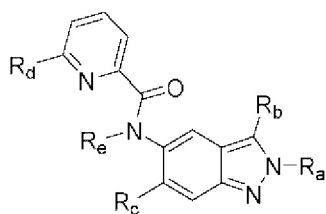
представляет собой пиперидинил или пиперазинил, пиперидинил и пиперазинил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, галогена, amino, циано, C1-C6 алкила, -O(C1-C6 алкила), галогенизированного C1-C6 алкила, гидроксил C1-C6 алкила, amino C1-C6 алкила; наиболее предпочтительно

представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из гидроксила, amino, метила, метокси, гидроксиметила, трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_a представляет собой циклогексан, и циклогексан необязательно замещен одной или более группами, выбранными из гидроксила, галогена, amino, циано, C1-C6 алкила, -O(C1-C6 алкила), галогенизированного C1-C6 алкила, гидроксил C1-C6 алкила, amino C1-C6 алкила, предпочтительно необязательно замещенными одной или более группами, выбранными из гидроксила, amino, метила, метокси, гидроксиметила, трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в РТМ-71 R_a представляет собой водород или C1-C6 алкил, C1-C6 алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из F, гидроксила, метокси, фторметокси, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂-циклопропила, циклопропила и оксетанила.

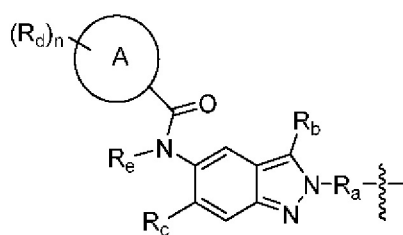
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-71a

причем R_a, R_b, R_c, R_d и R_e являются такими, как определено в РТМ-71 выше.

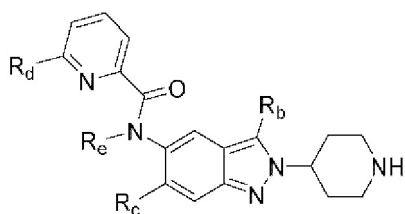
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-71'

причем R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и n являются такими, как определено в РТМ-71 выше.

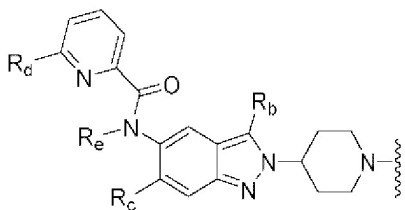
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ имеет следующую структуру:



PTM-71b

причем R_b , R_c , R_d и R_e являются такими, как определено в PTM-71 выше.

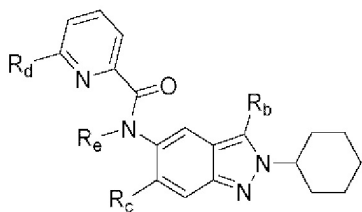
10 Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



PTM-71'b

20 причем R_b , R_c , R_d и R_e являются такими, как определено в PTM-71 выше.

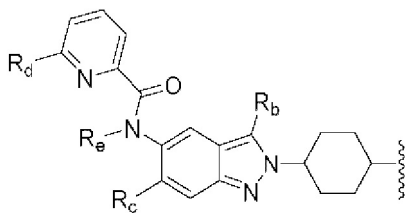
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



PTM-71c

30 причем R_b , R_c , R_d и R_e являются такими, как определено в PTM-71 выше.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM имеет следующую структуру:



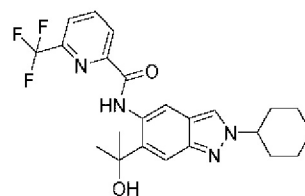
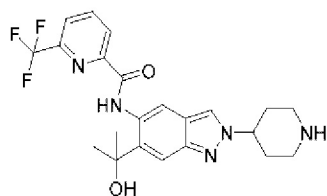
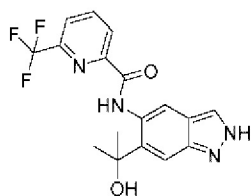
PTM-71'c

причем R_b , R_c , R_d и R_e являются такими, как определено в PTM-71 выше.

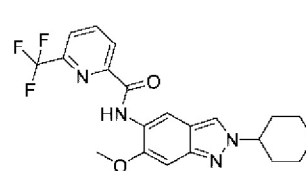
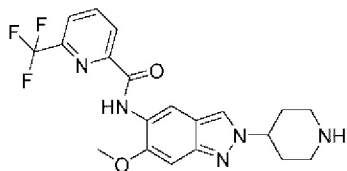
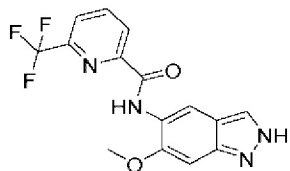
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PTM выбран из

45

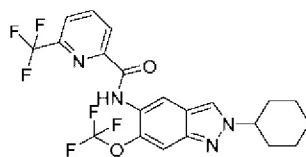
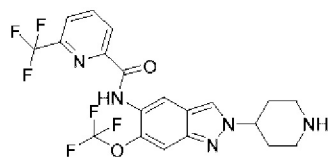
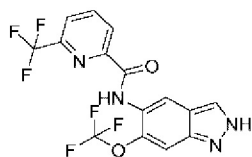
5



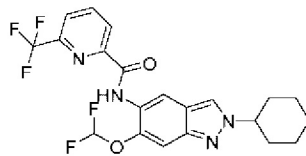
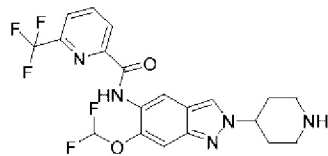
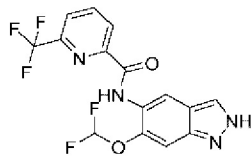
10



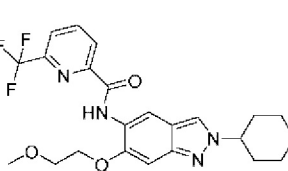
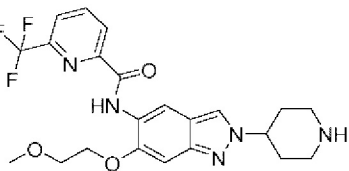
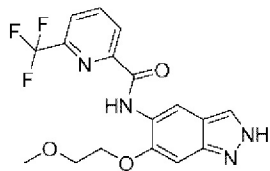
15



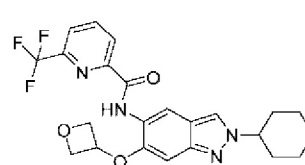
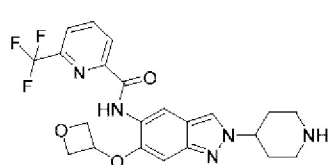
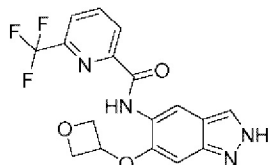
20



25



30

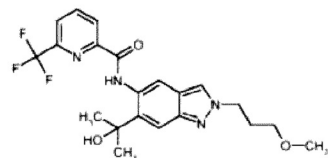
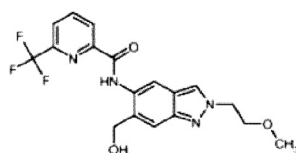
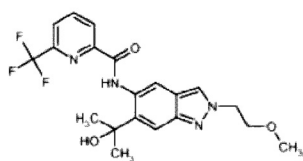


35

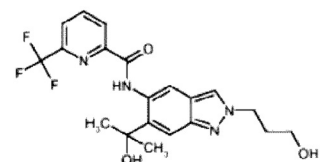
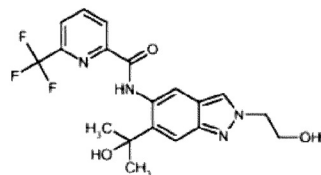
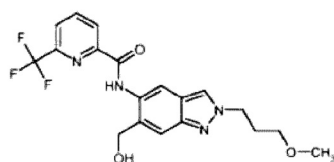
40

45

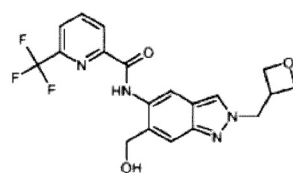
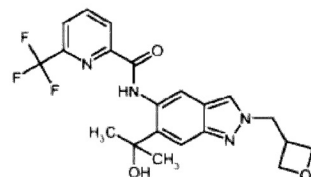
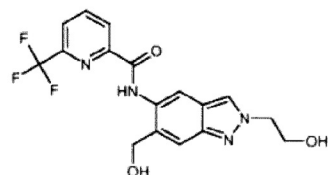
5



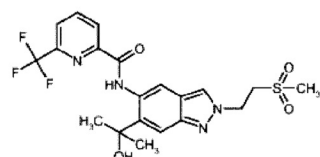
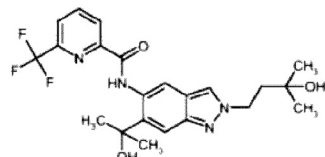
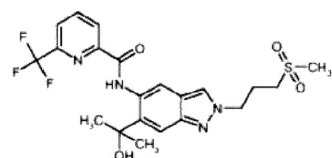
10



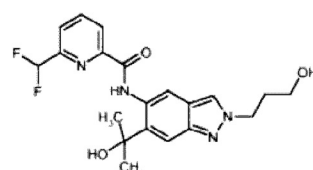
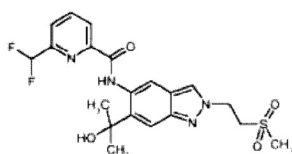
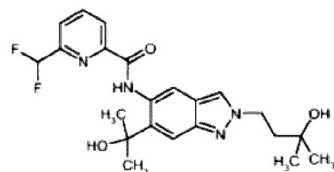
15



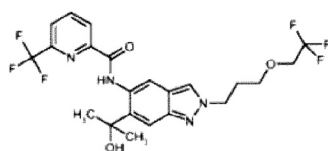
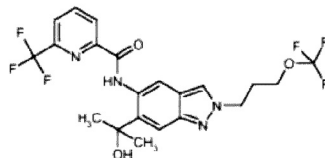
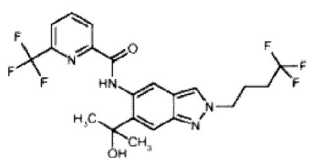
20



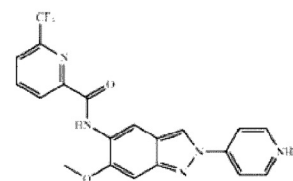
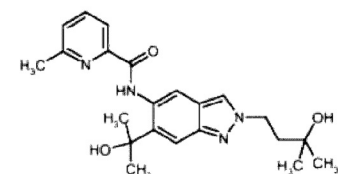
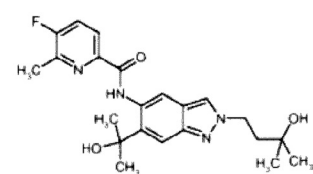
25



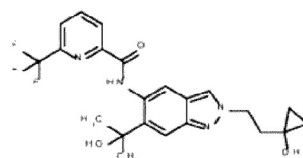
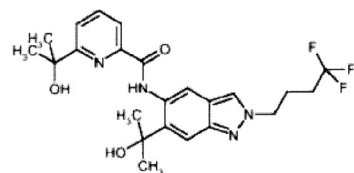
30



35



40

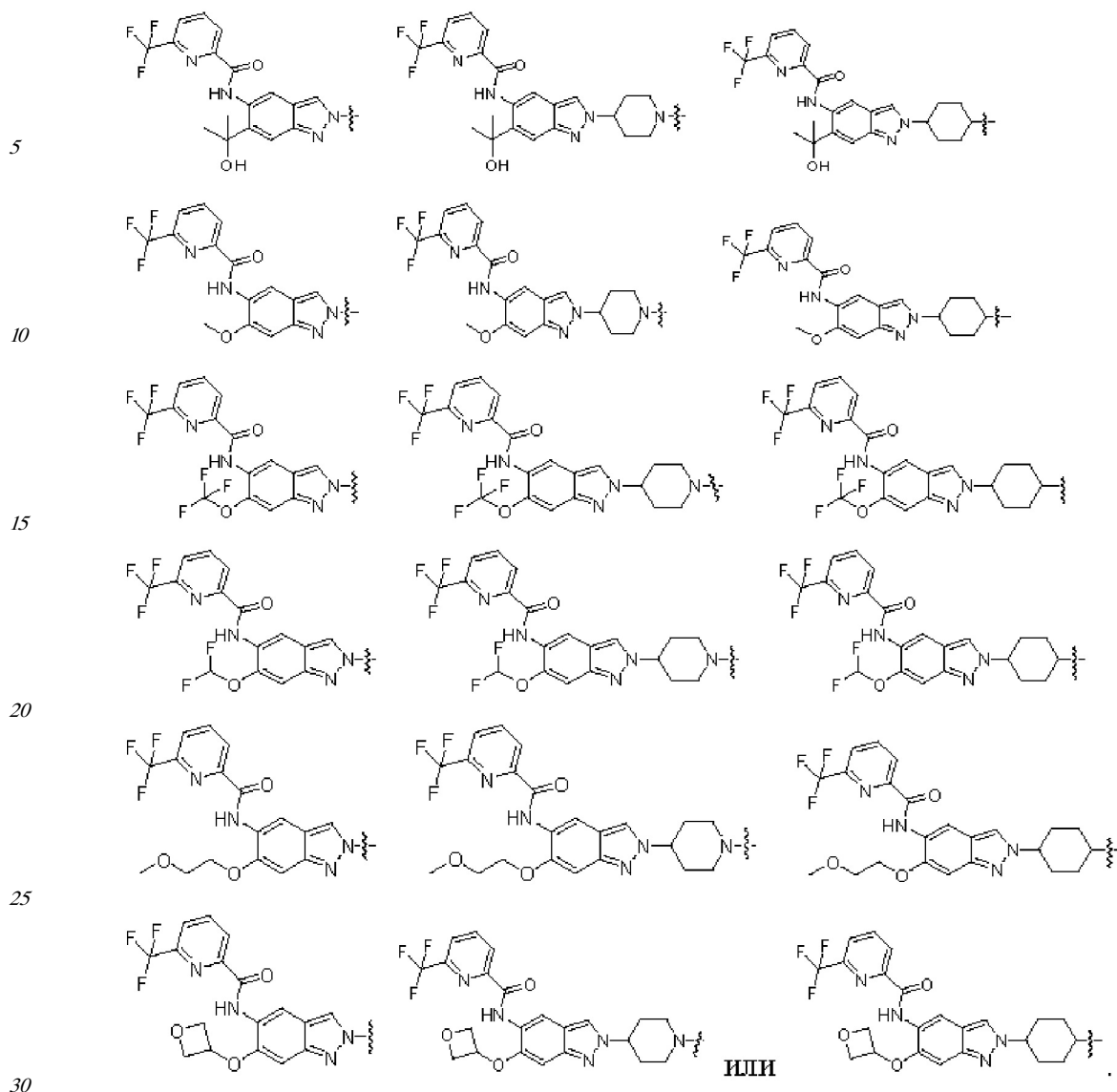


, или

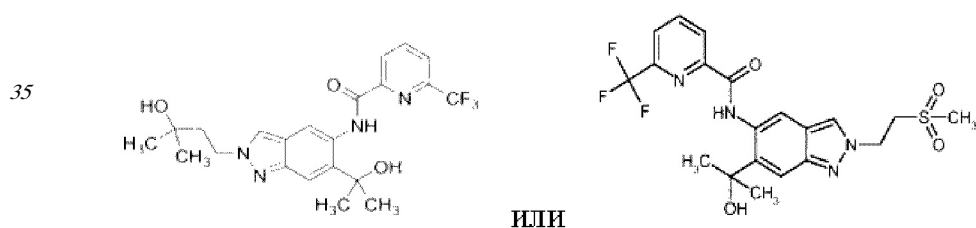
или

Более предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ выбран из

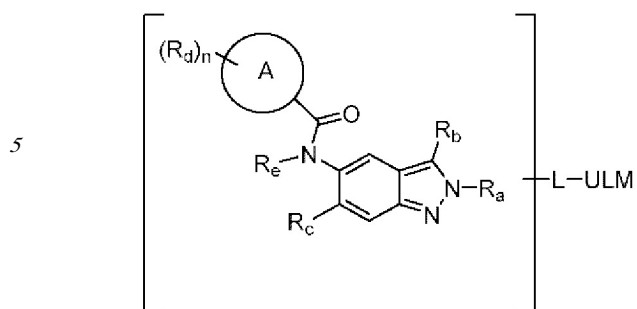
45



Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РТМ выбран из



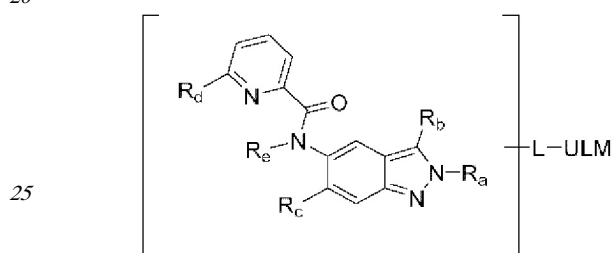
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IC и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,



IC

причем кольцо A, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и n являются такими, как определено в РТМ-71, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

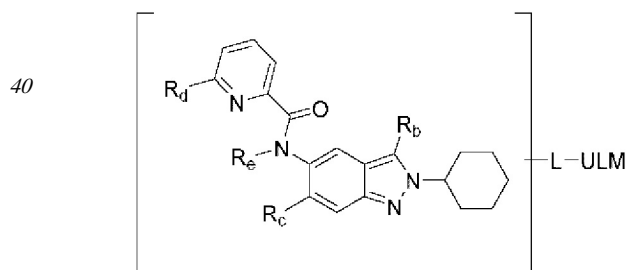
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IC-1 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,



IC-1

причем R_a, R_b, R_c, R_d и R_e являются такими, как определено в РТМ-71, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IC-2 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,

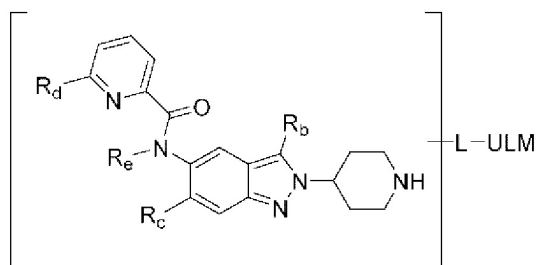


IC-2

причем R_b, R_c, R_d, R_e являются такими, как определено в РТМ-71, а L, ULM - такими,

как определено в данном документе.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IC-3 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,



IC-3

причем R_b , R_c , R_d , R_e являются такими, как определено в PTM-71, а L, ULM - такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой $-(CH_2)_j-$, один или более метиленов в $-(CH_2)_j-$ необязательно замещены группами, выбранными из $-NR^{3'}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)_2NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}S(O)_2$ -, $-NR^{3'}S(O)_2NR^{3'}$ -, $-CR^{1'}R^{2'}$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-NR^{3'}C(O)O$ -, $-OC(O)NR^{3'}$ -, $-C(O)NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}C(O)$ -, $-NR^{4'}C(O)NR^{3'}$ -, $-P(O)$ -, $-P(O)O$ -, $-OP(O)$ -, $-OP(O)O$ -, винилидена, этинилена, C3-C12 циклоалкилена, 3-12-членного гетероциклоалкилена, содержащего 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, 6-10-членного арилена или 5-10-членного гетероарилена; причем каждый винилиден, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, арилен и гетероарилен независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{3'}$ -, $-NR^{3'}R^{4'}$ -, оксо, нитро, циано, C1-C6 алкила, $-S(C1-C6 \text{ алкила})$, C3-C10 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, $-C(O)R^{1'}$ -, $-C(O)OR^{3'}$ -, $-OC(O)R^{1'}$ -, $-C(O)NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}C(O)R^{1'}$ -, $-S(O)R^{1'}$ -, $-S(O)NR^{3'}$ -, $-S(O)_2R^{1'}$ -, $-S(O)_2NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}S(O)_2R^{1'}$ -, $-NR^{4'}S(O)_2NR^{3'}$ -, $-OC(O)NR^{3'}$ и $-NR^{4'}C(O)NR^{3'}$, и каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$ -, $-NR^{3'}R^{4'}$ -, оксо, нитро, циано, C1-C6 алкила, C3-C10 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила; каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ независимо представляет собой галоген, $-OH$ -, $-NR^{3'}R^{4'}$ -, C1-C6 алкил, хлорированный C1-C6 алкил, гидроксил C1-C6 алкил, $-O(C1-C6 \text{ алкил})$ -, $-NH(C1-C6 \text{ алкил})$ -, $-NH(C1-C6 \text{ алкил})_2$, C3-C10 циклоалкил, $-O(C3-C10 \text{ циклоалкил})$ -, $-NH(C3-C10 \text{ циклоалкил})$ -, 3-10-членный гетероциклоалкил, $-O(3-10\text{-членный гетероциклоалкил})$ -, $-NH(3-10\text{-членный гетероциклоалкил})$ -, 6-10-членный арил, $-O(6-10\text{-членный арил})$ -, $-NH(6-10\text{-членный арил})$ -, 5-10-членный гетероарил, $-O(5-10\text{-членный гетероарил})$ -,

гетероарил), -NH(5-10-членный гетероарил); каждый R^3 , R^4 независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C6 алкил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил; j равно 1,2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19,20,21,22, 23,24 или 25.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой $-(CH_2)_j-$, один или более метиленов в $-(CH_2)_j-$ необязательно

замещены группами, выбранными из $-NR^{3'}$ -, $-O-$, $-CR^{1'}R^{2'}$ -, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)$

$O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}S(O)_2-$, винилидена, этинилена,

фенила, 8-10-членного бициклоарилена, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкилена, 4-11-членного насыщенного или частично

ненасыщенного спироциклоалкилена, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного циклоалкилена, 8-10-членного бициклического

насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкилена, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкилена, содержащего 1-2 гетероатома,

независимо выбранные из азота, кислорода или серы, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклоалкилена, содержащего 1-2 гетероатома,

независимо выбранные из азота, кислорода или серы, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного гетероциклоалкилена, содержащего 1-2

гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкилена,

содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, 5-6-членного гетероарилена, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из

азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; причем каждый

винилиден, этинилен, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, фенил, спирогетероциклоалкилен, конденсированный гетероциклоалкилен, спироциклоалкилен,

конденсированный циклоалкилен и гетероарилен независимо необязательно замещен

одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо-, $-NR^{3'}R^{4'}$ -, $-OR^{3'}$ -, нитро-, $-CN$, C1-C6 алкила, C3-C10 циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, алкил,

циклоалкил, гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$ -, $-NH_2$ -, $-CN$, C1-C4 алкила, C3-C6 циклоалкила; каждый

$R^{1'}$ и $R^{2'}$ независимо представляет собой галоген, $-OH$ -, $-NH_2$ -, C1-C4 алкил, C1-C4

хлоралкил, C1-C4 гидроксиалкил, $-O(C1-C4 \text{ алкил})$ -, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$ -, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$ -,

C3-C6 циклоалкил, $-O(C3-C6 \text{ циклоалкил})$ -, $-NH(C3-C6 \text{ циклоалкил})$ -, 3-6-членный гетероциклоалкил, $-O(3-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ -, $-NH(C3-C6 \text{ циклоалкил})$;

каждый $R^{3'}$ и $R^{4'}$ независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, и j равно 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой $-(CH_2)_j-$, один или более метиленов в $-(CH_2)_j-$ необязательно

замещены группами, выбранными из $-NR^{3'}$ -, $-O-$, $-CR^{1'}R^{2'}$ -, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C$

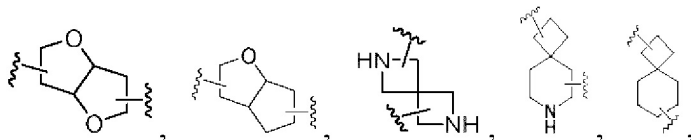
$(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}S(O)_2-$, винилидена, этинилена,

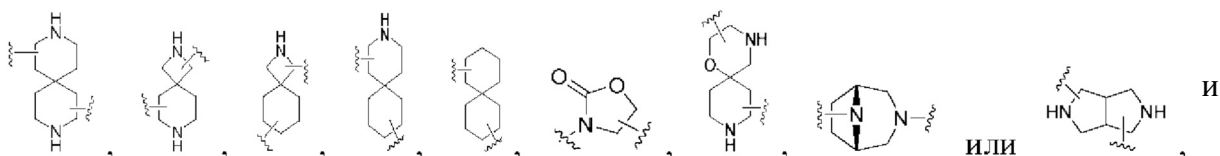
фенила, 8-10-членного бициклического арилена, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического циклоалкилена, 4-11-членного насыщенного или

частично ненасыщенного спироциклоалкилена, 4-11-членного насыщенного или

частично ненасыщенного конденсированного циклоалкилена, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкилена, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкилена, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклоалкилена, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного гетероциклоалкилена, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкилена, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода, 5-6-членного гетероарилен, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода, или 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота или кислорода; причем каждый винилиден, этинилен, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, фенил, спирогетероциклоалкилен, конденсированный гетероциклоалкилен, конденсированный циклоалкилен, спироциклоалкилен и гетероарилен независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, $-NR^{3'}R^{4'}$, $-OR^{3'}$, нитро, $-CN$, C1-C6 алкила, C3-6 циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C1-C4 алкила, C3-C6 циклоалкила, каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-NH_2$, C1-C4 алкил, C1-C4 хлоралкил, C1-C4 гидроксиалкил, $-O(C1-C4 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$, C3-C6 циклоалкил, $-O(C3-C6 \text{ циклоалкил})$, $-NH(C3-C6 \text{ циклоалкил})$, 3-6-членный гетероциклоалкил, $-O(3-6\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-NH(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; $R^{3'}$ и $R^{4'}$ каждый независимо представляет собой водород, дейтерий, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, и j равно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

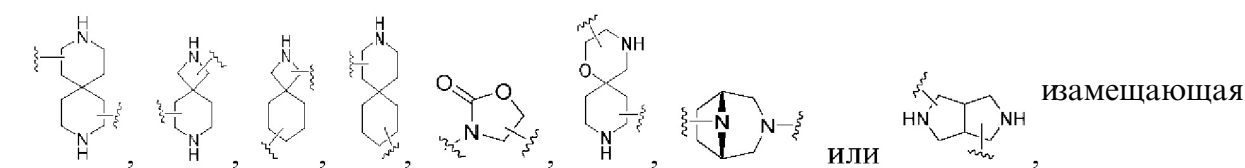
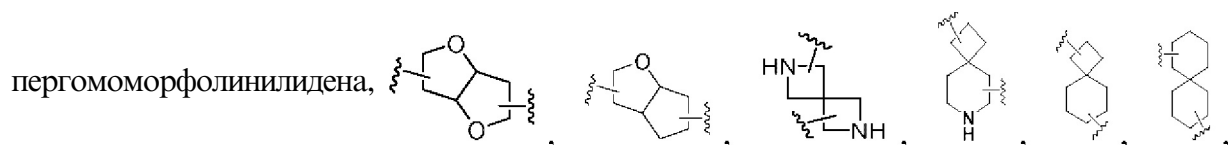
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой $-(CH_2)_j$, причем 1, 2, 3 или 4 метилена в $-(CH_2)_j$ - необязательно замещены группой, выбранной из $-NH$ -, $-NCH_3$ -, $-NCH_2CH_3$ -, $-O$ -, $-C(CH_3)_2$ -, $-CHF$ -, $-CHCF_3$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)NH$ -, $-C(O)NCH_3$ -, $-NHC(O)$ -, $-NCH_3C(O)$ -, винилидена, этинилена, циклопропилен, циклобутилена, цикlopентилена, циклогексилидена, оксиранилена, оксетанилена, оксоланилена, оксанилена, азридилилена, азетидинилена, азацикlopентилена, пиперидинилидена, пиперазинилидена, морфолинилидена, пергомоморфолинилидена, фенилена, пирролилидена, тиенилидена, фуранилидена, имидазолилидена, пиразолилидена, триазолилидена, тетразолилидена, оксазолилидена, изоксазолилидена, тиазолилидена, изотиазолилидена, пиридилидена, пиримидинилидена, пиридазинилидена, пиразинилидена,





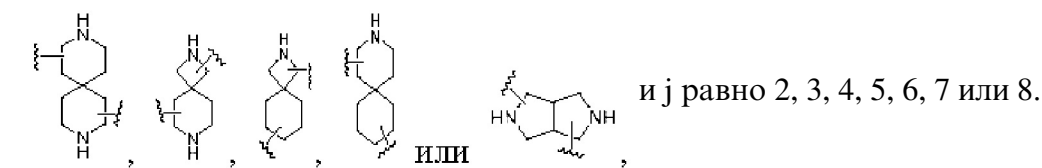
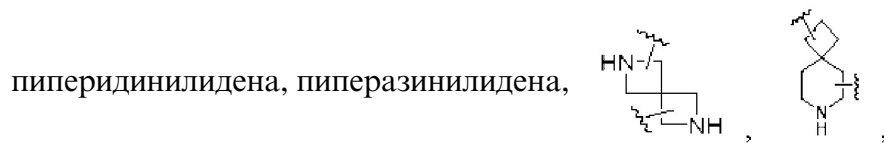
замещающая группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, $-NR_3'R_4'$, $-OR_3'$ или C1-C4 алкила, и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$ или $-NH_2$; каждый R_3' и R_4' независимо представляет собой водород, дейтерий или C1-C4 алкил, и j равно 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой $-(CH_2)_j$, причем 1, 2 или 3 метилена в $-(CH_2)_j$ - необязательно замещены группой, выбранной из $-NH$ -, $-NCH_3$ -, $-NCH_2CH_3$ -, $-O$ -, $-C(CH_3)_2$ -, $-CHF$ -, $-CHCF_3$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)NH$ -, $-C(O)NCH_3$ -, $-NHC(O)$ -, $-NCH_3C(O)$ -, циклопропилен, циклобутилен, циклопентил, циклогексилен, оксиран, оксетан, оксолан, оксанил, азидин, азетидин, азициклопентил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил,



группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из F, Cl, оксо, $-NR_3'R_4'$, $-OR_3'$ или C1-C4 алкила, алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$ или $-NH_2$; каждый R_3' и R_4' независимо представляет собой водород, дейтерий, метил, этил, пропил, и j равно 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой $-(CH_2)_j$ -, причем 1, 2 или 3 метилена в $-(CH_2)_j$ - необязательно замещены группой, выбранной из $-O$ -, $-NH$ -, $-NCH_3$ -, $-NCH_2CH_3$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)NH$ -, $-NHC(O)$ -, $-NCH_3C(O)$ -, $-C(O)NCH_3$ -, азидин, азетидин, азициклопентил,

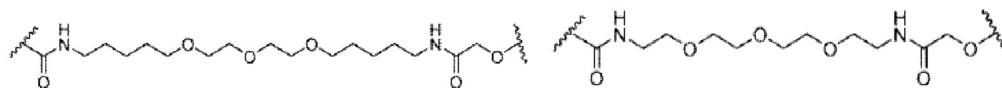


Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой $-(CH_2)_{j-1}C(O)$ -, метилена в $-(CH_2)_{j-1}C(O)$ - является таким, как определено в L выше, и необязательно замещен одной или более группами, j является

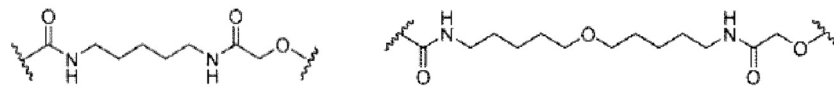
таким, как определено в L выше.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L выбран из

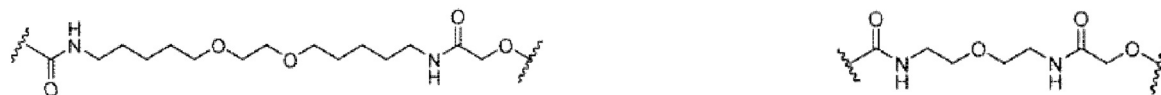
5



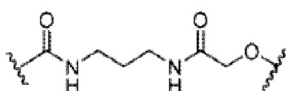
10



15



20



25

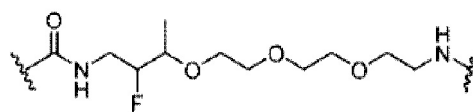
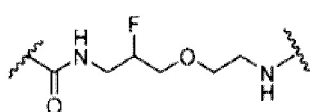
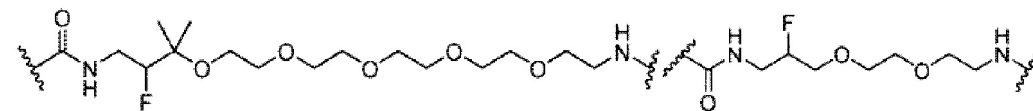
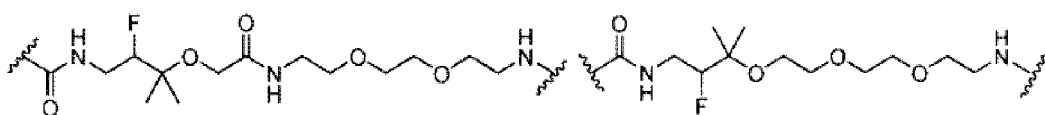
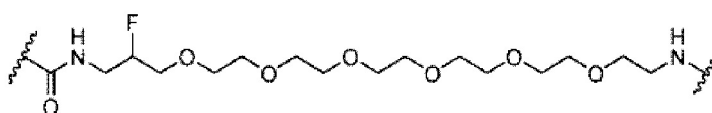
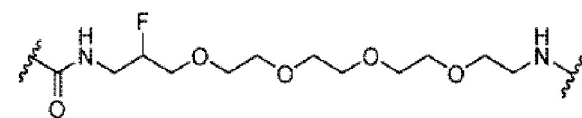
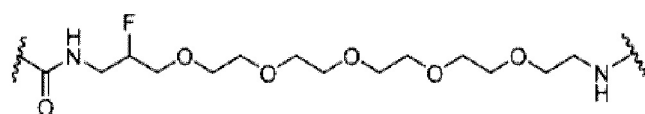
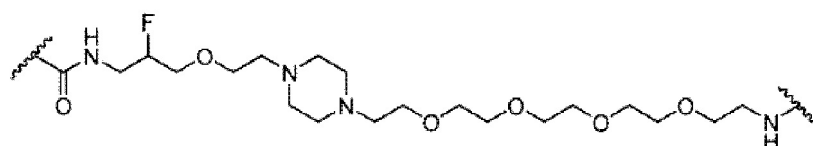
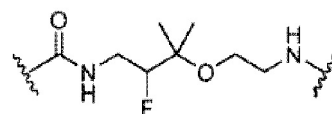
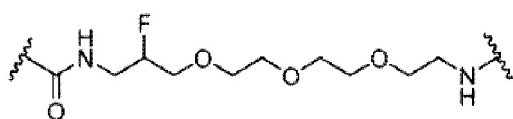
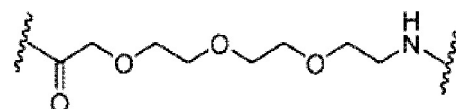
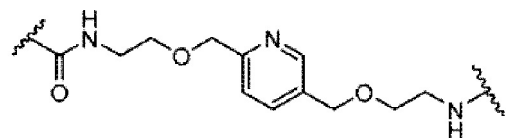
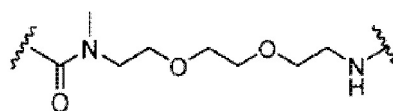
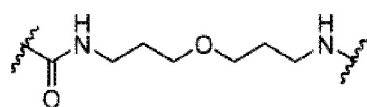
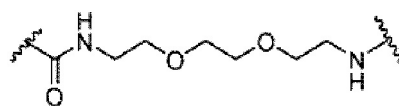
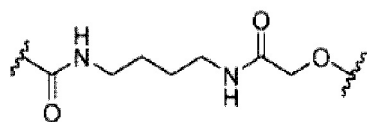


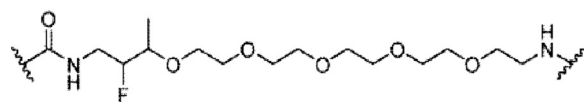
30

35

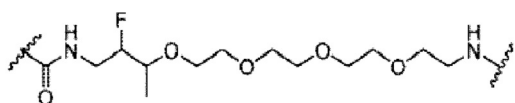
40

45





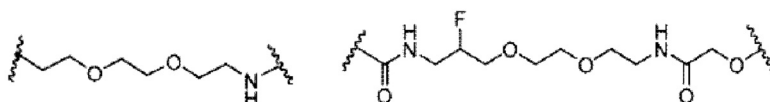
5



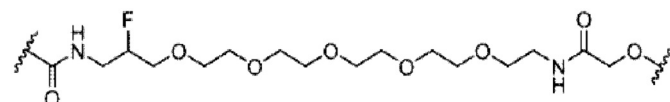
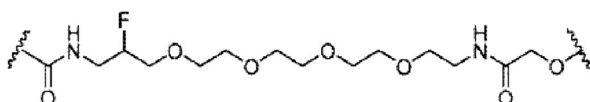
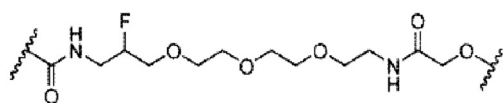
10



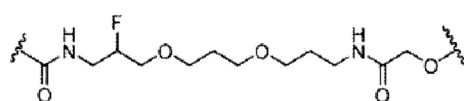
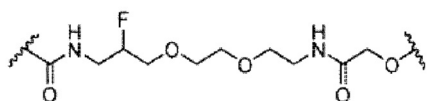
15



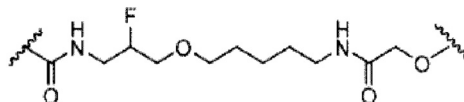
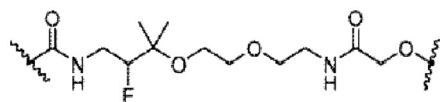
20



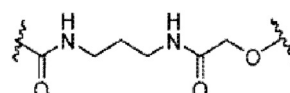
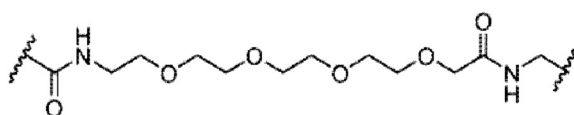
25



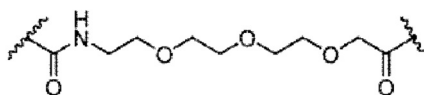
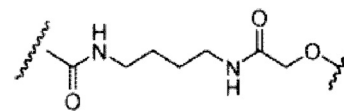
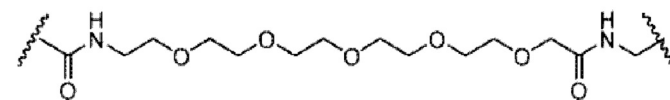
30



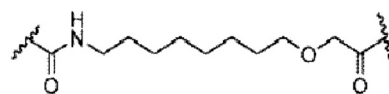
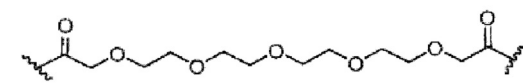
35



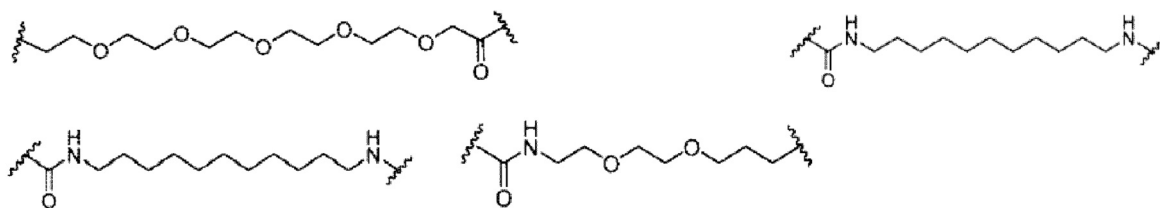
40



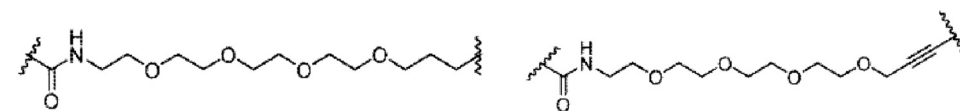
45



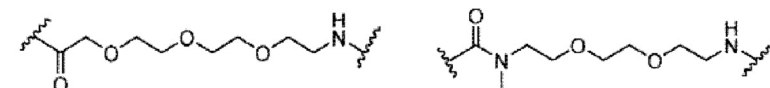
5



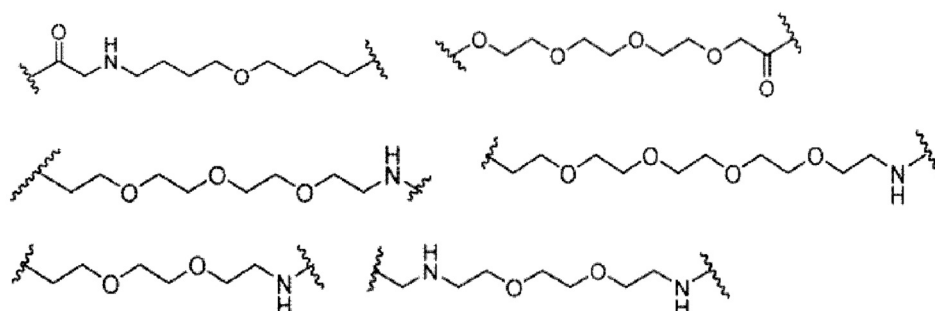
10



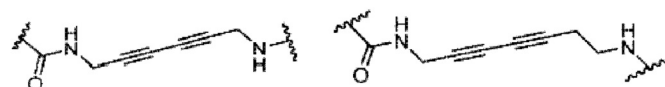
15



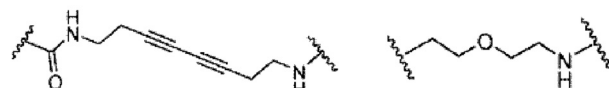
20



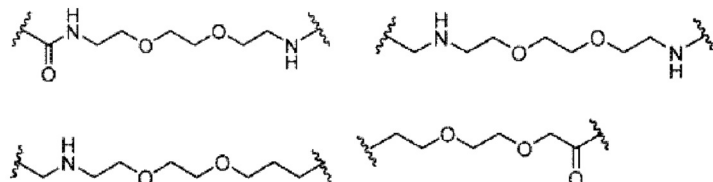
25



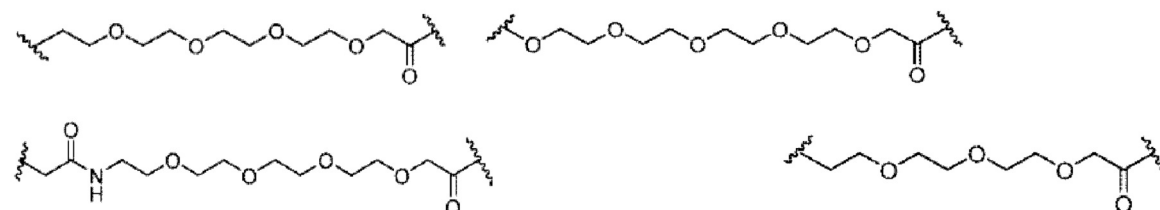
30



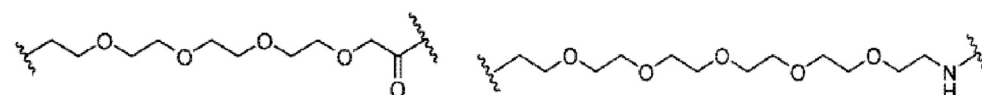
35

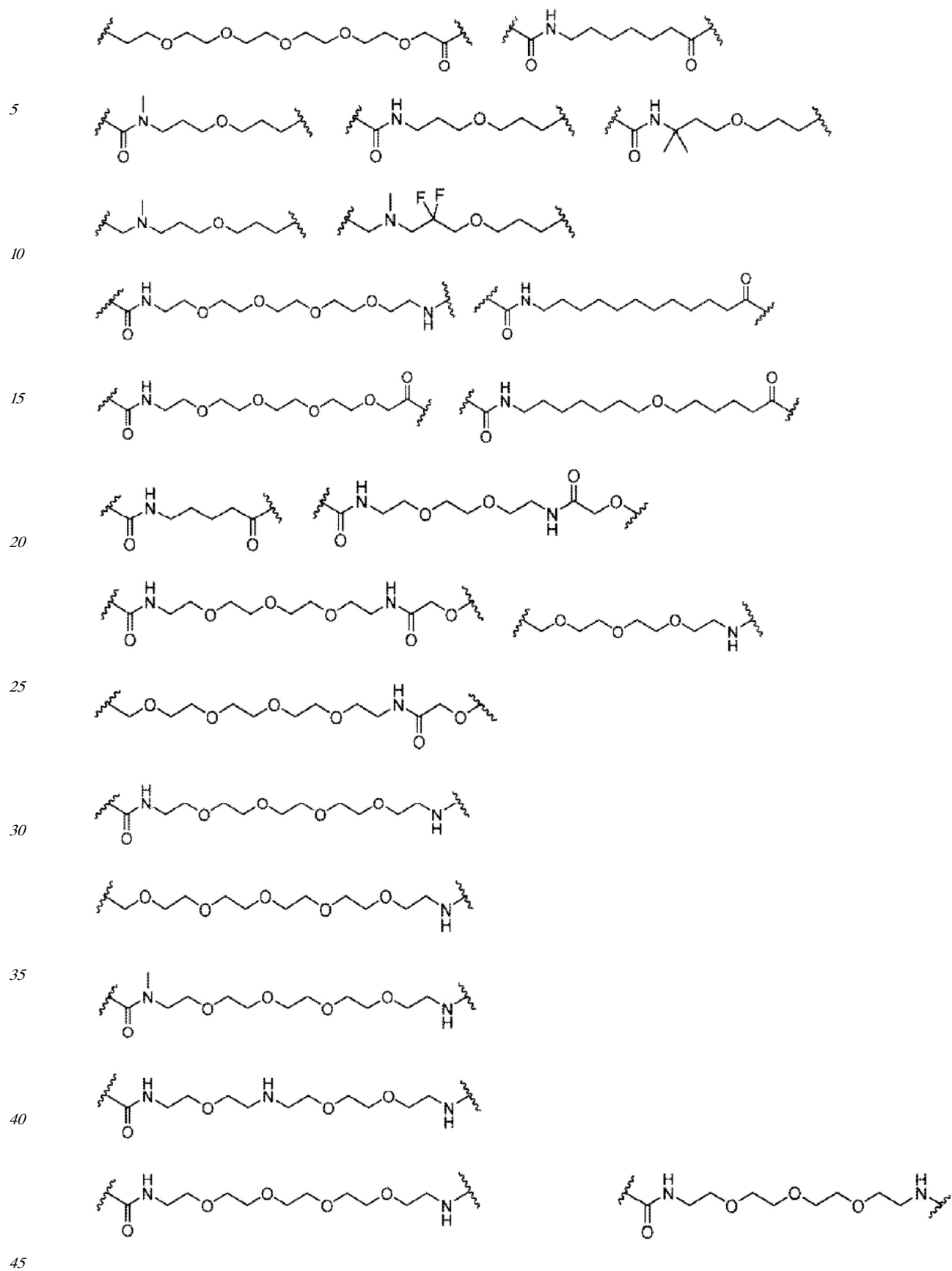


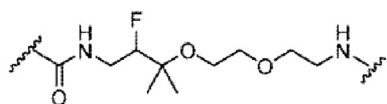
40



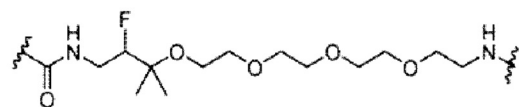
45



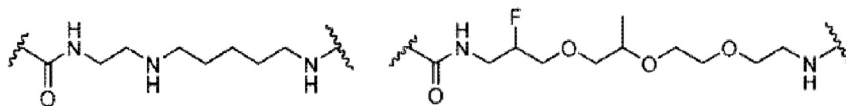




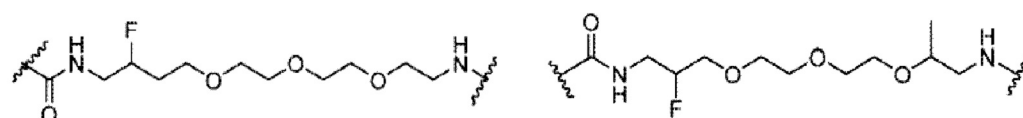
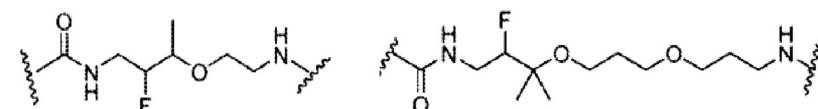
5



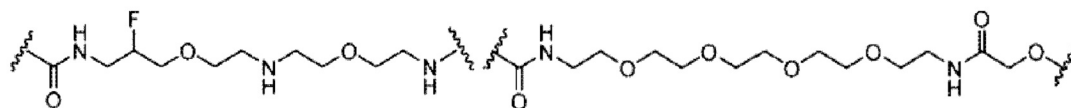
10



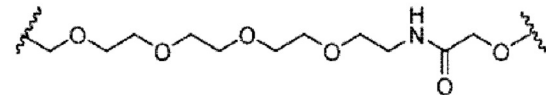
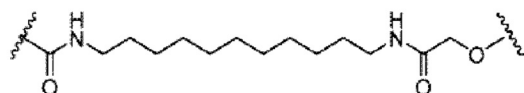
15



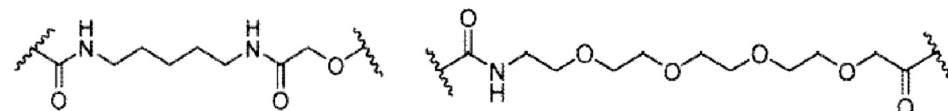
20



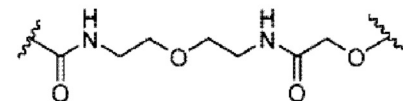
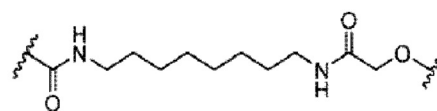
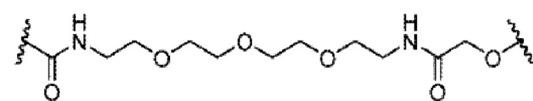
25



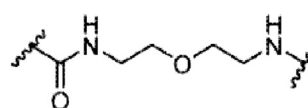
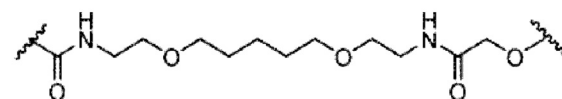
30



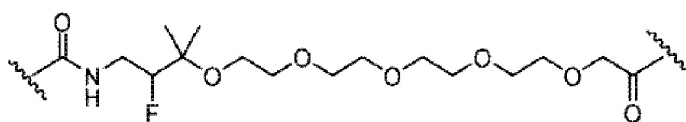
35



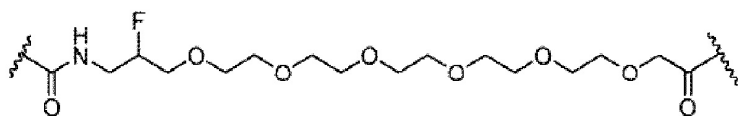
40



45



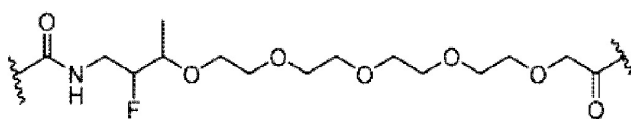
5



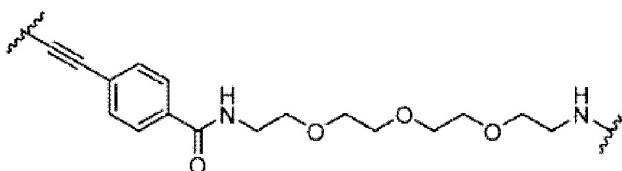
10



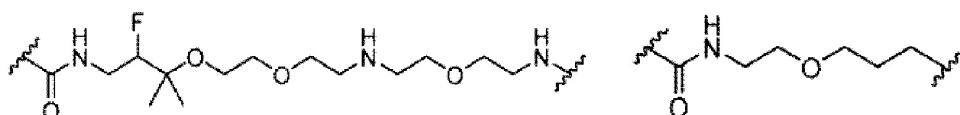
15



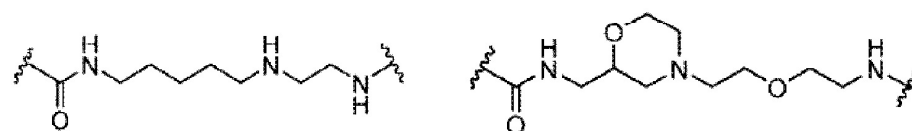
20



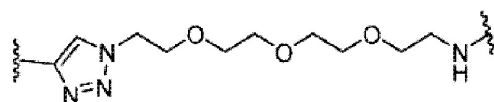
25



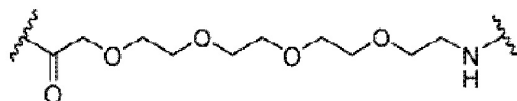
30



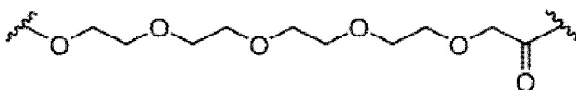
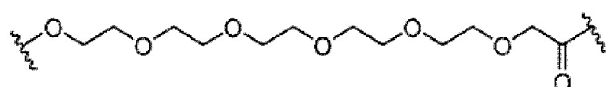
35

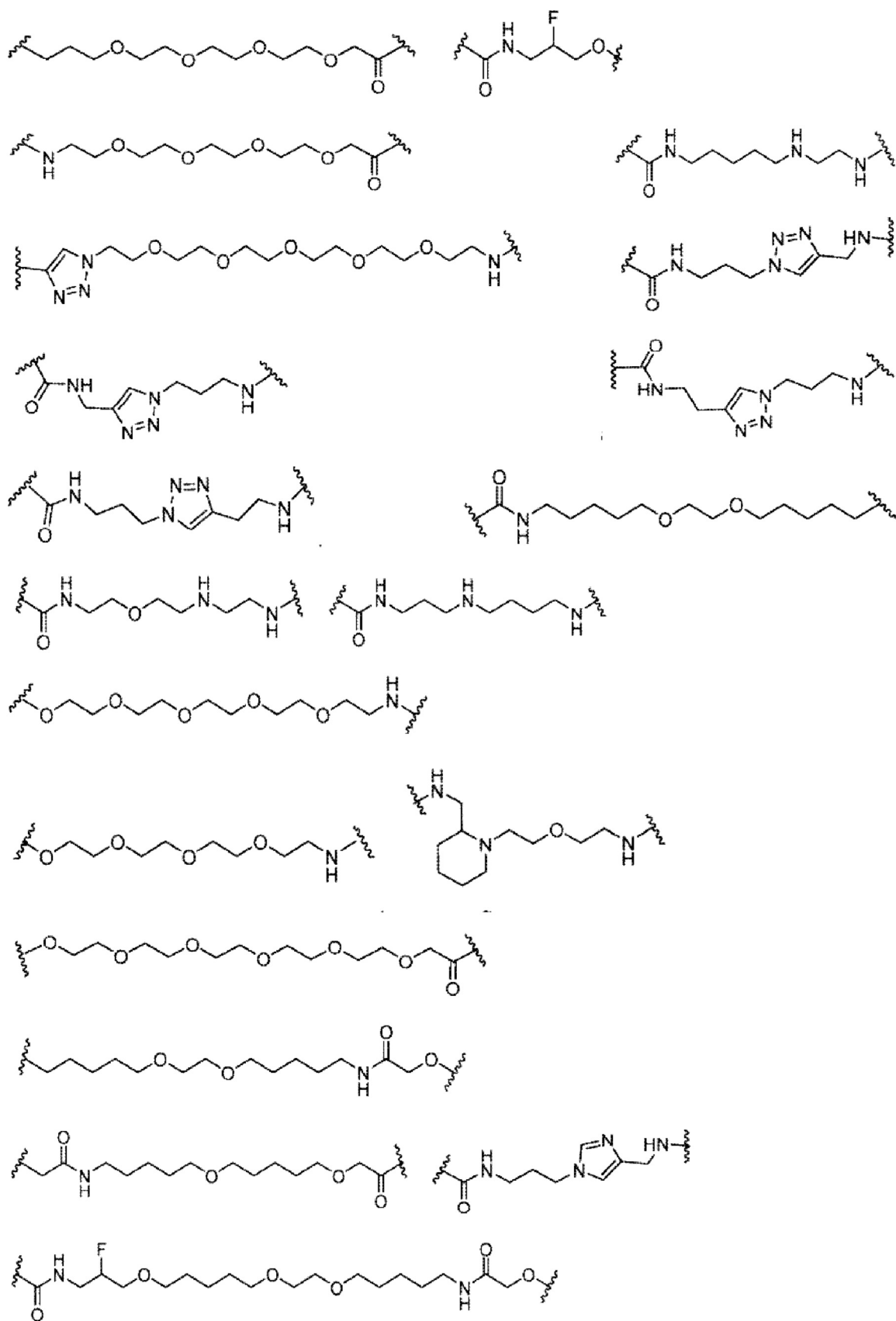


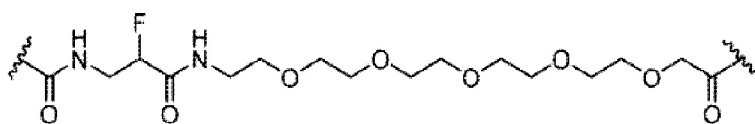
40



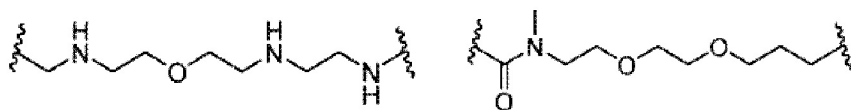
45



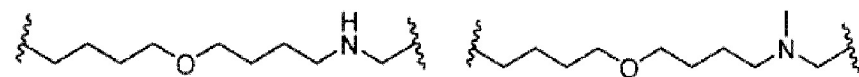




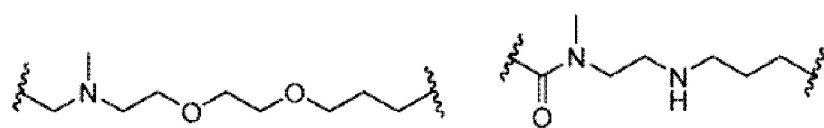
5



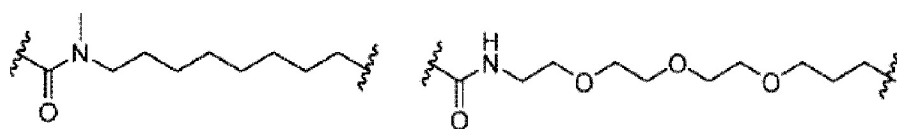
10



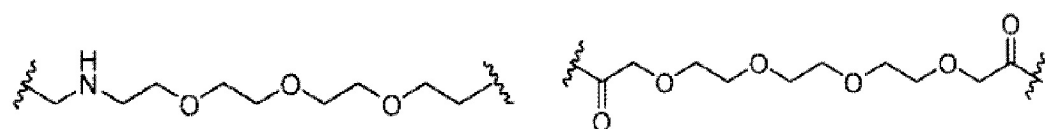
15



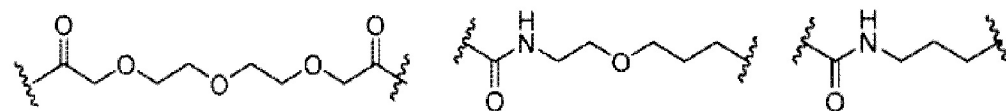
20



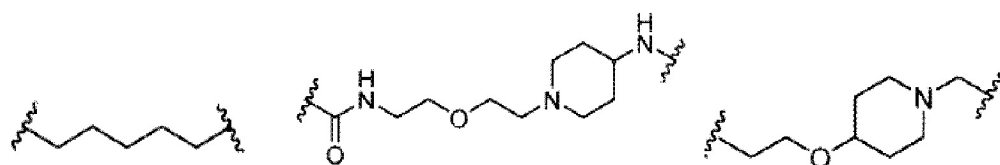
25



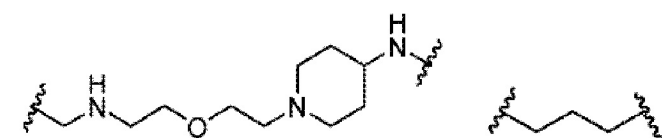
30



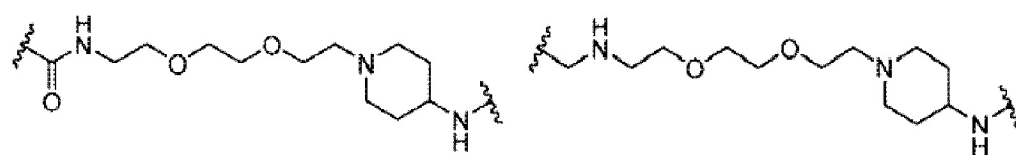
35



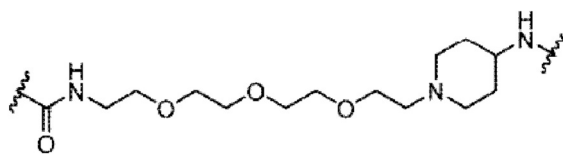
40



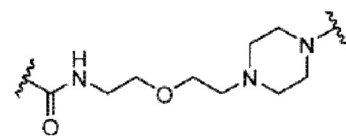
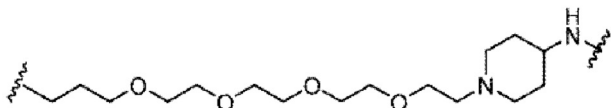
45



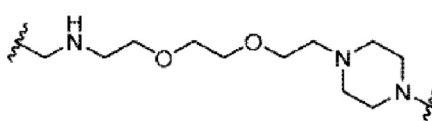
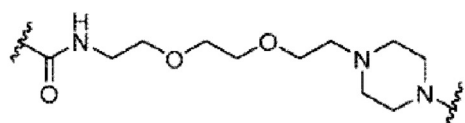
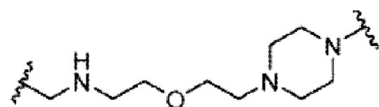
5



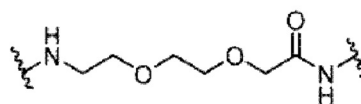
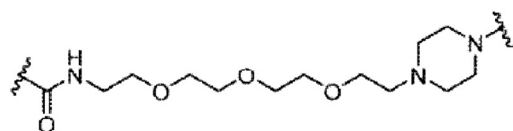
10



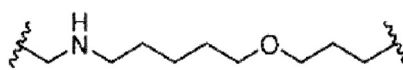
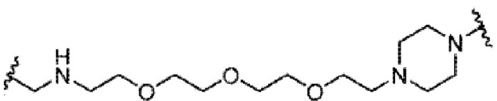
15



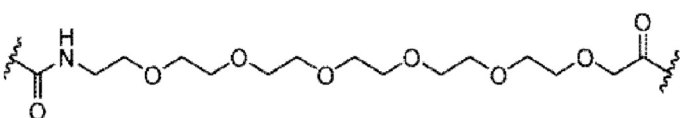
20



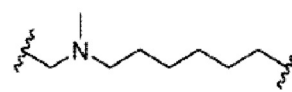
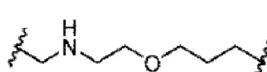
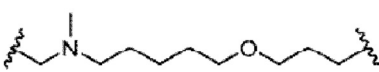
25



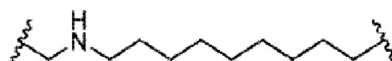
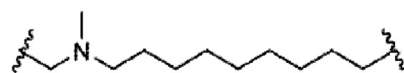
30



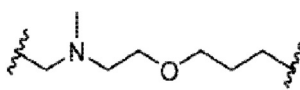
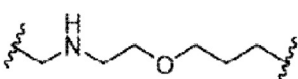
35



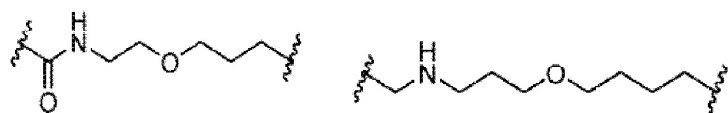
40



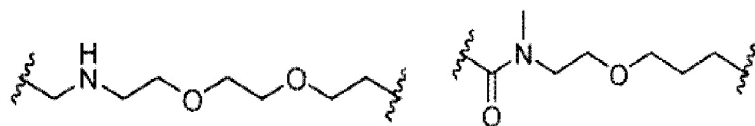
45



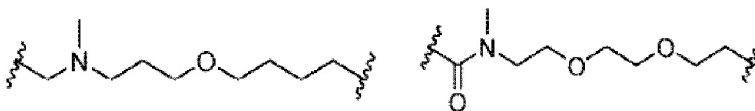
5



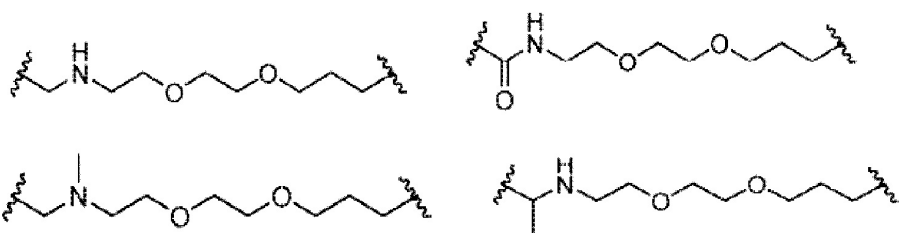
10



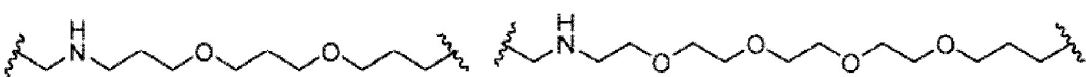
15



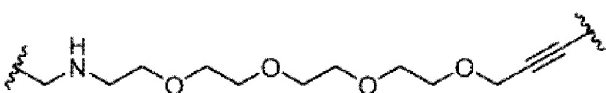
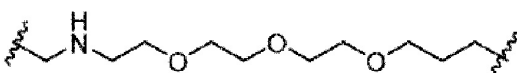
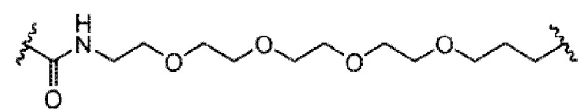
20



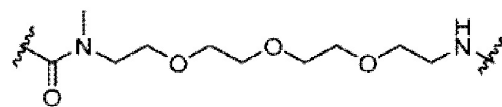
25



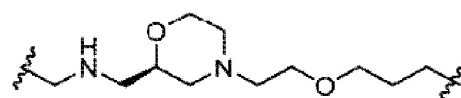
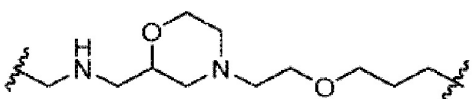
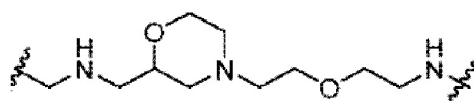
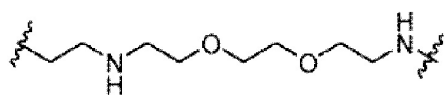
30



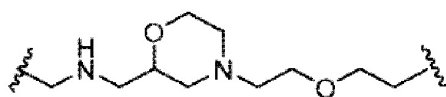
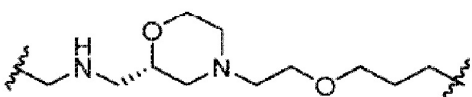
35



40



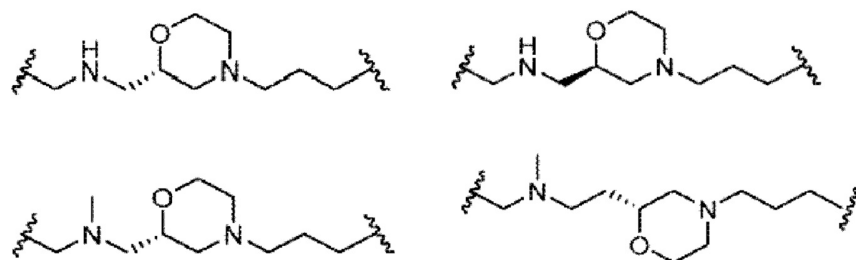
45



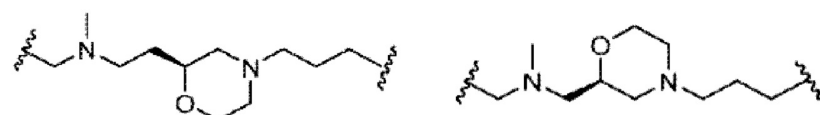
5



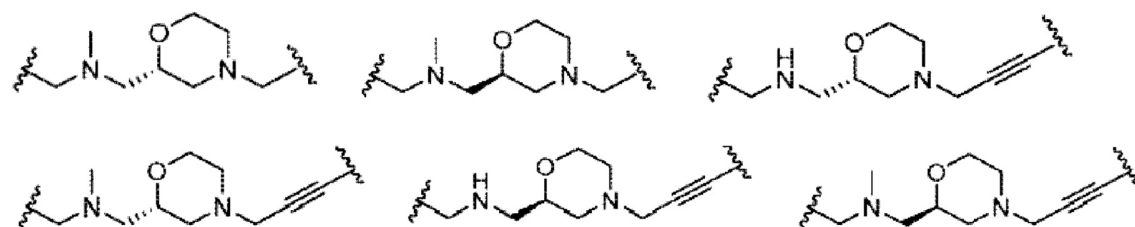
10



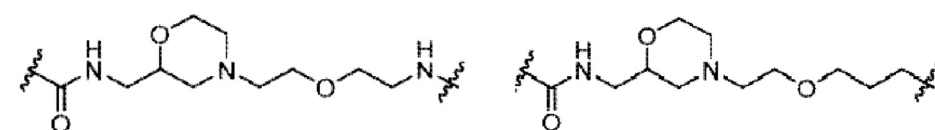
15



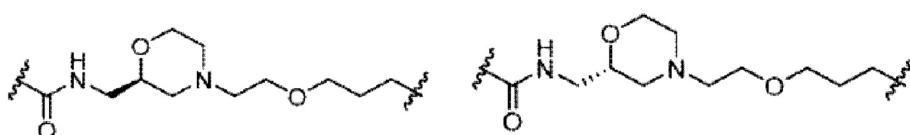
20



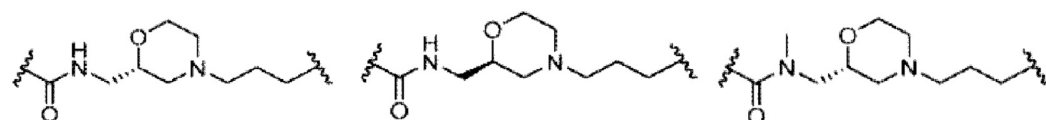
25



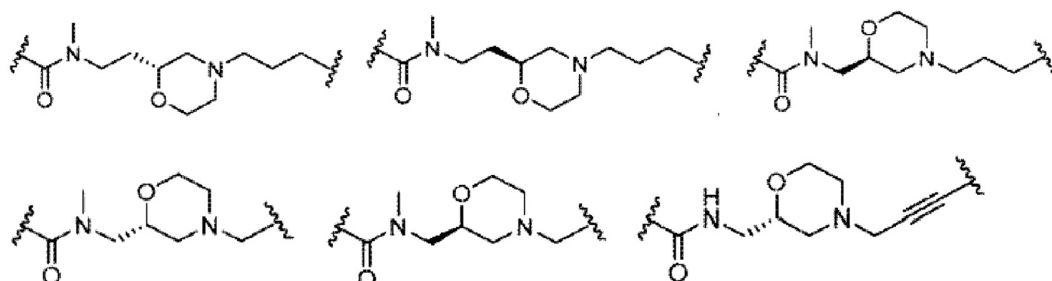
30



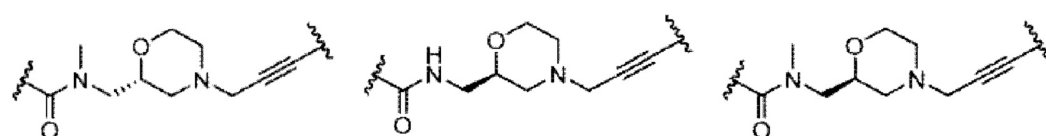
35

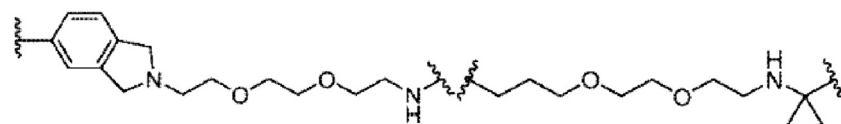
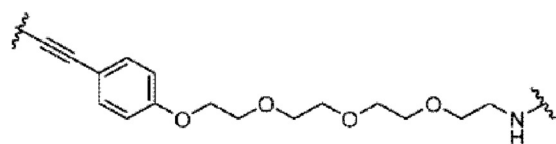
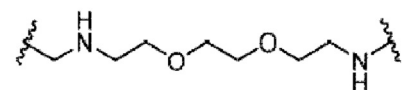
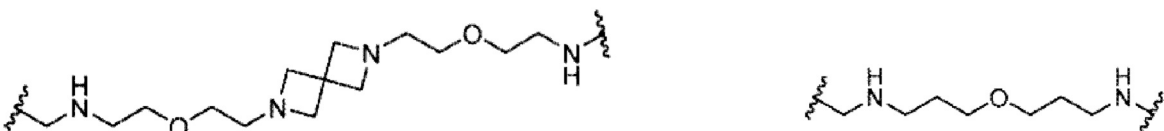
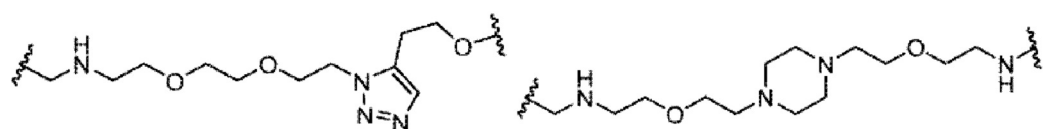
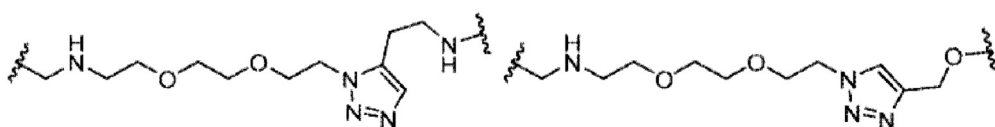
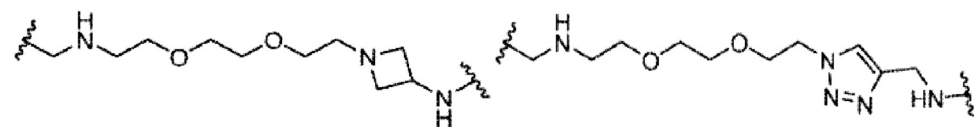
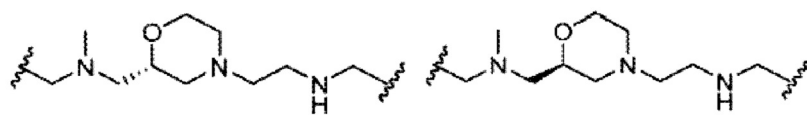
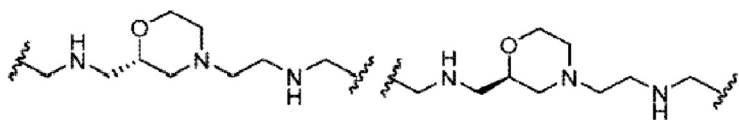
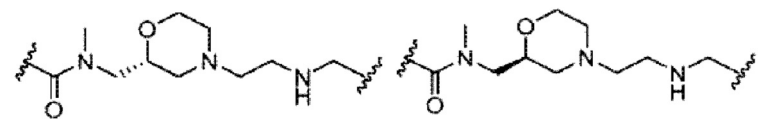
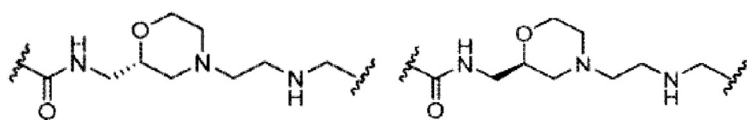


40

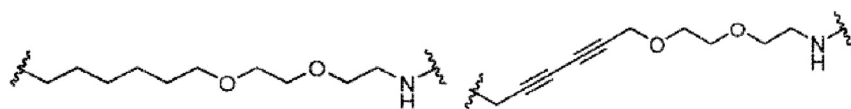


45

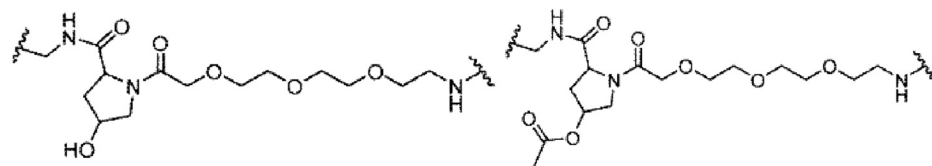




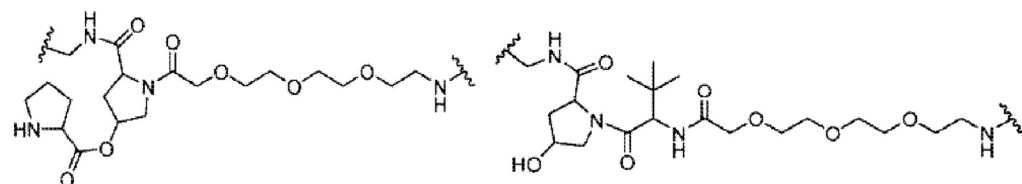
5



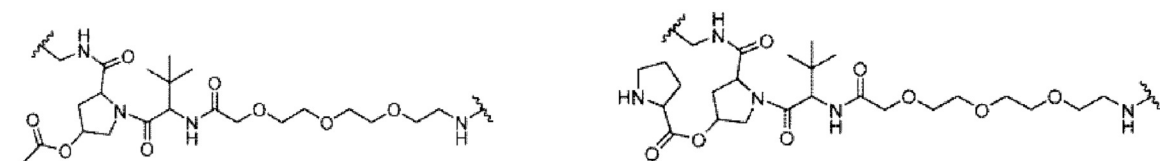
10



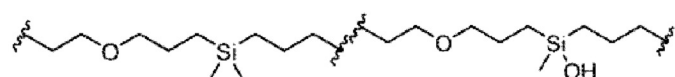
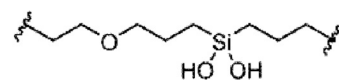
15



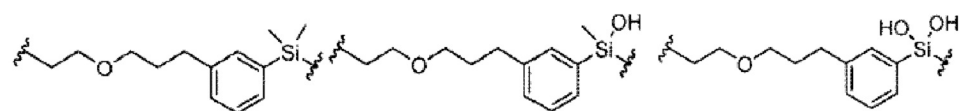
20



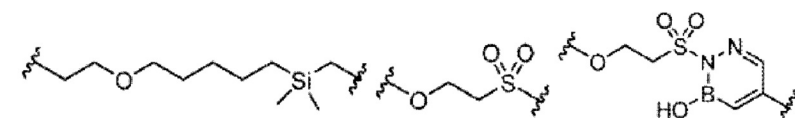
25



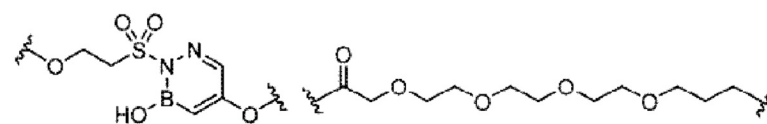
30



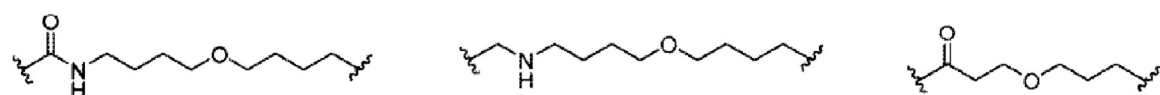
35



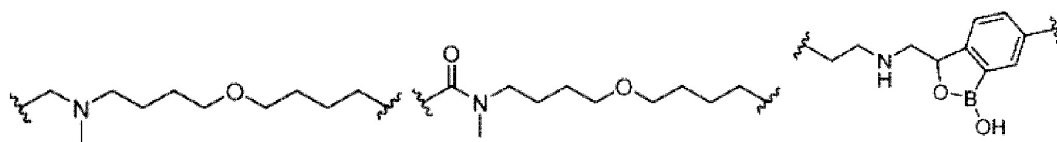
40



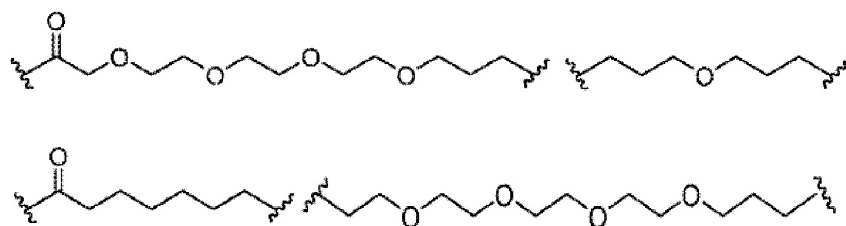
45



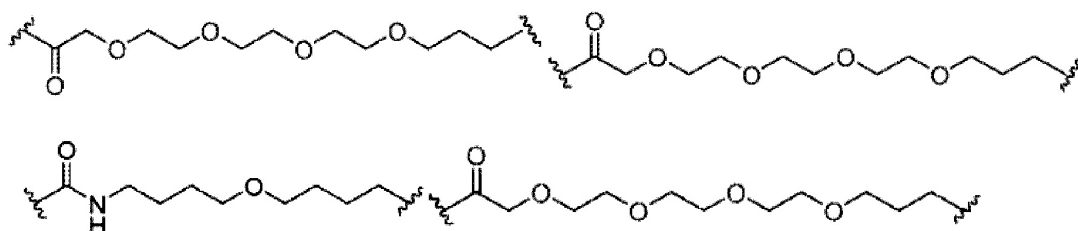
5



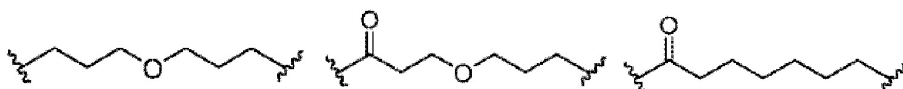
10



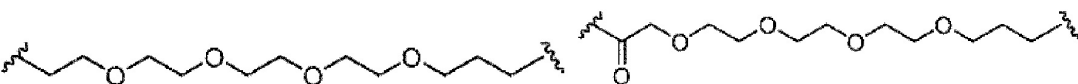
15



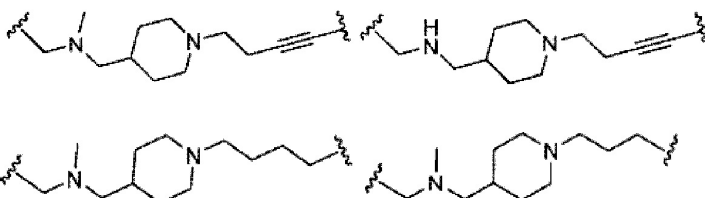
20



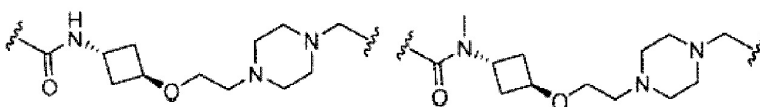
25



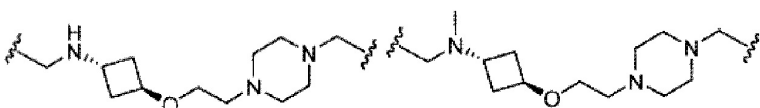
30



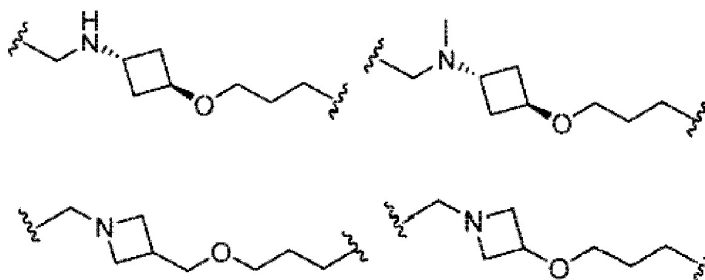
35



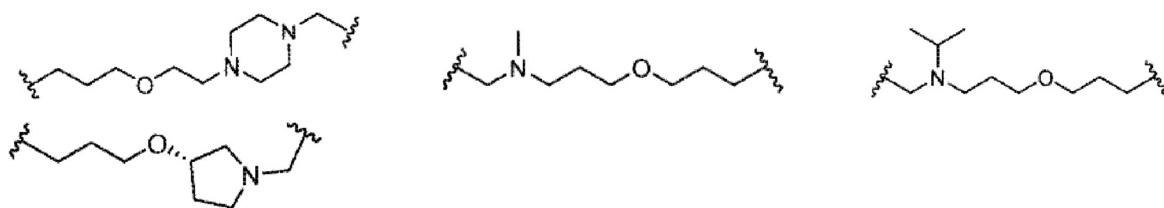
40



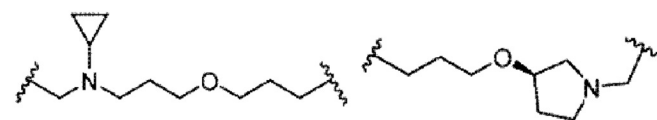
45



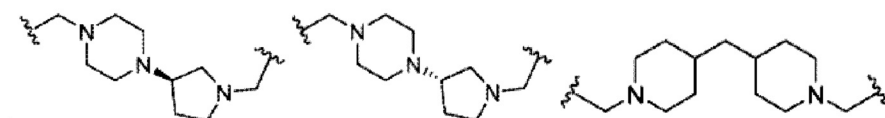
5



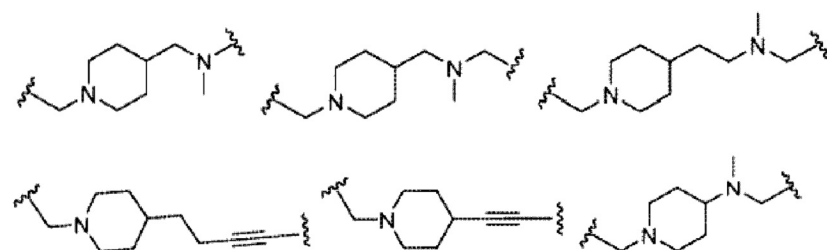
10



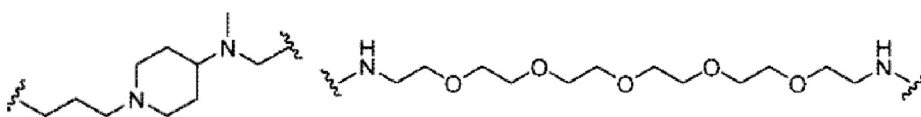
15



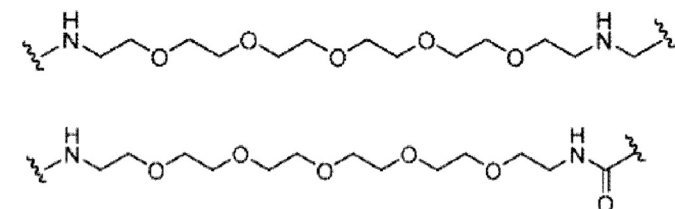
20



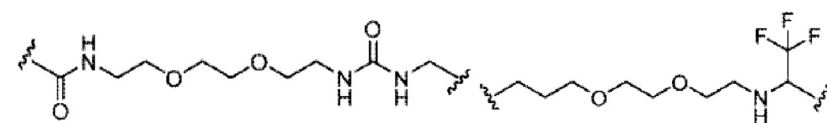
25



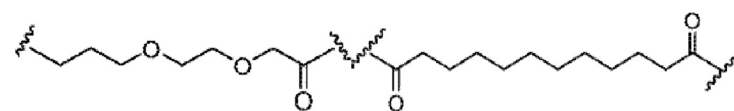
30



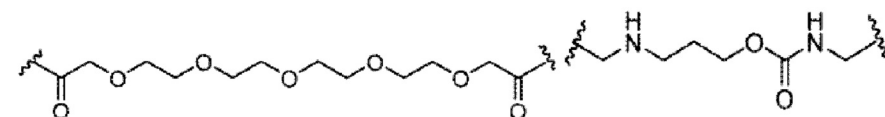
35



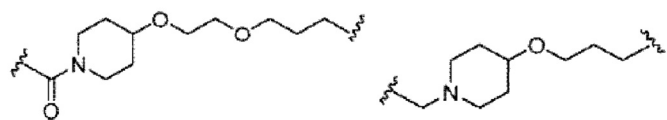
40



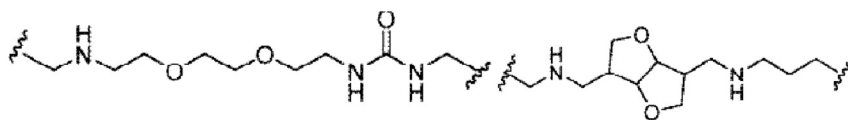
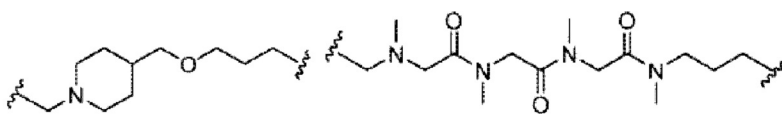
45



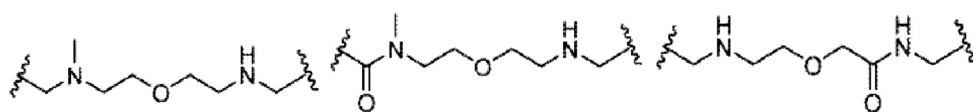
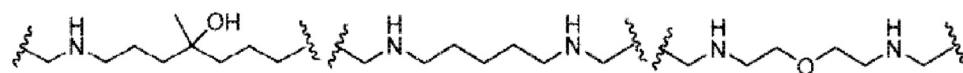
5



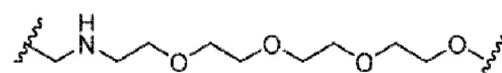
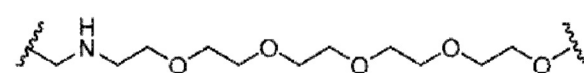
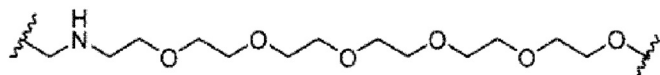
10



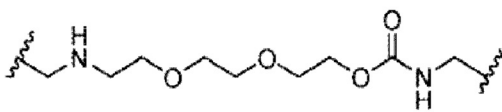
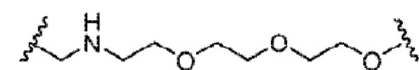
15



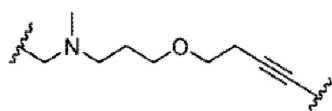
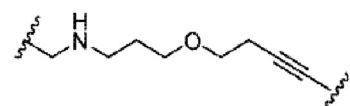
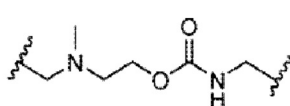
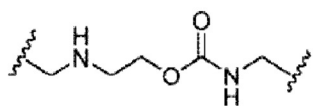
20



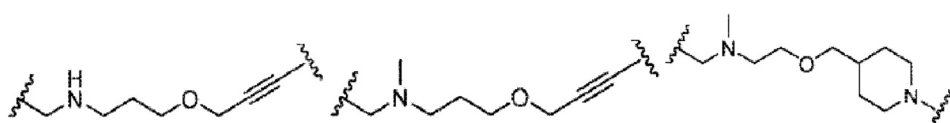
25



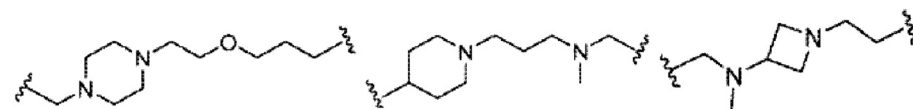
30



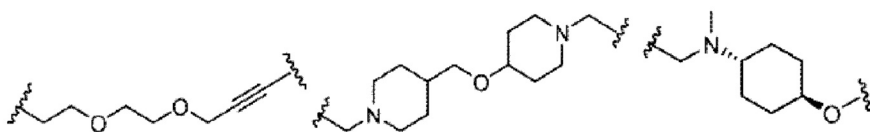
35



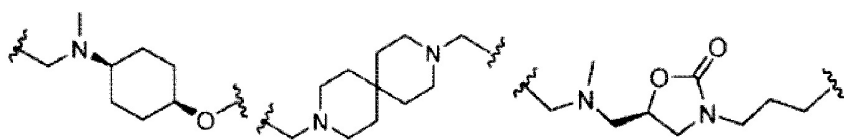
40



45



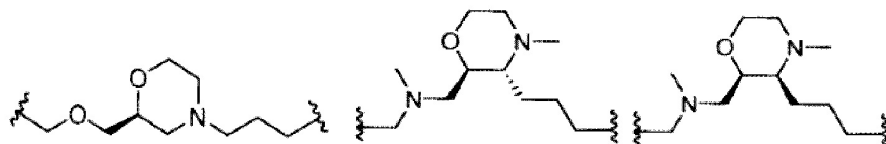
5



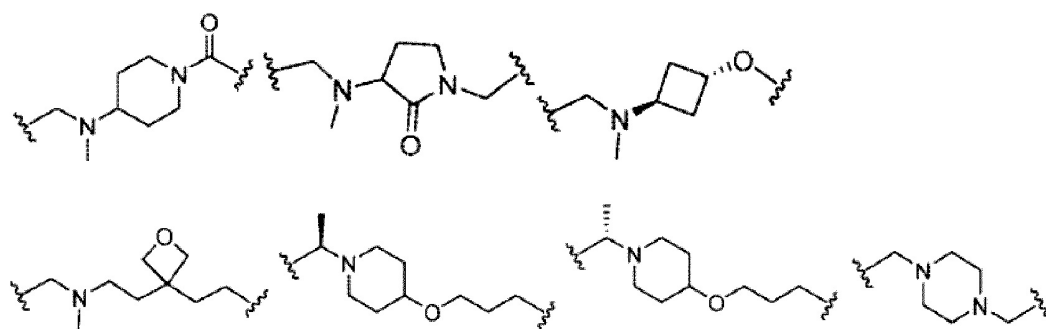
10



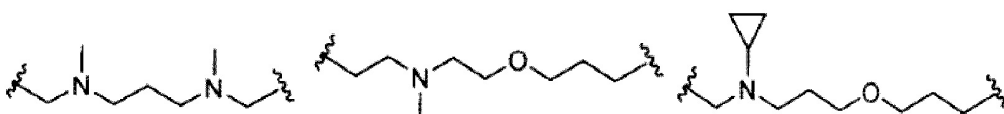
15



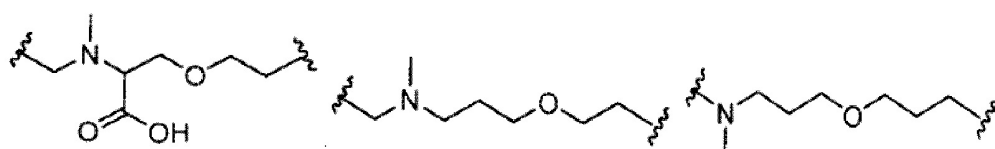
20



25



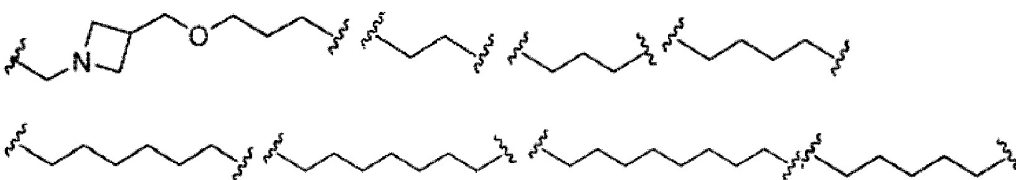
30



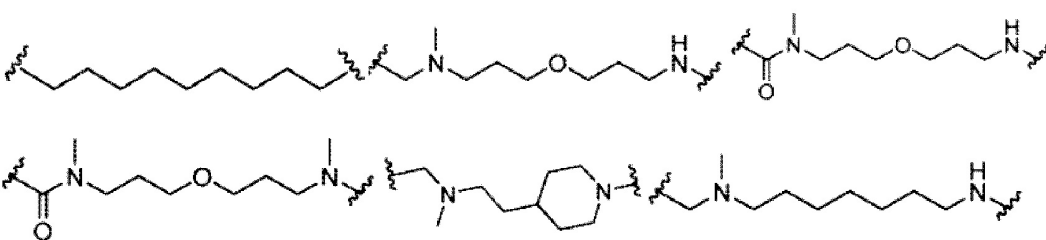
35



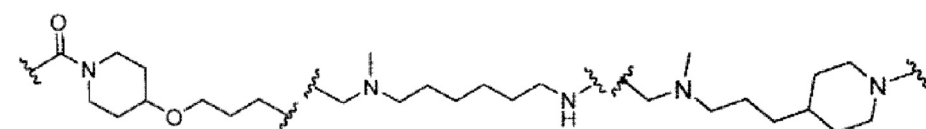
40



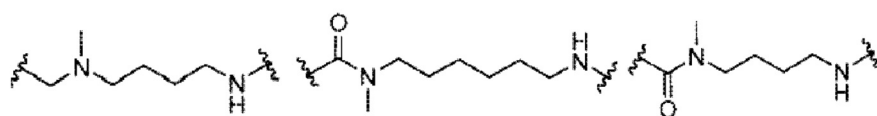
45



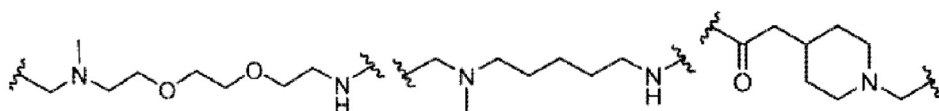
5



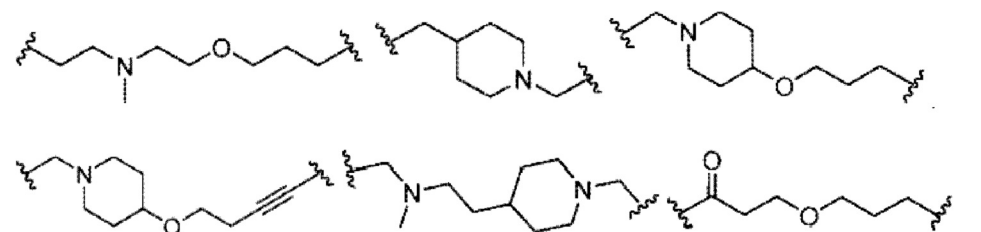
10



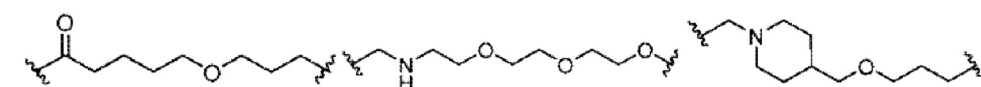
15



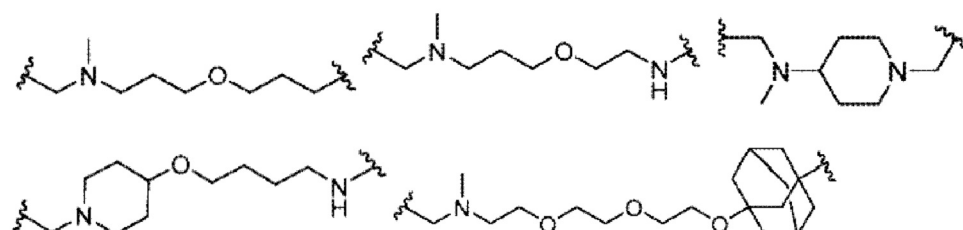
20



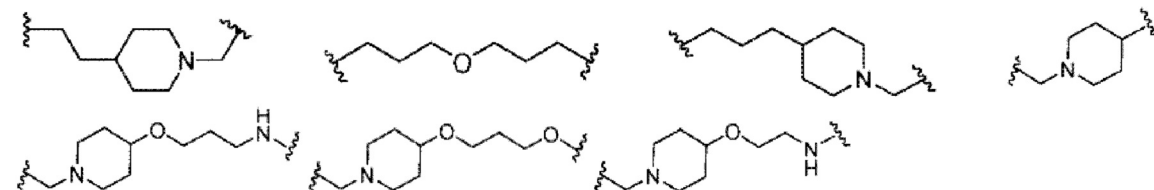
25



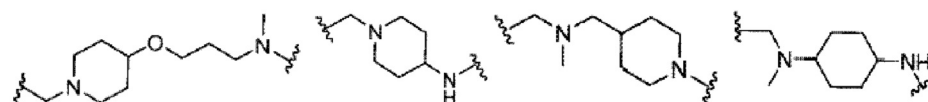
30



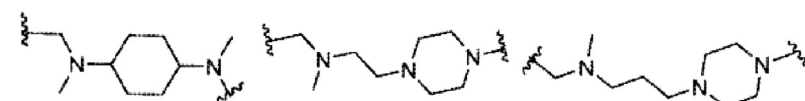
35



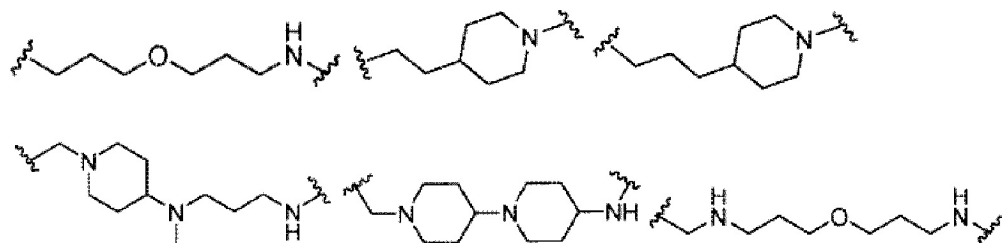
40



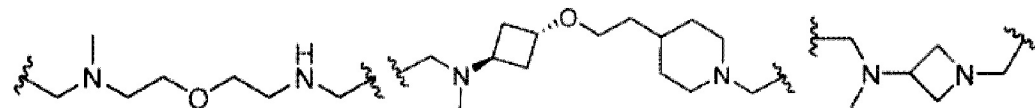
45



5



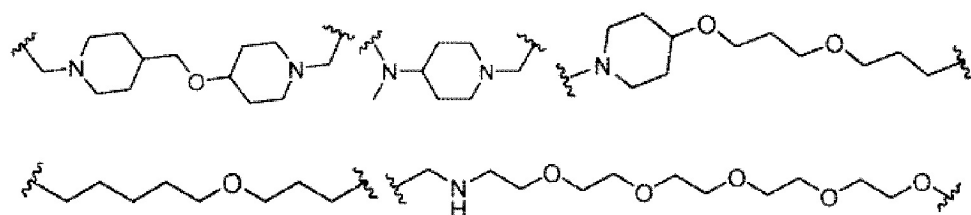
10



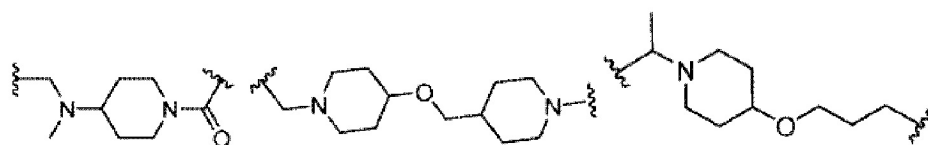
15



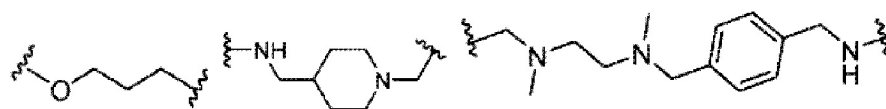
20



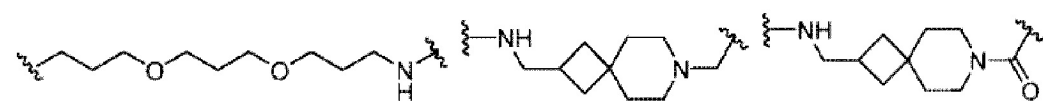
25



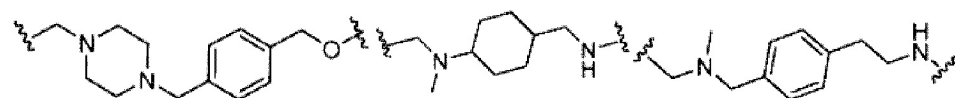
30



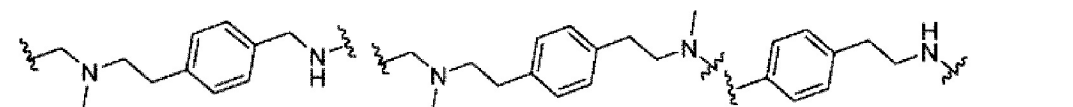
35



40

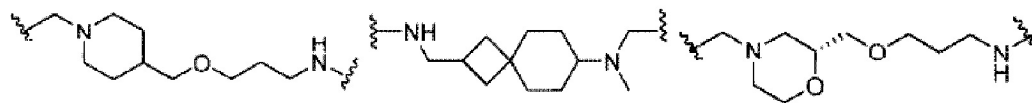


45

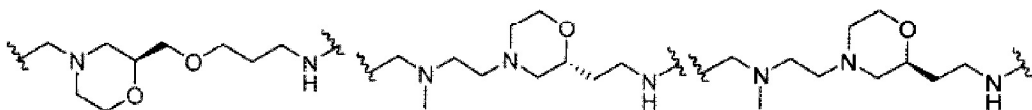




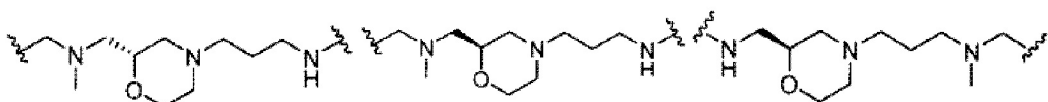
5



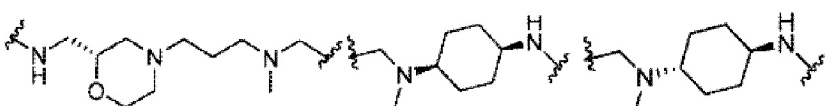
10



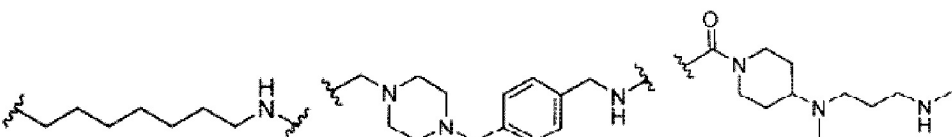
15



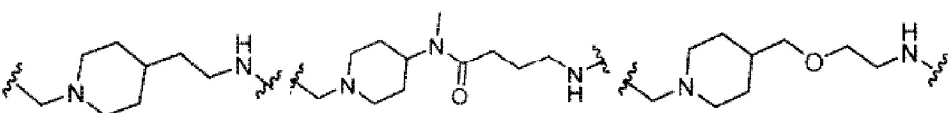
20



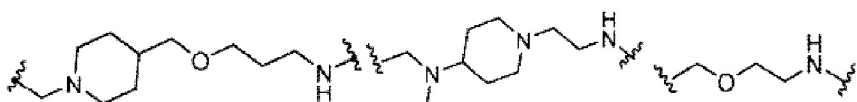
25



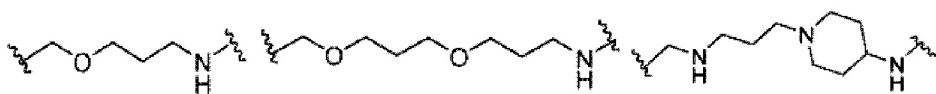
30



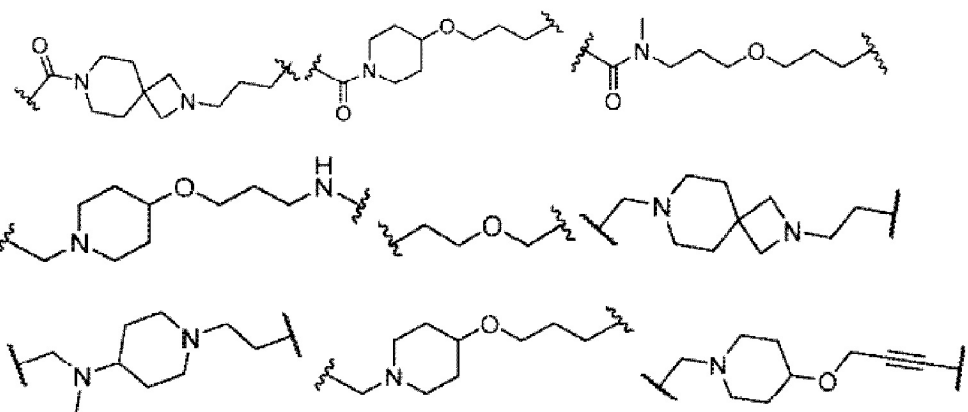
35



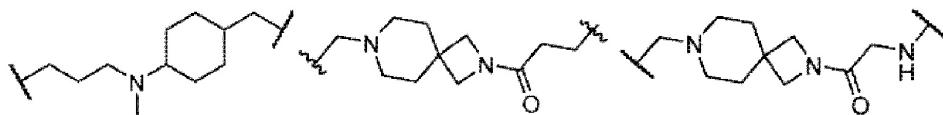
40



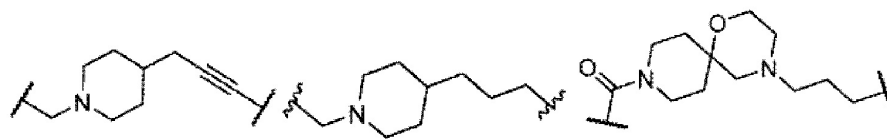
45



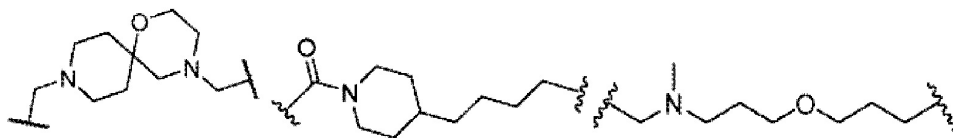
5



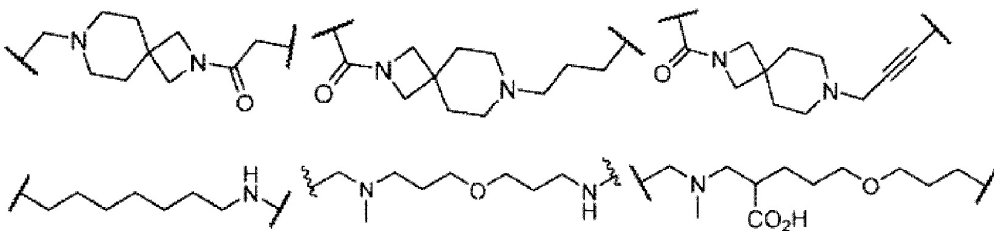
10



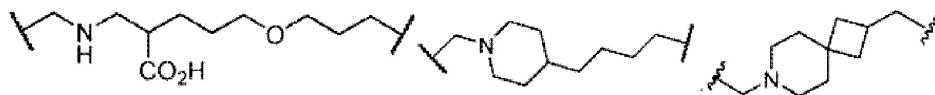
15



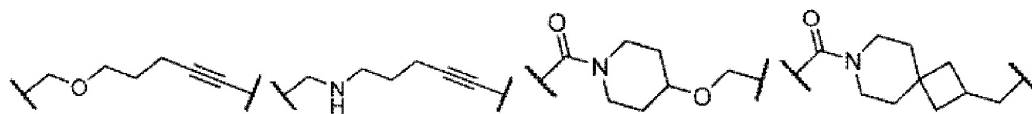
20



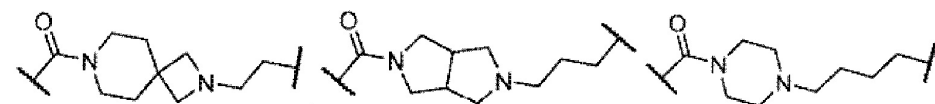
25



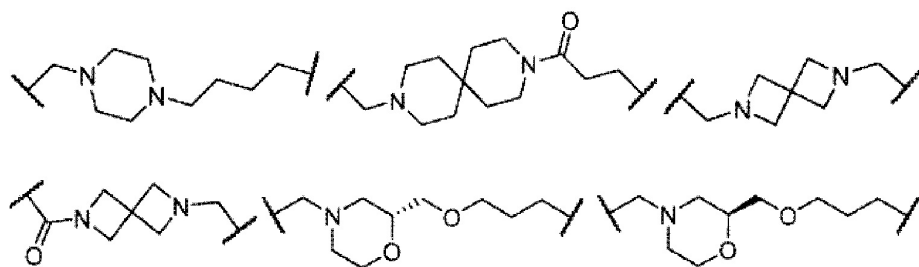
30



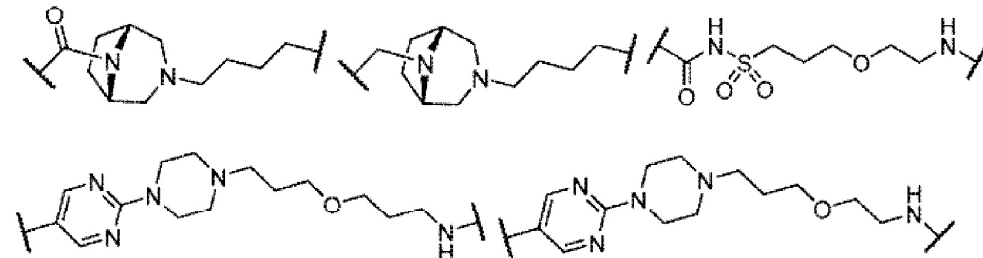
35



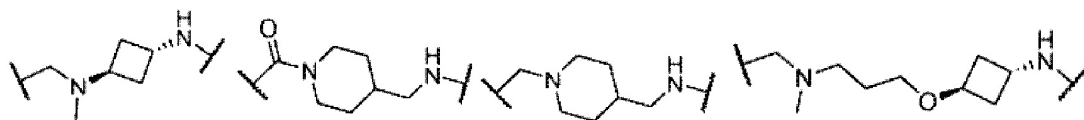
40



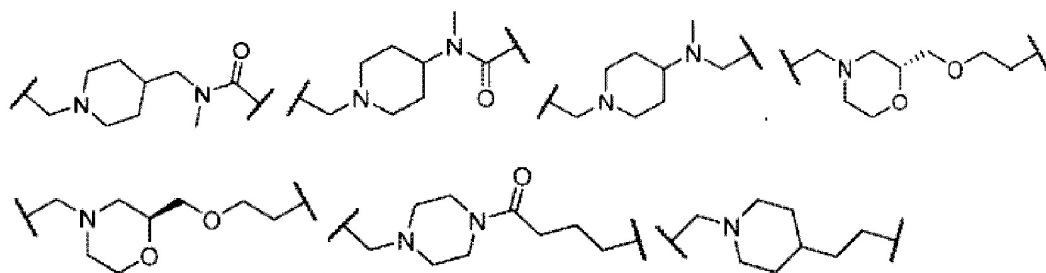
45



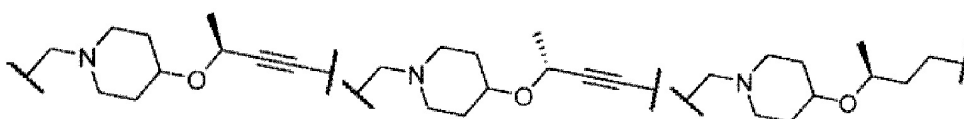
5



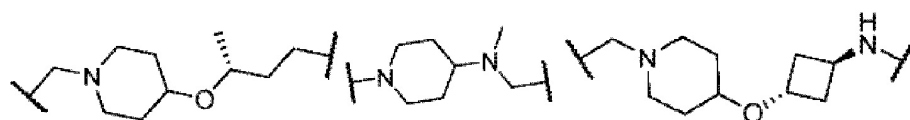
10



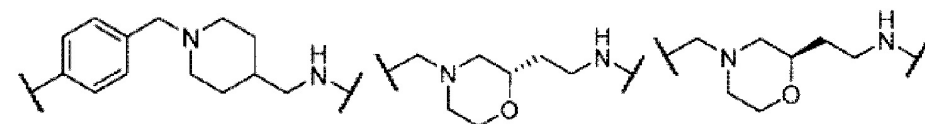
15



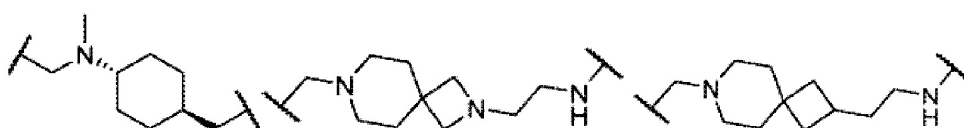
20



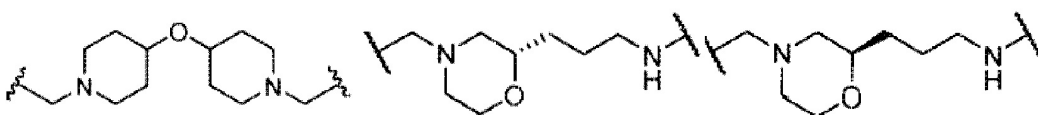
25



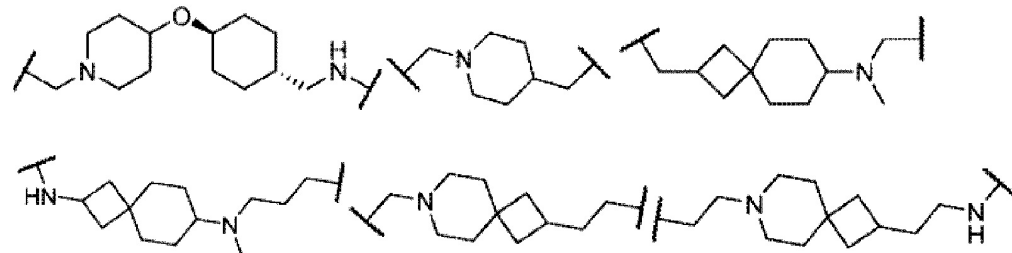
30



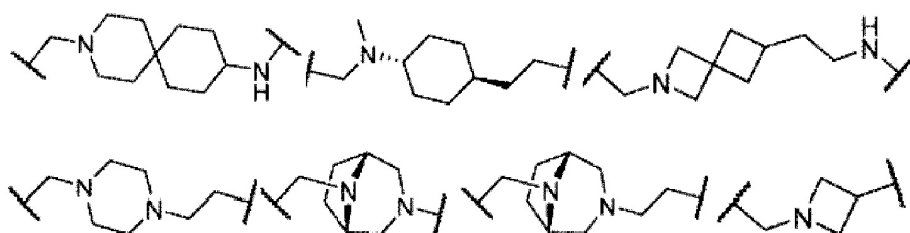
35



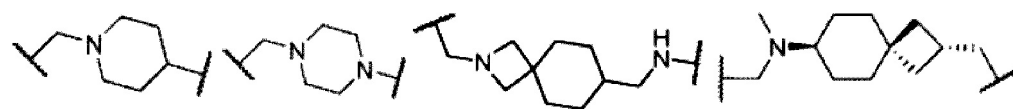
40



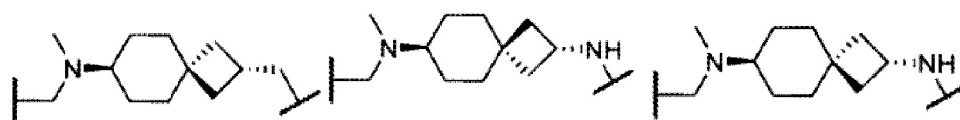
45



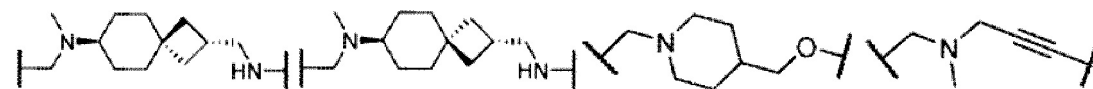
5



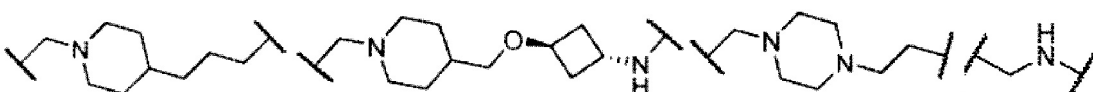
10



15



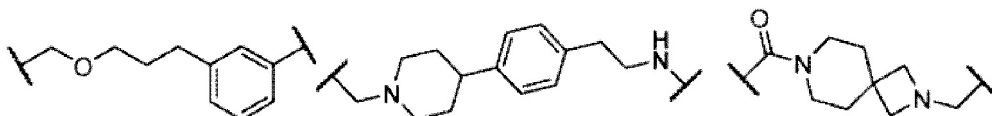
20



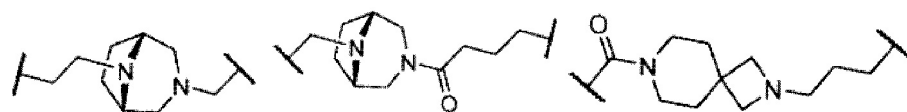
25



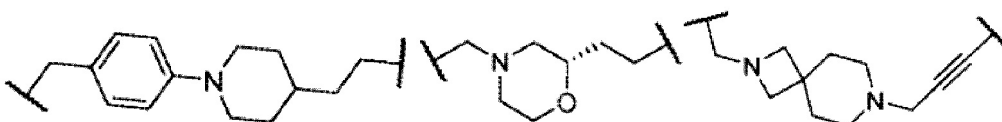
30



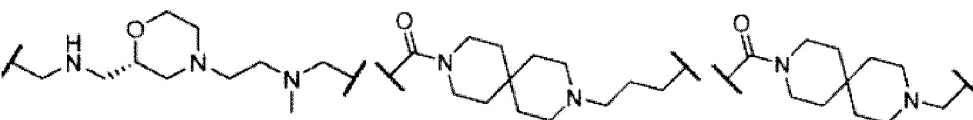
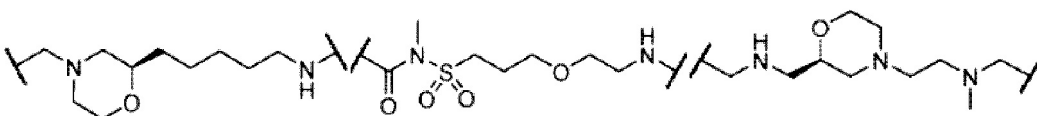
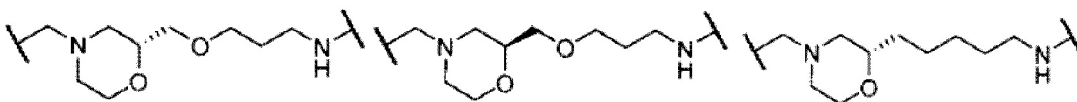
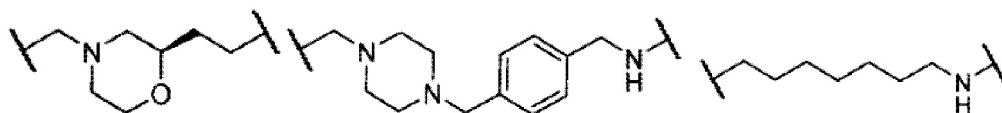
35



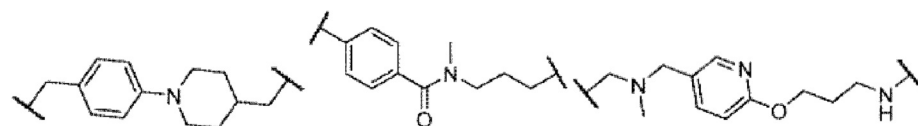
40



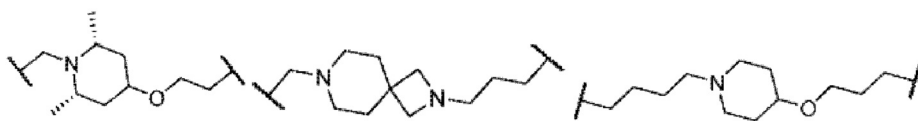
45



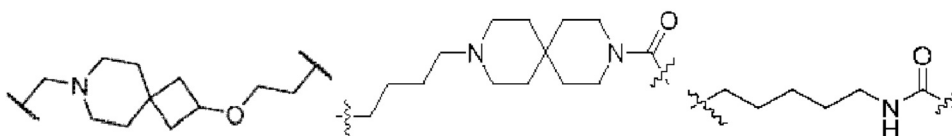
5



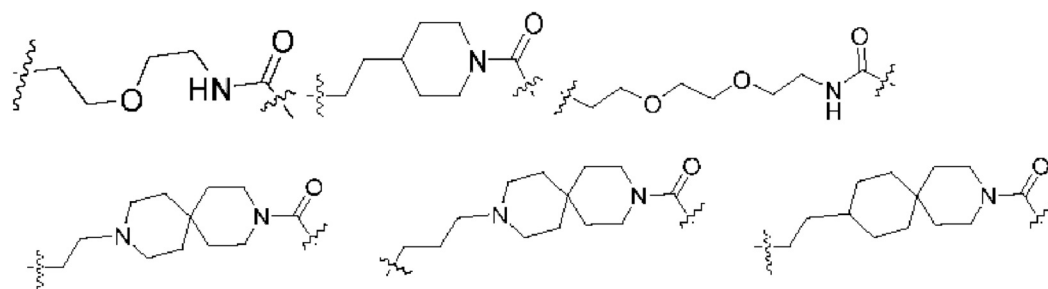
10



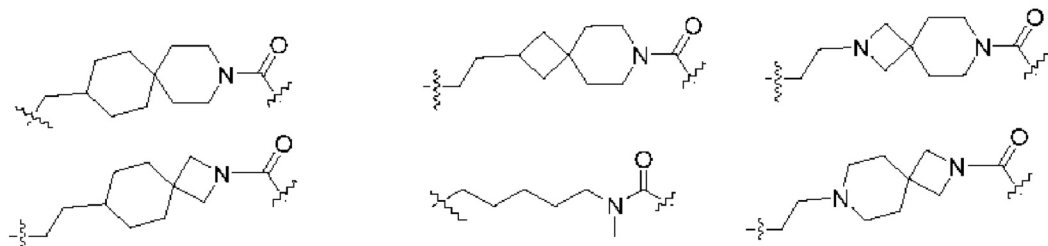
15



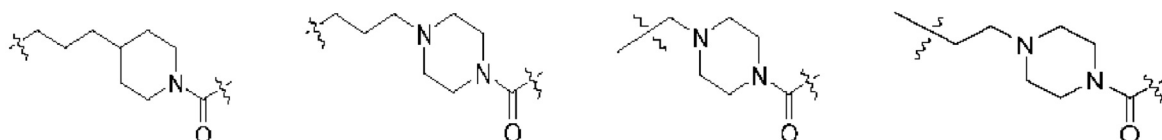
20



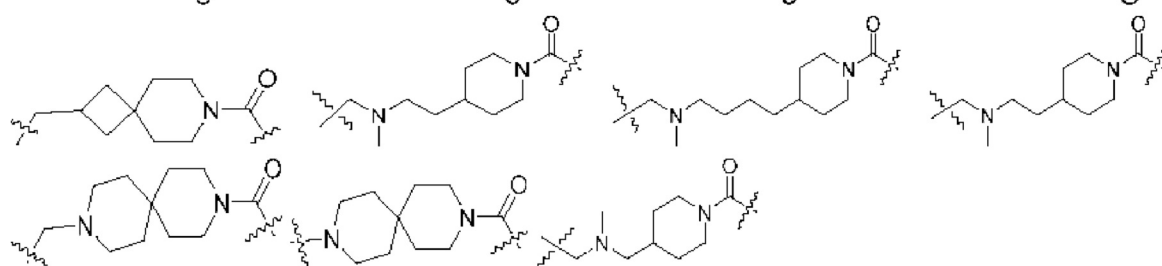
25



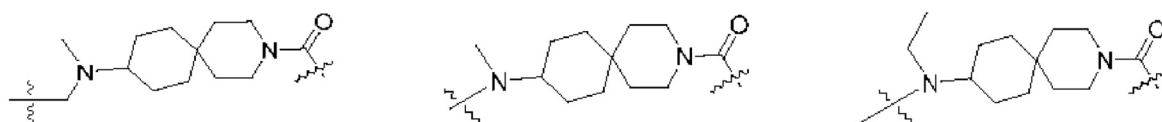
30



35

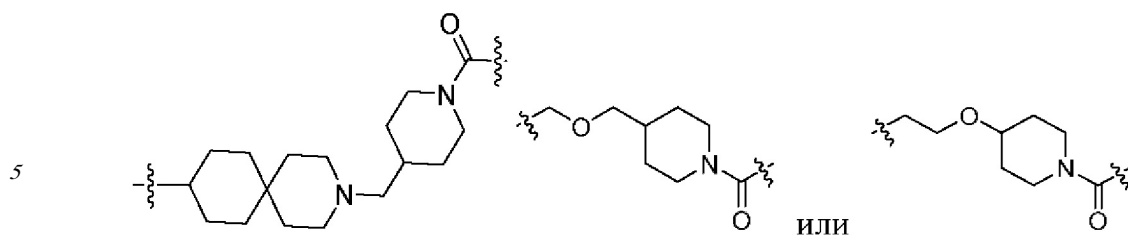


40

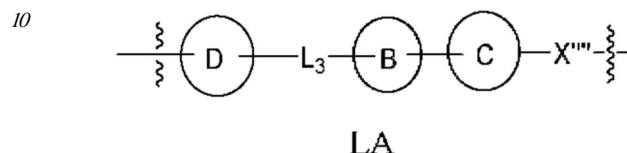


45





Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L представляет собой LA,



где, в LA,

15 кольцо D отсутствует или представляет собой C3-C12 циклоалкилен или 3-12-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O или S, циклоалкилен и гетероциклоалкилен необязательно замещены заместителем, выбранным из галогена, оксо, циано, amino, гидроксила, C1-C6 алкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила или -O-(C1-C6 алкила);

20 кольцо B отсутствует или представляет собой C3-C12 циклоалкилен или 3-12-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O или S, циклоалкилен и гетероциклоалкилен необязательно замещены заместителем, выбранным из галогена, оксо, циано, amino, гидроксила, C1-C6 алкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила или -O-(C1-C6 алкила);

25 кольцо C отсутствует или представляет собой C3-C12 циклоалкилен или 3-12-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O или S, циклоалкилен и гетероциклоалкилен необязательно замещены заместителем, выбранным из галогена, оксо, циано, amino, гидроксила, C1-C6 алкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила или -O-(C1-C6 алкила);

30 X''' представляет собой связь, -NH-, -NCH₃-, -O-, -C(CH₃)₂-, -S-, -OC-, -OC-, -CHF-, -CHCF₃-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NCH₃-, -NHC(O)-или -NCH₃C(O)-;

35 L₃ представляет собой -(CH₂)_k, один или два метилена в L₃ необязательно замещены заместителем, выбранным из -O-, -NH-, -N(C1-C6 алкила)-, -N(C1-C6 галогеналкила)-, -N(C1-C6 гидроксиалкила)- или -N(C3-C8 циклоалкила)-, и k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

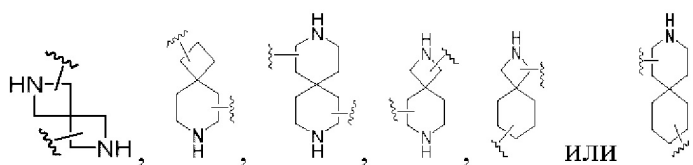
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо D отсутствует в LA.

40 Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо D представляет собой 4-7-членный насыщенный моноциклический гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, либо 7-11-членный спирогетероциклоалкилен или конденсированный гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота.

45 Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо D представляет собой 7-11-членный спирогетероциклоалкилен, содержащий один или два атома азота.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

в LA кольцо D представляет собой



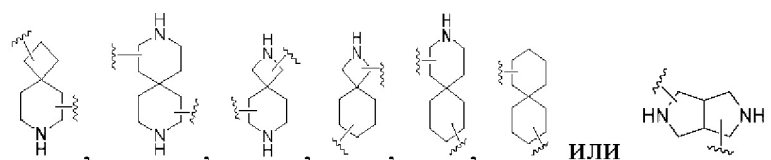
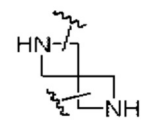
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В отсутствует в LA.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо В представляет собой 4-7-членный насыщенный моноциклический гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, либо 7-11-членный спирогетероциклоалкилен или конденсированный гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо В представляет собой 4-7-членный насыщенный моноциклический гетероциклоалкилен, содержащий один или два гетероатома азота.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

в LA кольцо В представляет собой пиперидилиден, пиперазинилиден,



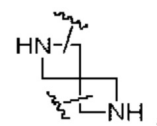
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо С представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкилен, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спироциклоалкилен, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный конденсированный циклоалкилен, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкилен, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спирогетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный конденсированный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо С представляет собой 4-7-членный насыщенный моноциклический гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, 7-11-членный спирогетероциклоалкилен или конденсированный гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота.

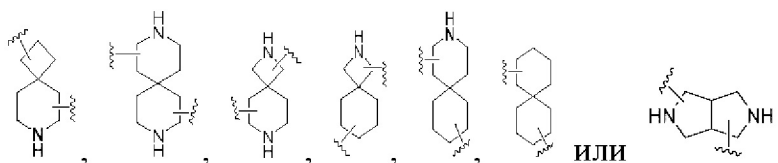
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо С представляет собой 4-7-членный насыщенный моноциклический гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, либо 7-11-членный спирогетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

в LA кольцо С представляет собой пиперидилиден, пиперазинилиден,



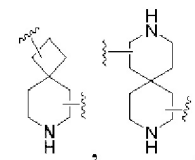
5



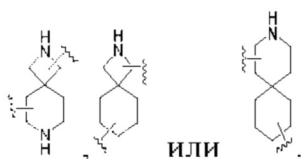
10

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

в LA кольцо С представляет собой пиперидилиден, пиперазинилиден,



15



20

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA X^{'''} представляет собой связь или -C(O)-.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA X^{'''} представляет собой -C(O)-.

25

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA L₃ представляет собой -(CH₂)_k, и один метилен в L₃ необязательно заменен группой, выбранной из -O-, -NH-, -NCH₃- или -NCH₂CH₃-; k равно 1, 2, 3 или 4.

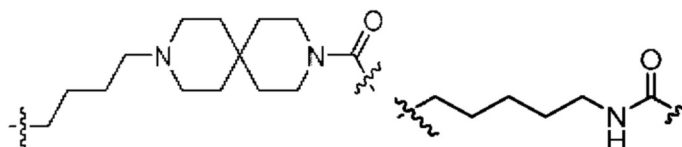
30

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в LA кольцо D и кольцо В отсутствуют, кольцо С представляет собой 4-7-членный насыщенный моноциклический гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, или 7-11-членный спирогетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота; X^{'''} представляет собой -C(O)-; L₃ представляет собой -(CH₂)_k, один метилен в L₃ необязательно замещен группой, выбранной из -O-, -NH-, -NCH₃-или -NCH₂CH₃-; k равно 2, 3 или 4.

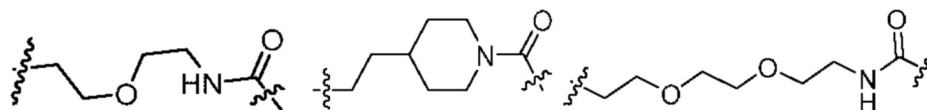
35

Предпочтительно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

формула L выбрана из

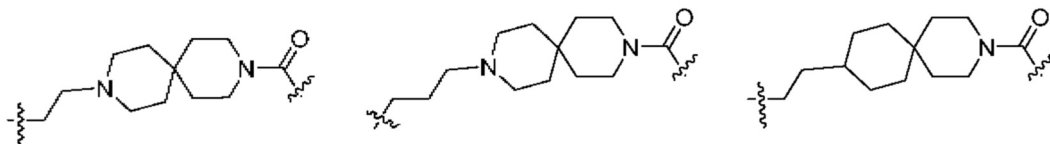


40

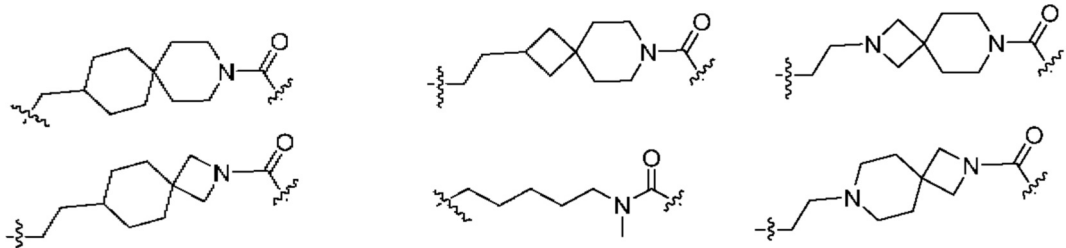


45

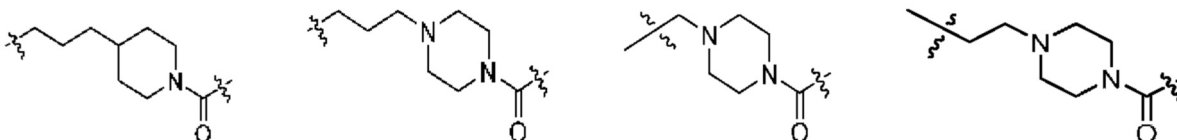
5



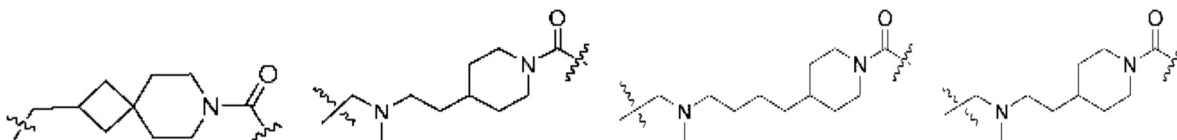
10



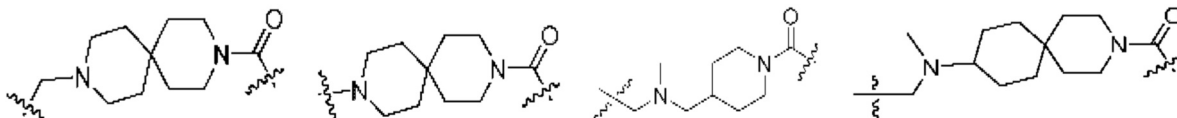
15



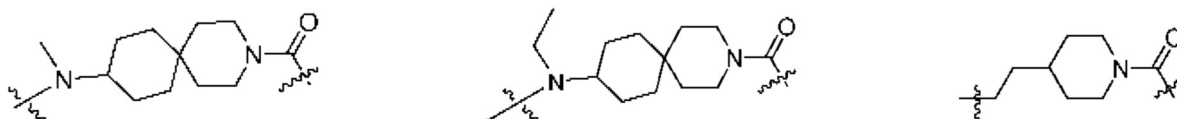
20



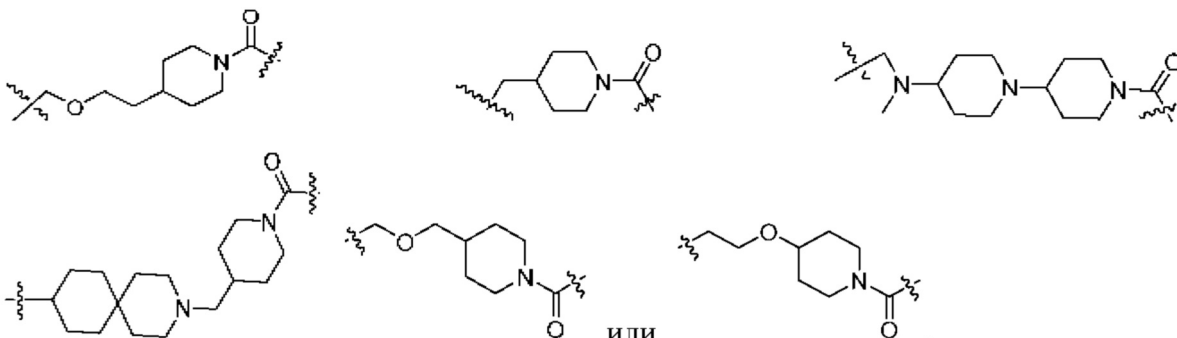
25



30



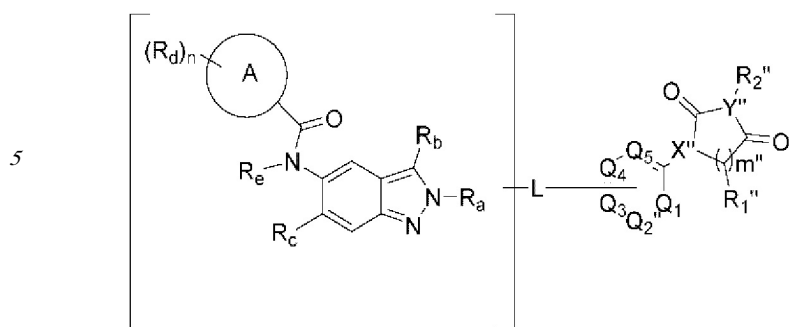
35



или

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IIa и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,

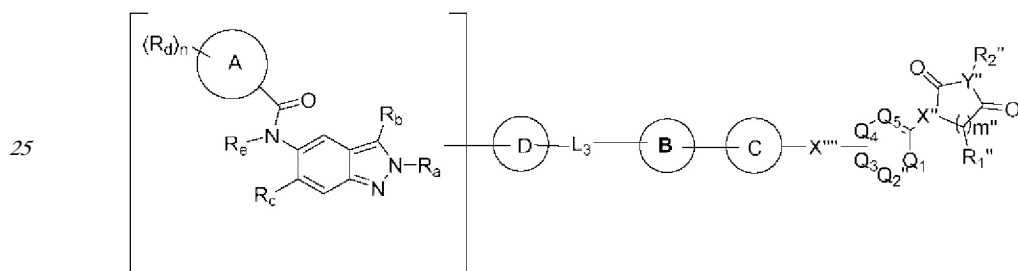
45



IIa

где кольцо A, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, n являются такими, как определено в РТМ-71, и Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, X'', Y'', m'', R₁'', R₂'', являются такими, как определено в данном документе в ULM-1; L является таким, как определено в данном документе.

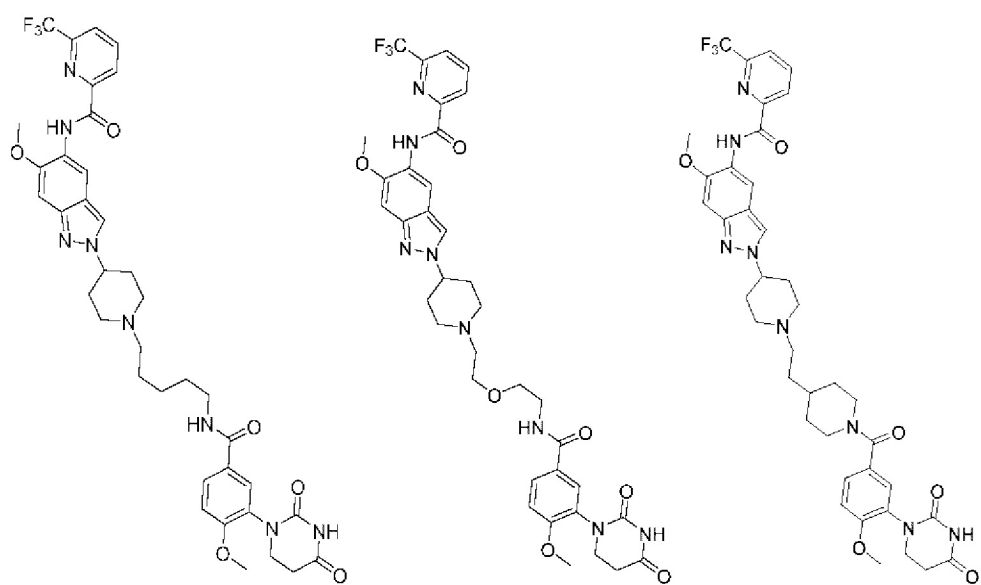
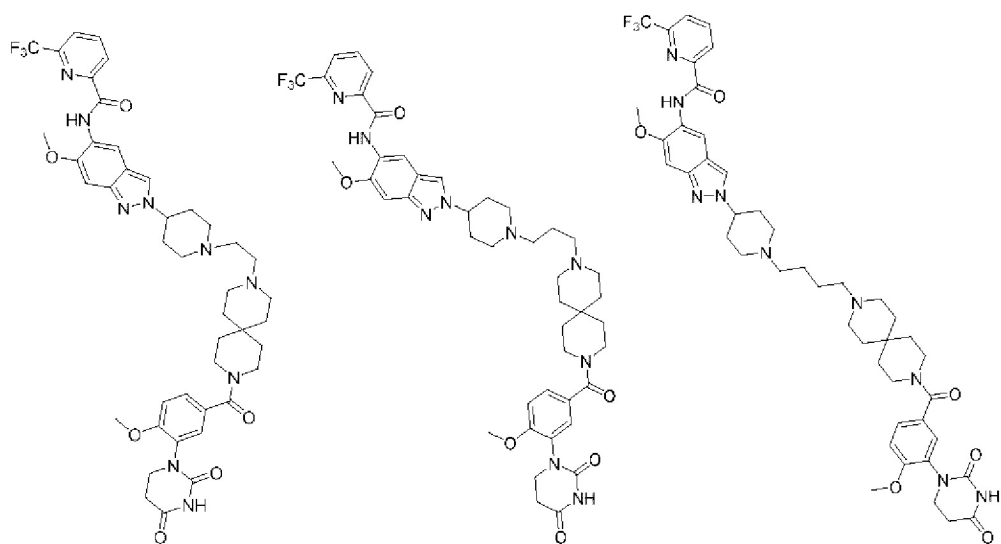
Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы IIa-1 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, метаболит, гидрат, сольват, пролекарство и/или их фармацевтически приемлемую соль,

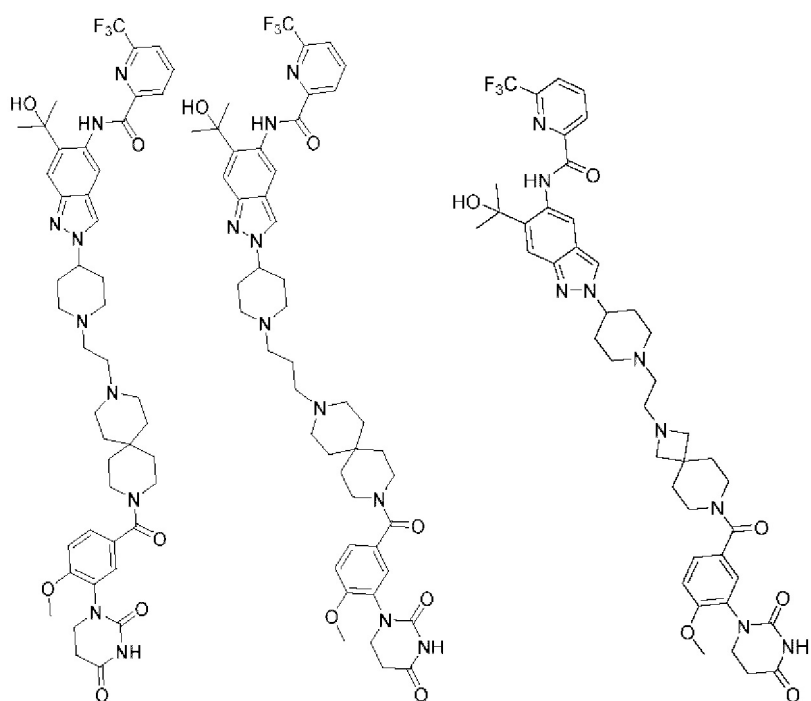
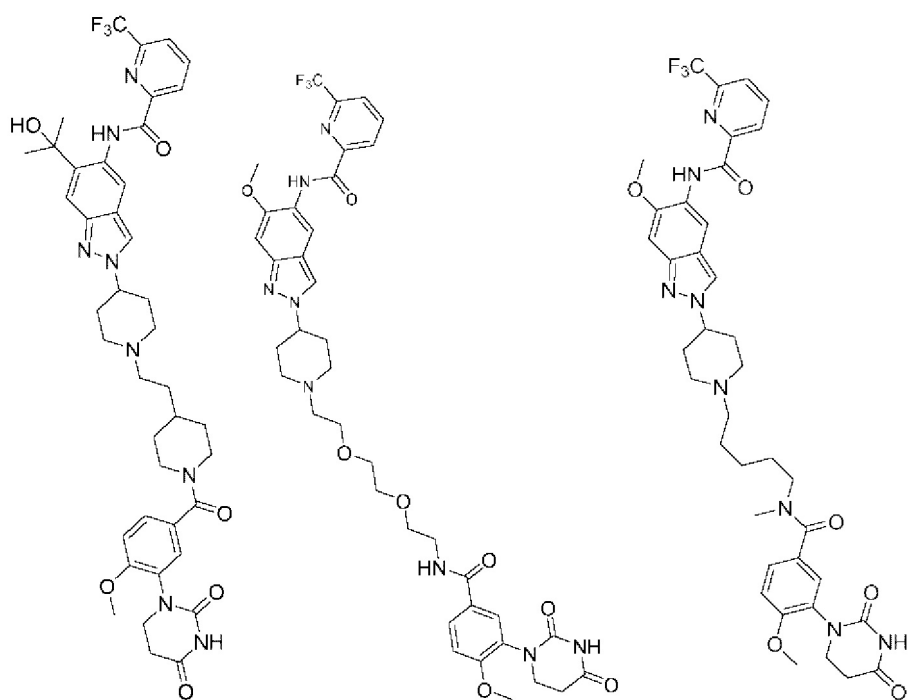


IIa-1

где кольцо A, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и n являются такими, как определено в РТМ-71, и Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, X'', Y'', m'', R₁'', R₂'', являются такими, как определено в данном документе в ULM-1; L₃, кольцо D, кольцо B, кольцо C и X''' являются такими, как определено в данном документе.

Предпочтительно в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I имеет следующую структуру:





5

10

15

20

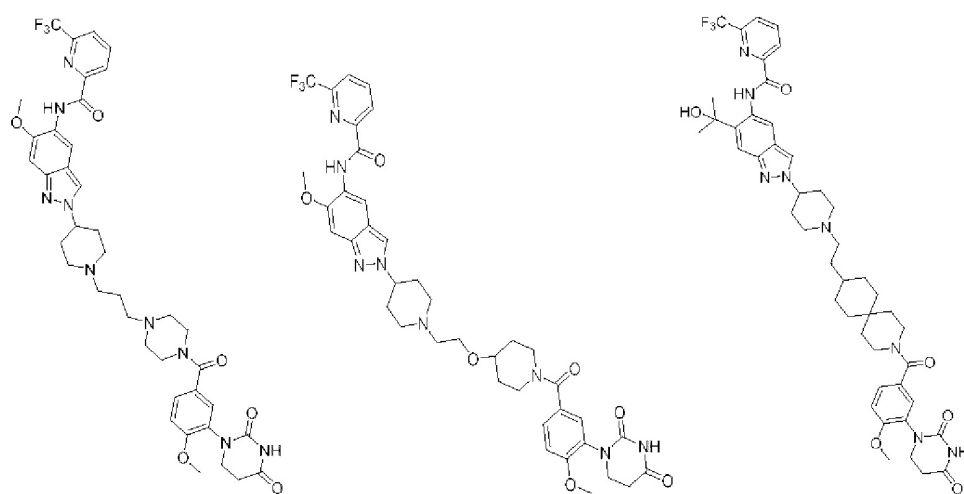
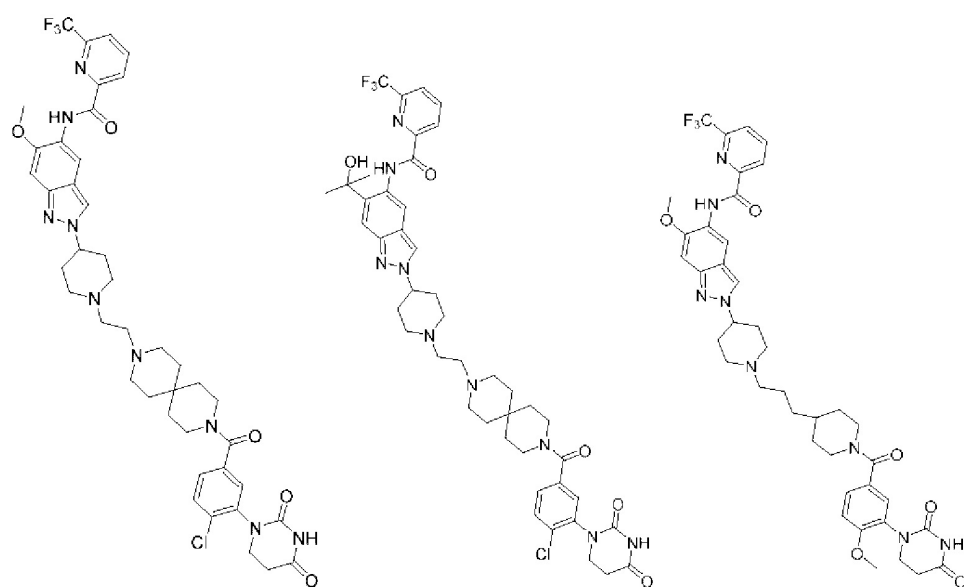
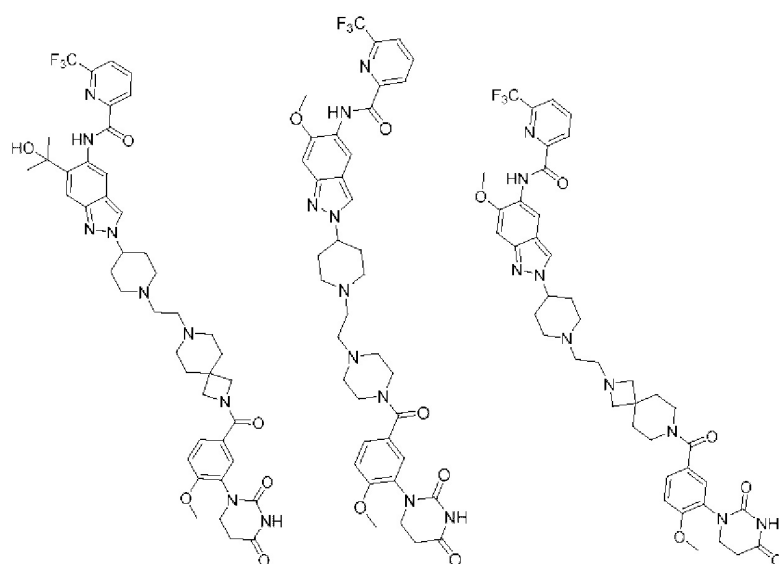
25

30

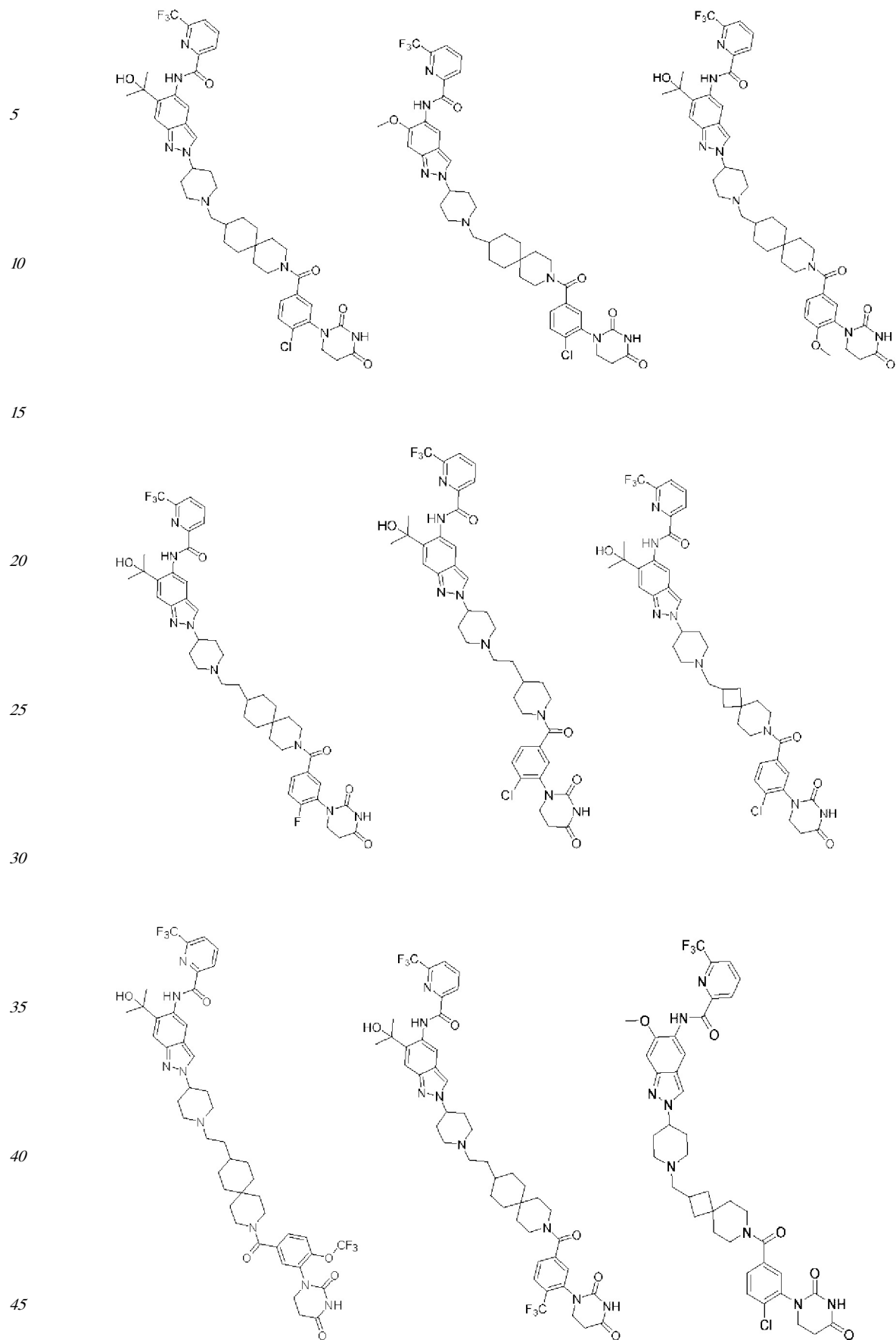
35

40

45







5

10

15

20

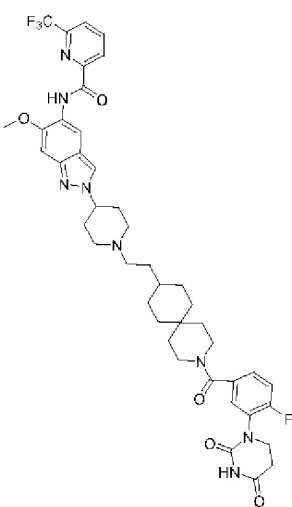
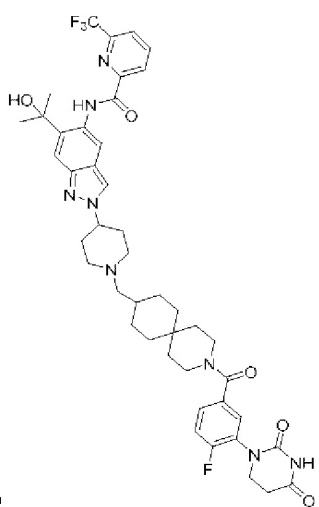
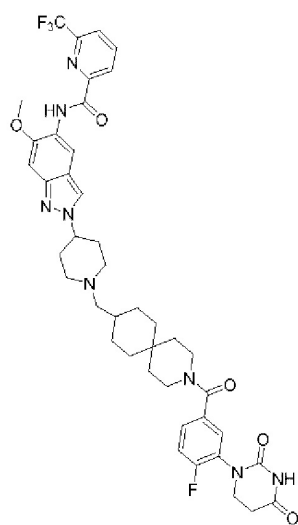
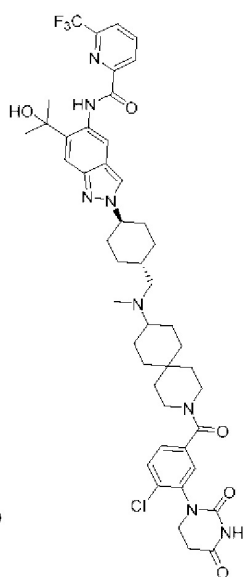
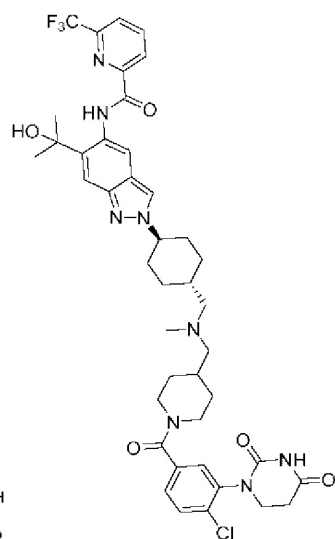
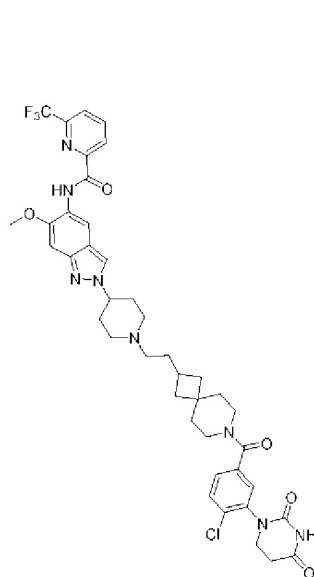
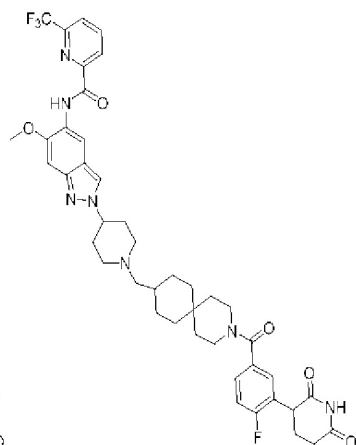
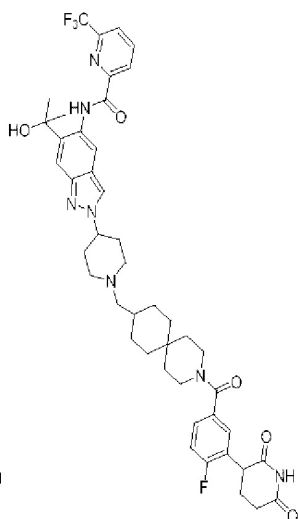
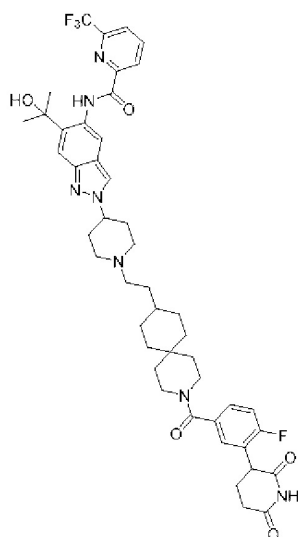
25

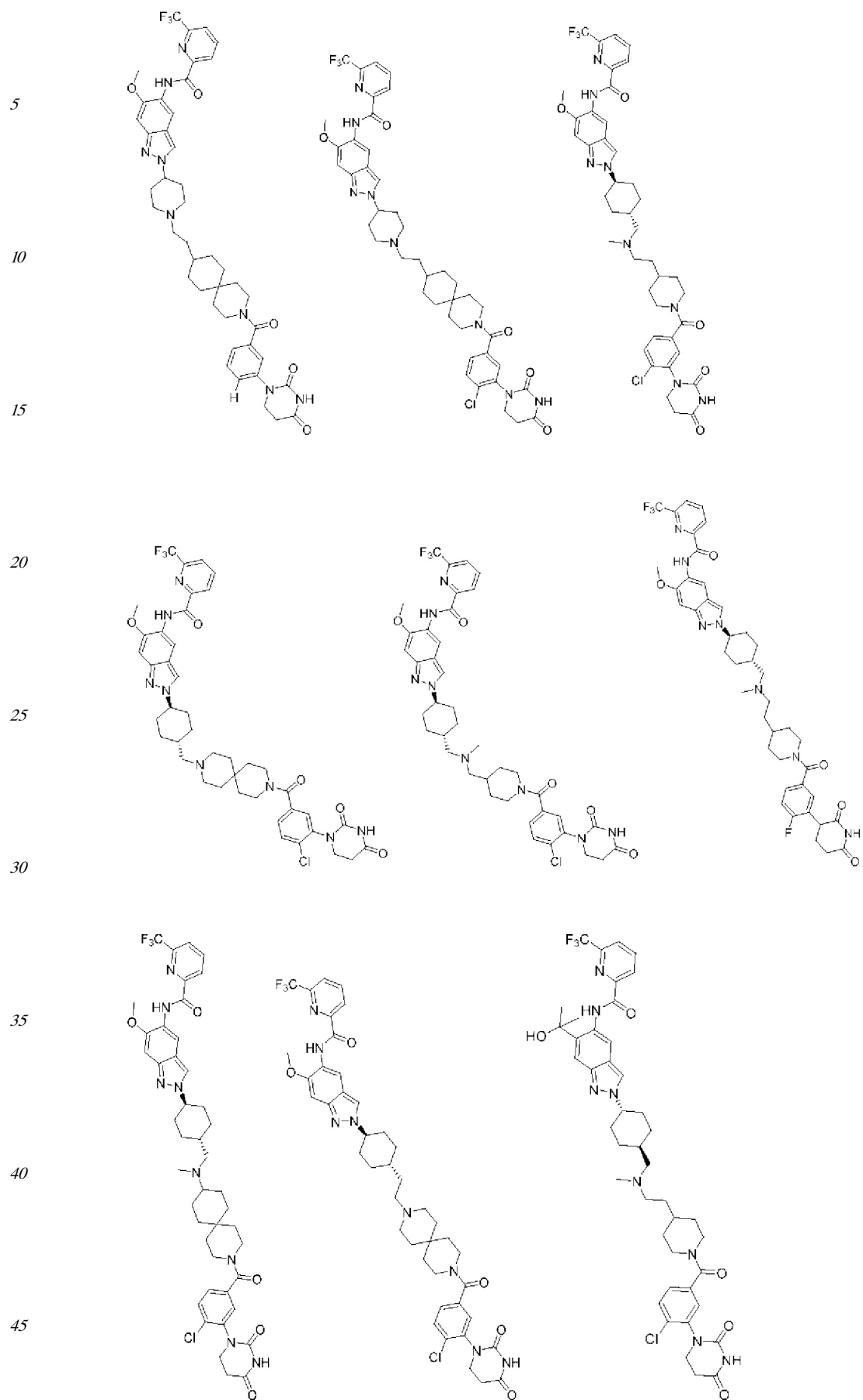
30

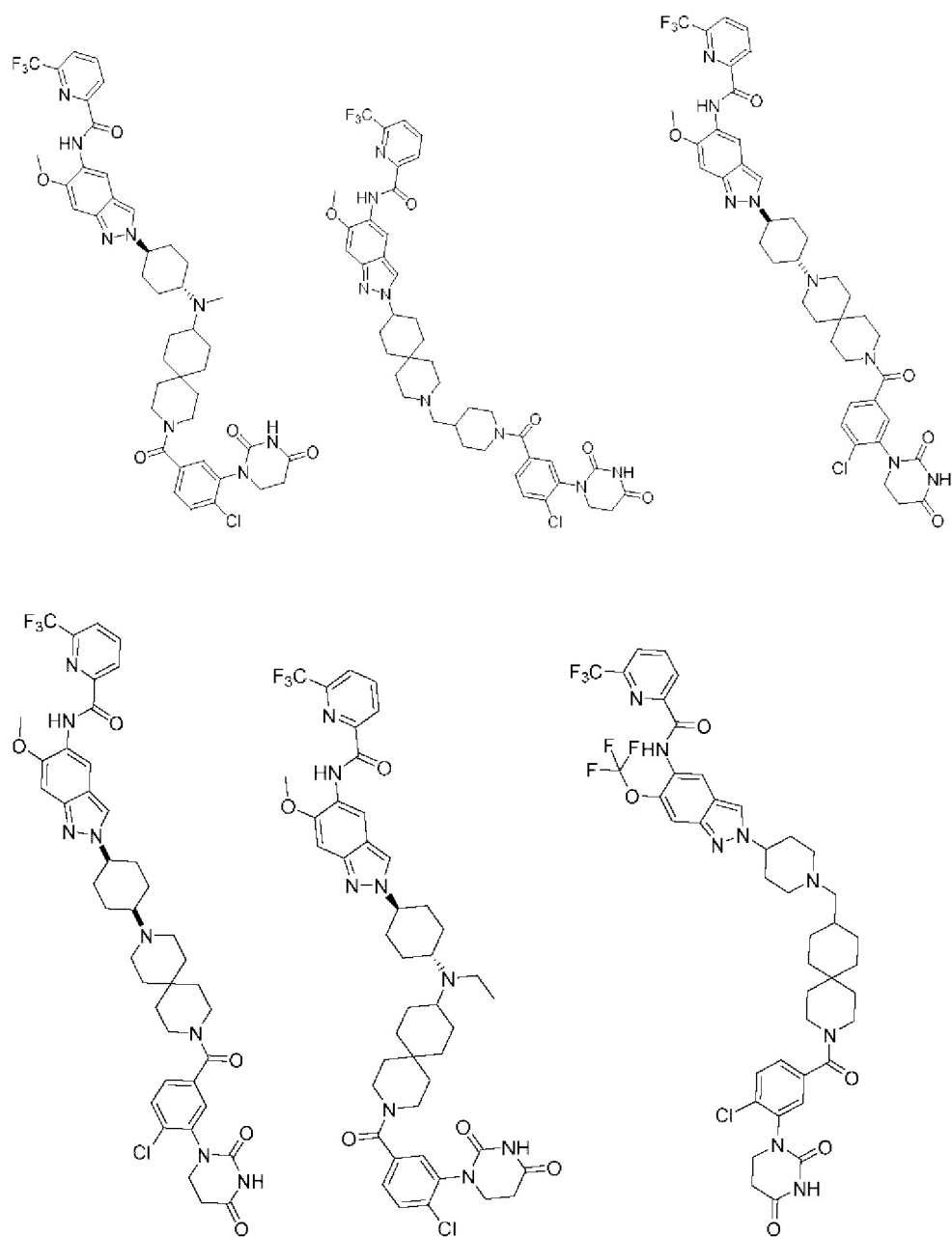
35

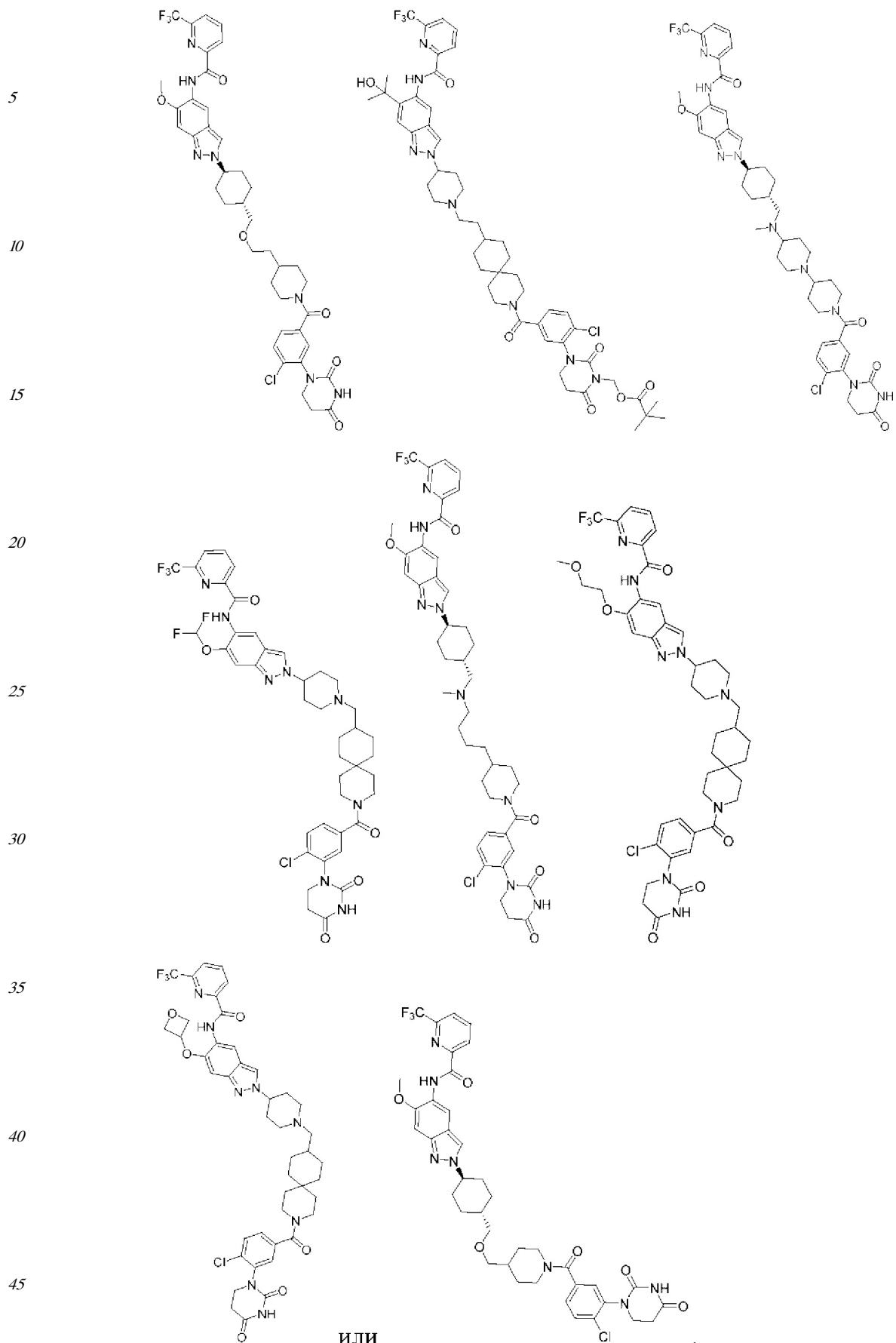
40

45









Предметом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы

I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли.

5 Предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

10 Предметом настоящего изобретения является способ деградации белка IRAK4, включающий стадию приведения в контакт соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формула IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции с белком IRAK4.

15 Соединение формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтическая композиция используется в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения IRAK4-опосредованных заболеваний или состояний.

20 Соединение формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтическая композиция используется в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, опосредованных TLR (отличных от TLR3R), семейством рецепторов IL-1a или IL-1β (включая IL-1R, IL-18R, IL-33R, IL-36R).

30 Соединение формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, дейтерат, гидрат, сольват, метаболит, пролекарство и/или фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция используется в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения IRAK4-опосредованных заболеваний или состояний, которые являются заболеваниями или состояниями, вызываемыми MyD88.

40 Предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в препарате лекарственного средства для лечения или предотвращения IRAK4-опосредованных заболеваний или состояний.

Предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в препарате лекарственного средства для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, опосредованных TLR (отличных от TLR3R), IL-1 α или семейства рецепторов IL-1 β (включая IL-1R, IL-18R, IL-33R, IL-36R).

Предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в препарате лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, регулируемого IRAK4, и IRAK4-опосредованного заболевания или состояния, которое представляет собой заболевание или состояние, вызываемое MyD88.

Предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в препарате лекарственного средства для лечения или предотвращения рака, нейродегенеративных заболеваний, вирусных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, наследственных заболеваний, гормон-опосредованных заболеваний, метаболических заболеваний, заболеваний, связанных с трансплантацией органов, иммунодефицитных заболеваний, костно-деструктивных заболеваний, пролиферативных нарушений, инфекционных заболеваний, связанных с гибелью клеток состояний, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, заболеваний печени, патологических иммунных состояний, включающих в себя активацию Т-клеток, сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний ЦНС.

Предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в препарате лекарственного средства для лечения или предотвращения рака или пролиферативного заболевания, такого как рак головного мозга, рак почки, рак печени, рак надпочечников, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак желудка, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак влагалища, рак шейки матки, рак яичка, рак мочеполовой системы, рак пищевода, рак гортани, рак кожи, рак кости, рак щитовидной железы, саркома, нейроглиобластома, нейробластома, множественная миелома, рак желудочно-кишечного тракта, рак опухоли головы и шеи, эпидермальная гиперпролиферация, псориаз, гиперплазия предстательной железы, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидный рак, крупноклеточный рак, немелкоклеточный рак легкого, лимфома, Ходжкинская и неходжкинская лимфома, рак молочной железы, фолликулярный рак, недифференцированная опухоль,

папиллярная опухоль, семинома, меланома, АВК ДВККЛ, лимфома Ходжкина, первичная кожная Т-клеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, вялотекущая индолентная множественная миелома, лейкемия, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническая лимфоцитарная лимфома, первичная экссудативная лимфома, лимфома/лейкемия Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), лимфома маргинальной зоны селезенки, множественная миелома или плазмоцитома, или внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома.

Предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в препарате лекарственного средства для лечения или предотвращения нейродегенеративного заболевания, и нейродегенеративное заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание, вызванное болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Хантингтона, церебральной ишемией или травматическим повреждением, нейротоксичностью глутамата, гипоксией, эпилепсией, лечением диабета, метаболическим синдромом, ожирением, трансплантацией органов или реакцией «трансплантат против хозяина».

Предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в препарате лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, и такое воспалительное заболевание представляет собой заболевания глаз, такое как аллергия глаза, конъюнктивит, сухость глаз или весенний конъюнктивит, поражающие нос заболевания, включающие аллергический ринит; аутоиммунные гематологические заболевания, такие как гемолитическая анемия, апластическая анемия, чистая эритроцитарная анемия и идиопатическая тромбоцитопения, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермия, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелая миастения, синдром Стивена-Джонсона, идиопатический стоматит, диарея, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, синдром кишечника, целиакия, корневой периостит, болезнь гиалиновых мембран легких, нефропатия, гломерулярная болезнь, алкогольная болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоматоз, сухость глаз, весенний конъюнктивальный кератит, интерстициальный легочный фиброз, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, интерстициальный цистит, дивертикулит, гломерулонефрит, хроническая гранулематозная болезнь, эндометриоз, лептоспирозная нефропатия, глаукома, заболевание сетчатки, старение, головная боль, боль, комплексный регионарный болевой синдром, гипертрофия сердца, мышечная атрофия, катаболизм, ожирение, медленный рост плода, гиперхолестеринемия, болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, мезотелиома, ангидромическая эктодермальная дисплазия, болезнь Бехчета, недержание мочи, болезнь Педжета, панкреатит, синдром

наследственной периодической лихорадки, астма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилия, аллергическая реакция, системная аллергическая реакция, синусит, глазная аллергия, вызванные диоксидом кремния заболевания, ХОБЛ, заболевание легких, муковисцидоз, фиброз печени, фиброз почек, 5 алкогольная жировая дистрофия печени, неалкогольная жировая дистрофия печени, сердечный фиброз, псориаз, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, кислото-индуцированное поражение легких, легочная гипертензия, полинейропатия, катаракта, воспаление мышц в сочетании с системной склерозом, миозит с тельцами включения, тяжелая миастения, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, 10 диабет 1 типа, диабет 2 типа, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергии, бронхолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, цистит, воспаление слезной железы, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, воспаление верхней части лодыжки, эпидидимит, фасцит, воспаление фиброзной ткани, гастрит, 15 гастроэнтерит, пурпура Геноха-Шонлейна, гепатит, гнойное воспаление потовых желез, связанная с иммуноглобулином А нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, эпидемический паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, очаговая пневмония, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, 20 ринит, сальпингит, синусит, стоматит, воспаление суставов, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит, вульвит, очаговая алопеция, многоформная эритема, герпетиформный дерматит, склероз, витилиго, гиперчувствительный васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, вульгарная пузырчатка, листовенная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка, приобретенная буллезная дряблость эпидермиса, 25 острая и хроническая подагра, хронический подагрический артрит, псориаз, псориазный артрит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, криопирин-ассоциированный периодический синдром или остеоартрит.

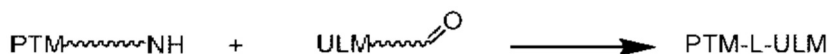
Изобретение относится к способу лечения или предотвращения IRAK4-опосредованных заболеваний или состояний, включающему введение терапевтически 30 эффективного количества соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формула IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции 35 нуждающемуся в этом субъекту. Предметом настоящего изобретения является способ лечения или предотвращения IRAK4-опосредованных заболеваний или состояний, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы Ia, формулы IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, 40 формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту, и IRAK4-опосредованное заболевание или состояние представляет собой заболевание или состояние, вызываемое MyD88.

45 Предметом настоящего изобретения является способ лечения или предотвращения заболеваний или состояний, опосредованных TLR (отличных от TLR3R) или семейством рецепторов IL-1 (включая IL-1R, IL-18R, IL-33R, IL-36R), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы Ia, формулы

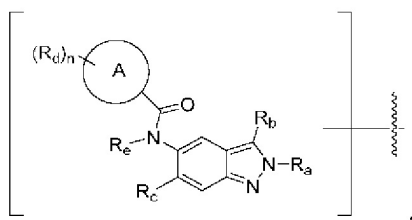
IA, формулы IA-1, формулы IA-2, формулы IA-3, формулы IB, формулы IB-1, формулы IC, формулы IC-1, формулы IC-2, формулы IC-3, формулы IIa, формулы IIa-1 и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту.

Изобретение относится к способу получения соединения формулы I и/или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, дейтерата, гидрата, сольвата, метаболита, пролекарства и/или фармацевтически приемлемой соли.

Метод 1:



где $\sim$ представляет собой фрагмент линкера L; NH может быть первичным амином или вторичным амином; и если $\sim$ представляет собой связь, то $\text{PTM} \sim \text{NH}$ относится к PTM, содержащему аминогруппу; NH подвергается реакции восстановительного аминирования с альдегидом с получением соединения формулы I, PTM является таким, как определено выше, предпочтительно PTM представляет собой

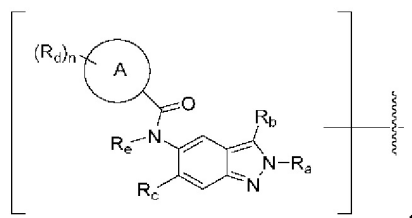


где кольцо A, n, R_a, R_b, R_c, R_d и R_e являются такими, как определено в PTM-71; ULM определен выше; и восстанавливающие реагенты для восстановительного аминирования включают, но не ограничиваются ими, Pd/C, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, боран, триацетилборгидрид натрия.

Метод 2:

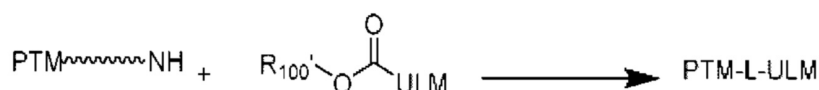


$\sim$ представляет собой фрагмент линкера L; NH может быть первичным амином или вторичным амином; NH подвергается реакции восстановительного аминирования с альдегидом с получением соединения формулы I, PTM является таким, как определено выше, предпочтительно PTM представляет собой



где кольцо A, n, R_a, R_b, R_c, R_d и R_e являются такими, как определено в PTM-71; ULM определен выше; и восстанавливающие реагенты для восстановительного аминирования включают, но не ограничиваются ими, Pd/C, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, боран, триацетилборгидрид натрия.

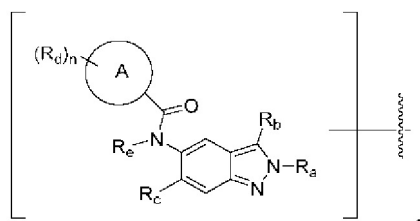
Метод 3:



где $\text{---}\text{NH}$ представляет собой фрагмент линкера L; NH может быть первичным
 5 амином или вторичным амином; NH подвергается реакции замещения сложным эфиром



представляет собой пентафторфенил или п-нитрофенил; PTM является таким, как
 10 определено выше, предпочтительно PTM представляет собой



где кольцо A, n, R_a , R_b , R_c , R_d и R_e являются такими, как определено в PTM-71; ULM
 определен выше; основания в реакции замещения включают, но не ограничиваются
 ими, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат натрия,
 20 бикарбонат натрия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ: Если не указано иное, следующие термины,
 используемые в данном описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

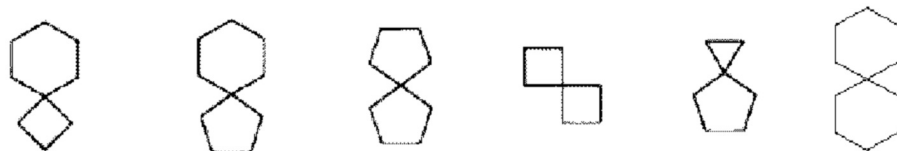
«Алкил» относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам, включая
 линейные или разветвленные алкилы; C1-C8 алкил относится к алкилам, содержащим
 25 1-8 атомов углерода, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил,
 трет-бутил, втор-бутил, н-амил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-
 диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-
 метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-
 диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-
 30 метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил,
 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-
 диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-
 диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-
 диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-
 35 3-этилпентил или их различные разветвленные изомеры; предпочтителен C1-C6 алкил;
 более предпочтителен C1-C4 алкил. Алкил может быть замещенным или незамещенным.

«Циклоалкил» означает насыщенные или частично ненасыщенные моноциклические
 или полициклические углеводородные заместители; «C3-C12 циклоалкил» означает
 циклоалкил, содержащий от 3 до 12 атомов углерода; «C3-C8 циклоалкил» означает
 40 циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода; «C5-C10 циклоалкил» означает
 циклоалкил, содержащий от 5 до 10 атомов углерода.

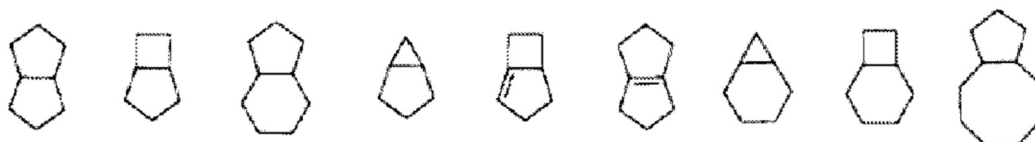
Неограничивающие примеры моноциклоалкила включают циклопропил, циклобутил,
 циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил,
 циклогептил, циклогепттриенил, циклооктил и т.д., предпочтителен циклопропил,
 45 циклобутил, циклопентил, циклогексил; предпочтителен C3-C8-членный циклоалкил;
 более предпочтителен C3-C6 циклоалкил.

Полициклические циклоалкилы включают спиро, конденсированные и мостиковые
 циклоалкилы. «Спироциклоалкил» относится к полициклической группе, которая

содержит общий атом углерода (называемый спироатомом) между моноциклами. Они могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не содержит полностью сопряженной π -электронной системы. В соответствии с числом спироатомов, общих для колец, спироалкил подразделен на одинарный спироциклоалкил, двойной спироциклоалкил или полиспироциклоалкил, предпочтителен двойной спироциклоалкил. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают:



«Конденсированный циклоалкил» относится к полностью углеродной полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе содержит общую соседнюю пару атомов углерода с другими кольцами в системе, причем одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из них не содержит полностью сопряженную π -электронную систему. По количеству составляющих колец его можно подразделять на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, предпочтителен бициклический конденсированный циклоалкил. Неограничивающие примеры конденсированных циклоалкилов включают:



«Мостиковый циклоалкил» относится к полностью углеродной полициклической группе, в которой любые два кольца содержат два общих атома углерода, которые не связаны напрямую, они могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно кольцо не содержит полностью сопряженной π -электронной системы. По количеству составляющих колец его можно подразделять на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил. Неограничивающие примеры мостиковых циклоалкилов включают:



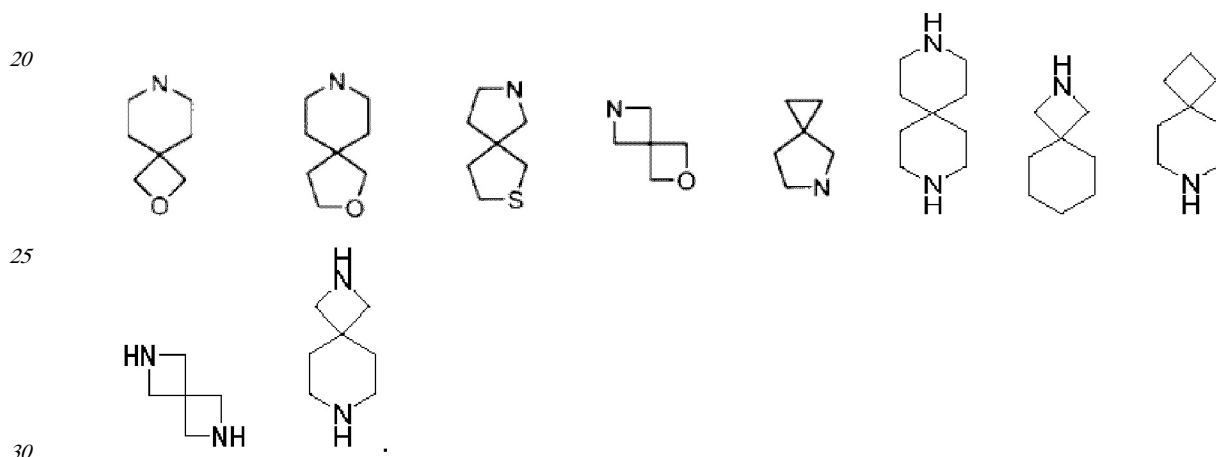
Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, причем кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой циклоалкил, и неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и т.д. Циклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным.

«Гетероциклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, в котором один или более атомов в кольце выбраны из азота, кислорода или S(O) r (где r представляет собой целое число 0, 1 или 2), но не содержит фрагментов кольца -O-O-, -O-S- или -S-S-, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод. «3-12-Членный гетероциклоалкил» относится к циклилу, содержащему от 3 до 12 атомов в кольце, «5-10-членный гетероциклоалкил» относится к циклилу, содержащему от 5 до 10 атомов в кольце, и «3-8-членный гетероциклоалкил» относится к циклилу, содержащему от 3 до 8 атомов в кольце, предпочтителен «3-12-членный гетероциклоалкил», содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S, более предпочтителен 3-12-членный

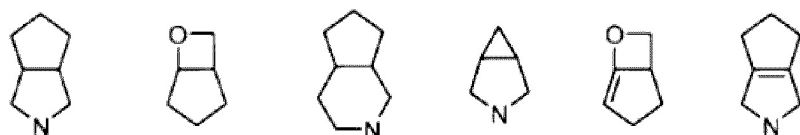
гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 атома N.

Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклоалкила включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.д., предпочтителен пиперидинил и пиперазинил.

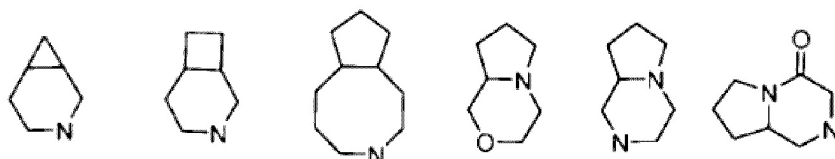
Полициклические гетероциклоалкилы включают спиро, конденсированные и мостиковые гетероциклоалкилы. «Спирогетероциклоалкил» относится к полициклическому гетероциклоалкилу, который содержит один общий атом (называемый спироатомом) между одиночными кольцами, причем один или более атомов в кольце выбраны из азота, кислорода или S(O)*r* (где *r* представляет собой целое число, равное 0, 1, 2), а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Они могут содержать одну или более двойных связей, однако ни одно из колец не содержит полностью сопряженной π-электронной системы. В соответствии с числом спироатомов, общих для колец, спиропиклоалкил подразделяется на моноспирогетероциклоалкил, бис-спирогетероциклоалкил или полиспирогетероциклоалкил, предпочтителен насыщенный «3-12-членный бис-спирогетероциклоалкил», содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из H, O или S; более предпочтителен насыщенный «3-12-членный бис-спирогетероциклоалкил», содержащий 1 или 2 атома N. Неограничивающие примеры спирогетероциклоалкила включают:



«Конденсированный гетероциклоалкил» относится к полициклическому гетероциклоалкилу, в котором каждое кольцо в системе содержит общую соседнюю пару атомов с другими кольцами в системе, причем одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из них не содержит полностью сопряженной π -электронной системы, в которой один или более атомов в кольце выбраны из азота, кислорода или S(O) r (где r представляет собой целое число, равное 0, 1, 2), остальные атомы кольца представляют собой углерод. По количеству составляющих колец его можно разделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклоалкил, предпочтителен «3-12-членный бициклический конденсированный гетероциклоалкил», содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; более предпочтителен насыщенный «3-12-членный бициклический конденсированный гетероциклоалкил», содержащий 1 или 2 атома N. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклоалкила включают:



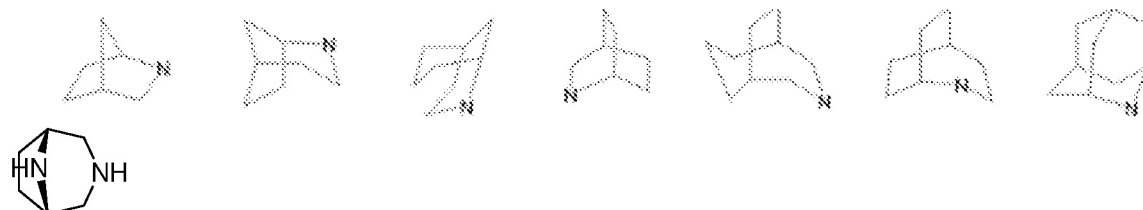
5



10

«Мостиковый гетероциклоалкил» относится к полициклическому гетероциклоалкилу, в котором любые два кольца содержат два общих атома, не связанных напрямую. Они могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно кольцо не содержит полностью сопряженной π -электронной системы, причем один или более атомов кольца выбраны из азота, кислорода или S(O) r (где r представляет собой целое число 0, 1, 2), а остальные атомы кольца представляют собой углерод. По количеству составляющих колец его можно подразделять на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил. Неограничивающие примеры мостикового гетероциклоалкила включают:

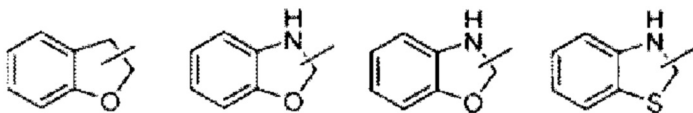
20



25

Гетероциклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арилом, гетероарилом или циклоалкилом, причем кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой гетероциклоалкил, неограничивающие примеры включают:

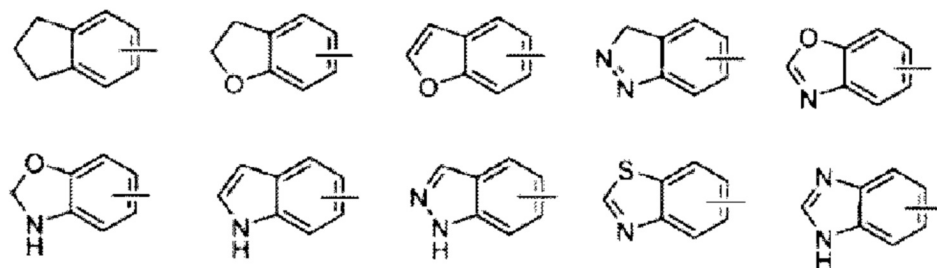
30



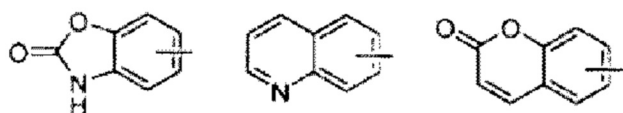
гетероциклоалкил может быть необязательно замещен или незамещен.

«Арил» относится к полностью углеродным моноциклам или конденсированным полициклам (то есть кольцам, содержащим общие соседние пары атомов углерода) и полициклам, содержащим сопряженные π -электронные системы, и «6-10-членный арил» относится к полностью углеродным арилам, содержащим 6-10 атомов углерода, такие как фенил и нафтил; предпочтителен фенил. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарилом, гетероциклоалкилом или циклоалкилом, причем кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой арильное кольцо, и неограничивающие примеры включают:

40

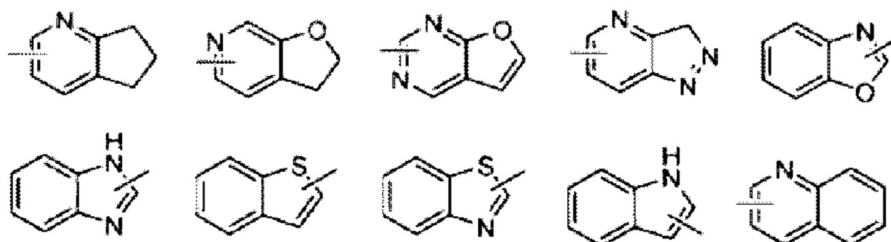


45



арил может быть необязательно замещен или незамещен.

«Гетероарил» относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, причем гетероатомы включают азот, кислород или S(O)_r (где r представляет собой целое число 0, 1, 2), 5-6-членный гетероарил относится к гетероароматической системе, содержащей от 5 до 6 атомов в кольце, и 5-10-членный гетероарил относится к гетероароматической системе, содержащей от 5 до 10 атомов в кольце, предпочтителен 5-6-членный гетероарил; более предпочтителен 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N; неограничивающие примеры включают фурил, тиенил, пиридил, пирролил, N-алкилпирролил, пиримидил, пиразинил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил и т.д.; предпочтителен пиридил. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арилом, гетероциклоалкилом или циклоалкилом, причем кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой гетероарил, и неограничивающие примеры включают:



гетероарил может быть необязательно замещен или незамещен.

«Алкенил» означает алкил, как определено выше, состоящий по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи, и «C2-8 алкенил» означает линейный или разветвленный алкенил, содержащий 2-8 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и т.д., предпочтителен «C2-6 алкенил», более предпочтителен «C2-4 алкенил». Алкенил может быть замещенным или незамещенным.

«Алкинил» относится к алкилу, как определено выше, состоящему по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной тройной связи углерод-углерод, и «C2-8 алкинил» относится к линейному или разветвленному алкинилу, содержащему 2-8 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил, предпочтителен «C2-6 алкинил», более предпочтителен «C2-4 алкинил». Алкинил может быть замещенным или незамещенным.

«Подгруппа» относится к двухвалентному заместителю, например алкилен относится к двухвалентному алкилу, алкенилен относится к двухвалентному алкенилу, алкинилен относится к двухвалентному алкинилу, циклоалкилен - к двухвалентному циклоалкилу, гетероциклоалкилен - к двухвалентному гетероциклоалкилу, арилен - к двухвалентному арилу, гетероарилен - к двухвалентному гетероарилу, и алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, определены выше, подгруппы могут быть необязательно замещены или незамещены.

«Алкокси» относится к -O-(алкилу), где алкил является таким, как определено. «C1-C8 Алкокси» относится к алкилокси, содержащему от 1 до 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, пропокси, бутокси и т.д. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным.

«Циклоалкоксы» относится к -О-(незамещенному циклоалкилу), причем циклоалкил является таким, как определено. С3-С8 Циклоалкоксы относится к циклоалкилокси, содержащим от 3 до 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексокси и т.д. Циклоалкоксы

5 может быть необязательно замещенным или незамещенным.

«Галогеналкил» относится к алкилу, замещенному одним или более атомами фтора, хлора, брома или йода, причем алкил является таким, как определено, и неограничивающие примеры включают дифторметил, дихлорметил, дибромметил, трифторметил, трихлорметил, трибромметил и т.д.

10 «Галогеналкокси» относится к группе, в которой водород в алкиле замещен одним или более атомами фтора, хлора, брома или йода, причем алкокси является таким, как определено выше. Например, дифторметокси, дихлорметокси, дибромметокси, трифторметокси, трихлорметокси, трибромметокси и т.д.

15 «Гидроксиалкил» относится к алкилу, необязательно замещенному одним или более -ОН, причем алкил является таким, как определено выше, и неограничивающие примеры включают гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксизопропил.

«Аминоалкил» относится к алкилу, необязательно замещенному одним или более -NH₂, причем алкил является таким, как определено выше, и неограничивающие примеры включают аминометил, аминопропил, аминоизопропил.

20 «Амино» и «амин» известны в данной области техники и относятся к замещенному или незамещенному аммиаку.

«Карбоксил» или «карбоновая кислота» относится к -COOH. «Оксо» относится к =O.

«Галоген» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

25 «Циано» относится к -CN.

«Гидроксил» относится к -ОН.

«Реней-Ni» относится к никелю Реней (активирующий водород каталитический восстановитель).

30 «Реагент Десса-Мартина» относится к 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-ону.

«PdCl₂(dppf)» относится к [1,1-бис(дифенилфосфор)ферроцен]палладия дихлориду.

«ТЗР» относится к 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокситрифосфат-2,4,6-триоксиду.

«НАТУ» относится к 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфату.

35 «DPBS» относится к фосфатно-солевому буферному раствору Дульбекко.

«PBS» относится к фосфатно-солевому буферному раствору.

«SDS-PAGE» относится к электрофорезу в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия.

«PVDF» относится к поливинилиденфториду.

40 «Больше» независимо относится к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

«Необязательный» означает, что впоследствии описанное событие или внешний фактор может, но не должен, проявиться, и это описание включает место, где проявляется или не проявляется событие или внешний фактор. Например,

45 «гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом» означает, что алкил может, но не должен присутствовать, и описание включает случай, когда гетероциклоалкил замещен алкилом, и случай, когда гетероциклоалкил не замещен алкилом.

«Замещенный» означает, что один или более атомов водорода, предпочтительно не более 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода, замещены независимо друг

от друга соответствующим числом заместителей. Само собой разумеется, что заместители находятся только в их возможных химических положениях, и специалисты в данной области техники могут определить (экспериментально или теоретически) возможные или невозможные замены без особых усилий. Например, амино или гидроксилы со свободным водородом могут быть нестабильны в сочетании с атомами углерода с ненасыщенными (например, олефиновыми) связями.

«Фармацевтическая композиция» означает смесь, содержащую одно или более описанных в данном документе соединений или их физиологически/фармацевтически приемлемых солей или пролекарств с другими химическими компонентами, а также другими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Целью фармацевтической композиции является содействие введению в организм, облегчение всасывания активных ингредиентов и, таким образом, проявление биологической активности.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I). Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения по настоящему изобретению, которые являются относительно нетоксичными. Соли присоединения кислот представляют собой соли соединений формулы (I) по настоящему изобретению и подходящих неорганических или органических кислот, эти соли могут быть получены во время окончательного разделения и очистки соединений или могут быть получены путем взаимодействия очищенных соединений формулы (I) в форме их свободного основания с подходящими органическими или неорганическими кислотами. Характерные соли присоединения кислот включают гидробромат, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, сульфит, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитиновую кислоту, стеарат, лауролеат, борат, бензоат, лактат, фосфат, гидрофосфат, карбонат, бикарбонат, толуат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, бензоат, мезилат, п-толуолсульфонат, глюконат, лактобионат и лаурилсульфонат и т.д. Соль присоединения основания представляет собой соль, образованную соединением формулы (I) и подходящим неорганическим или органическим основанием, включая, например, соль, образованную катионами щелочных металлов, щелочноземельных металлов и четвертичного аммония, такую как соль натрия, соль лития, соль калия, соль кальция, соль магния, соль тетраметилчетвертичного аммония, соль тетраэтилчетвертичного аммония и т.д.; соль амина включает соли, образованные аммиаком (NH_3), первичным амином, вторичным амином или третичным амином, такие как соль метиламина, соль диметиламина, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль этиламина и т.д.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить млекопитающим, включая человека, перорально, ректально, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно), местно (порошок, мазь или капли) или внутрь опухоли.

Дозировка соединения по настоящему изобретению может составлять около 0,05-300 мг/кг массы тела/сутки, предпочтительно 10-300 мг/кг веса тела/сутки, более предпочтительно 10-150 мг/кг веса тела/сутки.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены в виде твердых лекарственных форм для перорального введения, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, пилюли, порошки, гранулы и т.п. В этих твердых лекарственных формах активный ингредиент, то есть соединение формулы (I) по настоящему изобретению, смешивают по меньшей мере с одним обычным инертным вспомогательным веществом (или носителем), таким как

цитрат натрия или дикальций фосфат, или смешивают с любым из следующих компонентов: (1) наполнители или компатибилизаторы, например крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота и т.д.; (2) связующие, например, гидроксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и
 5 гуммиарабик и т.д.; (3) увлажнители, например глицерин и т.д.; (4) разрыхлители, например агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и карбонат натрия и т.д.; (5) замедлители растворения, например парафин и т.д.; (6) ускорители абсорбции, например соединения четвертичного аммония и т.д.; (7) смачивающие агенты, например цетиловый
 10 спирт и моностеарат глицерина; (8) адсорбенты, например каолин и т.д.; и (9) смазывающие вещества, например тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердый полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия или их смесь. Буферные агенты также могут включать в капсулы, таблетки и пилюли.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, сахарные пилюли, капсулы,
 15 пилюли и гранулы, могут быть покрыты или микроинкапсулированы веществами покрытия и оболочки, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие вещества, известные в данной области техники. Они могут содержать снижающие проникновение агенты, и высвобождение активного ингредиента в такой композиции может происходить с задержкой в определенной части пищеварительного тракта. Примерами компонентов
 20 для заливки, которые можно использовать, являются полимерные материалы и восковые материалы. При необходимости активный ингредиент может также образовывать форму микрокапсулы с одним или более вспомогательными веществами, описанными выше.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли
 25 могут быть приготовлены в виде жидких лекарственных форм для перорального введения, включая, но не ограничиваясь ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, настойки и т.п. В дополнение к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям в качестве активных ингредиентов жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, такие как вода
 30 и другие растворители, солубилизаторы и эмульгаторы, такие как этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид и масла, особенно хлопковое масло, арахисовое масло, масло из зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло или смесь этих веществ, обычно используемых в данной области техники. В дополнение к этим инертным разбавителям
 35 жидкие лекарственные формы по настоящему изобретению могут также содержать обычные вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусо-ароматические агенты и специи.

Суспендирующий агент включает, например, этоксилированный изооктадеканол, полиоксиэтиленсорбит и дегидратированные сложные эфиры сорбита,
 40 микрокристаллическую целлюлозу, алюминий метанол и агар или смесь этих веществ.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены в виде лекарственных форм для парентеральной инъекции, включая, но не ограничиваясь ими, физиологически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки
 45 для повторного растворения с получением стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Подходящие носители, разбавители, растворители или вспомогательные вещества включают воду, этанол, полиолы и их подходящие смеси.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли

также могут быть приготовлены в виде лекарственных форм для местного применения, включая, например, мази, порошки, суппозитории, капли, пропелленты, ингаляционные средства и т.п. Соединения формулы (I) по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента смешивают с физиологически приемлемым носителем и, необязательно, консервантом, буфером или, при необходимости, пропеллентом, которые могут потребовать добавления в стерильных условиях.

Предметом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. При приготовлении фармацевтических композиций соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль обычно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителем.

Композицию по настоящему изобретению можно готовить в виде обычного фармацевтического препарата в соответствии с обычным способом приготовления. Например, таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, эмульсии, суспензии, дисперсии, растворы, сиропы, эликсиры, мази, капли, суппозитории, ингаляционные средства, пропелленты и т.д.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить отдельно или (при необходимости) в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми терапевтическими агентами, например в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, противовоспалительными средствами или аутоиммунными средствами. Ингредиенты, подлежащие комбинированию, можно вводить одновременно или последовательно, в виде одного состава или в виде другого состава. Комбинация может включать не только комбинацию соединения по настоящему изобретению и одного другого активного агента, но также комбинацию соединения по настоящему изобретению и двух или более других активных агентов.

В настоящем изобретении доказано, что соединение формулы I по настоящему изобретению может эффективно связываться с целевым белком IRAK4 или оказывать ингибирующее действие посредством эксперимента по тестированию активности киназы IRAK4, и соединение формулы I по настоящему изобретению может эффективно и специфически вызывать деградацию белка IRAK4 в клетках THP-1, что установлено с помощью вестерн-блоттинга. Методом детекции AlphaLISA доказано, что соединение формулы I по настоящему изобретению может эффективно ингибировать продукцию IL-6 иммунными клетками, и соединение по настоящему изобретению обладает хорошей селективностью к деградации, и соединение формулы I по настоящему изобретению и/или его стереоизомеры, энантиомеры, диастереомеры, дейтераты, гидраты, сольваты, метаболиты, пролекарства и/или фармацевтически приемлемые соли могут эффективно и избирательно вызывать деградацию белка IRAK4 для достижения эффекта предотвращения или лечения заболеваний или состояний, связанных с к IRAK4.

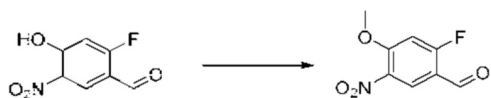
Примеры

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно и полно со ссылкой на примеры, но настоящее изобретение никоим образом не ограничивается содержанием примеров. Исходные вещества в примерах настоящего изобретения известны и могут быть коммерчески доступными или могут быть синтезированы с использованием способами, известными в данной области, или в соответствии с ними. При отсутствии специальных указаний, в настоящих примерах используют экспериментальный метод,

не определяющий конкретных условий, обычно в соответствии с общепринятыми условиями или в соответствии с условиями, предложенными производителем сырья или продукта.

I Примеры получения соединений

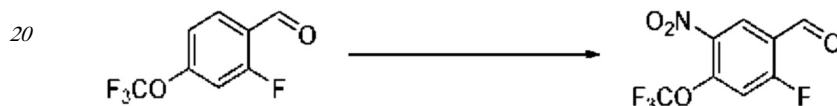
5 Промежуточное соединение 1: 2-фтор-4-метокси-5-нитробензальдегид



Добавляли карбонат цезия (3,5 г, 10,8 ммоль) и йодид калия (1,85 г, 13,0 ммоль) к раствору 2-фтор-4-гидрокси-5-нитробензальдегида (2 г, 10,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Перемешивали реакционный раствор в течение 10 часов при комнатной температуре, добавляли воду (30 мл), трижды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и очищали концентрат на колонке с получением 1,6 г целевого продукта 2-фтор-4-метокси-5-нитробензальдегида.

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=200,1

20 Промежуточное соединение 2: 2-фтор-5-нитро-4-(трифторметокси) бензальдегид



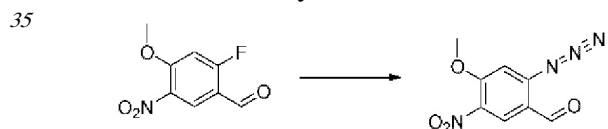
Добавляли по каплям азотную кислоту (1,0 мл, 65%) к раствору 2-фтор-4-(трифторметокси) бензальдегида (1,0 г, 4,8 ммоль) в серной кислоте (5 мл), поддерживая температуру ниже -10°C. После капельного прибавления раствор выливали в ледяную воду (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Отфильтрованное твердое вещество промывали водой (10 мл × 3) и сушили при пониженном давлении с получением 0,9 г неочищенного целевого продукта.

Неочищенный продукт можно использовать для следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=254,0

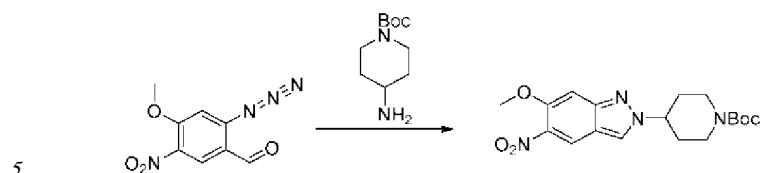
Промежуточное соединение 3: N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: получение 2-азидо-4-метокси-5-нитробензальдегида



Азид натрия (1,06 г, 16,1 ммоль) добавляли к раствору 2-фтор-4-метокси-5-нитробензальдегида (1,6 г, 8,04 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем реакционный раствор выливали в воду со льдом, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и путем концентрирования получали 1,7 г неочищенного продукта, который непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

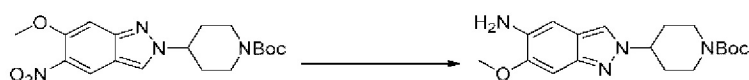
Стадия 2: получение трет-бутил 4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Перемешивали раствор 2-азидо-4-метокси-5-нитробензальдегида (1,7 г, 7,65 ммоль) и трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,53 г, 7,65 ммоль) в толуоле (20 мл), и проводили реакцию при 100°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, реакционный раствор концентрировали, добавляли 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, органическую фазу концентрировали, и концентрат очищали на колонке с получением 1,72 г трет-бутил 4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 377,2$

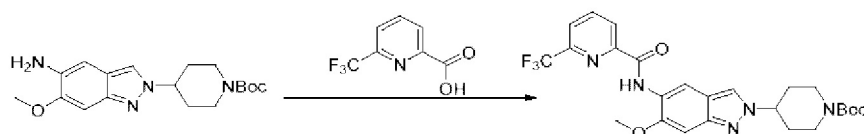
Стадия 3: получение трет-бутил 4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Порошок железа (2,85 г, 50,9 ммоль) и хлорид аммония (0,13 г, 2,3 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидина-1-карбоксилата (1,7 г, 4,5 ммоль) в этаноле (20 мл), и реакционный раствор подвергали реакции при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры его фильтровали и концентрировали с получением 2,01 г неочищенного целевого продукта, который непосредственно использовали для следующей реакции.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 347,3$

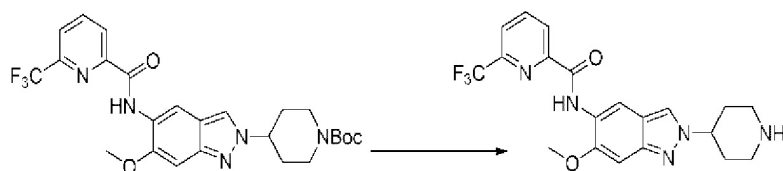
Стадия 4: получение трет-бутил 4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридин-2-амидо)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Добавляли 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (940 мг, 4,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,9 г, 14,7 ммоль) к раствору трет-бутил 4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,9 ммоль) в тетрагидрофуране, затем добавляли T_3P (1,5 г), и реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После концентрирования реакционного раствора добавляли воду, трижды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу собирали, промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Концентрат очищали на колонке с получением 1,78 г целевого продукта трет-бутил 4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридин-2-амид)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 520,2$

Стадия 5: получение N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбо ксамида



Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридин-2-амидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-к арбоксилата (435 мг, 0,795 ммоль) в дихлорметане. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли концентрированием при пониженном давлении с получением целевого неочищенного продукта (500 мг). Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

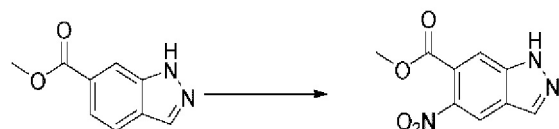
ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 420,2$

Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 3.

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 4		N-(2-(пиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 474,1$.

Промежуточное соединение 5: N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

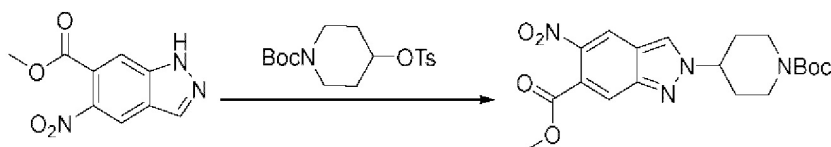
Стадия 1: получение метил 5-нитро-1Н-индазол-6-карбоксилата



При -10°C концентрированную азотную кислоту (15 мл) медленно добавляли к раствору метил 1Н-индазол-6-карбоксилата (9,2 г, 0,052 моль) в концентрированной серной кислоте (20 мл). Реакционный раствор перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в воду со льдом, и отфильтровывали твердое вещество с получением 10,8 г целевого неочищенного продукта в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 222,1$

Стадия 2: получение метил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-нитро-2Н-индазол-6-карбоксилата

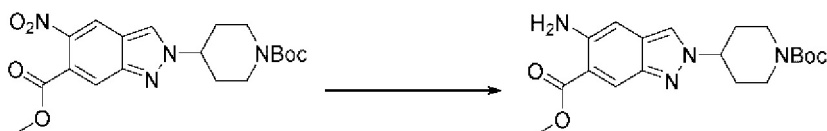


Карбонат калия (11,1 г, 81,3 ммоль) добавляли к раствору метил 5-нитро-1Н-индазол-6-карбоксилата (6 г, 27,12 ммоль) и трет-бутил 4-(п-толуолсульфоилокси)пиперидин-

1-карбоксилата (15,3 г, 43,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл), водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 2,01 г целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=405,2

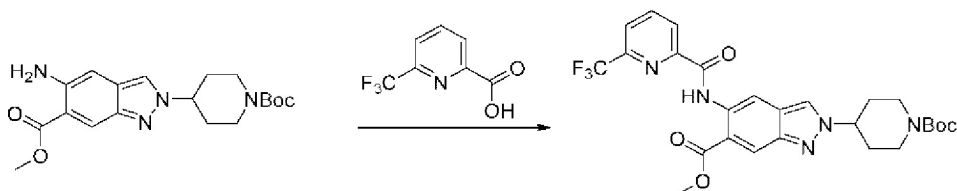
Стадия 3: получение метил 5-амино-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-6-карбоксилата



Порошок железа (2,85 г, 50,9 ммоль) и хлорид аммония (0,13 г, 2,3 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-нитро-2Н-индазол-6-карбоксилата (1,7 г, 4,5 ммоль) в этаноле (20 мл). Реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,01 г неочищенного целевого продукта в виде масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=375,3

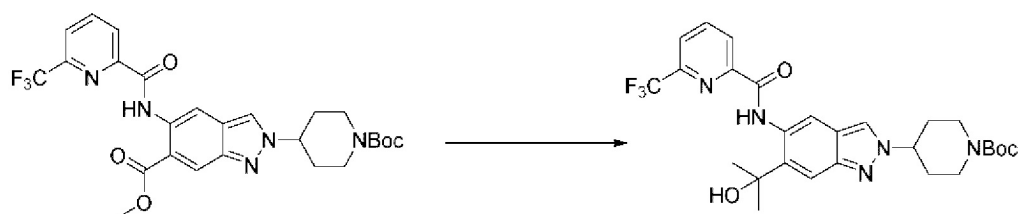
Стадия 4: метил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид)-2Н-индазол-6-карбоксилат



Добавляли ТЗР (650 мг) к смеси метил 5-амино-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-6-карбоксилата (170 мг, 0,45 ммоль), 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (86,8 мг, 0,45 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (88 мг, 0,68 ммоль) в тетрагидрофуране. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли путем концентрирования при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) и этилацетат (20 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 150 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=548,3

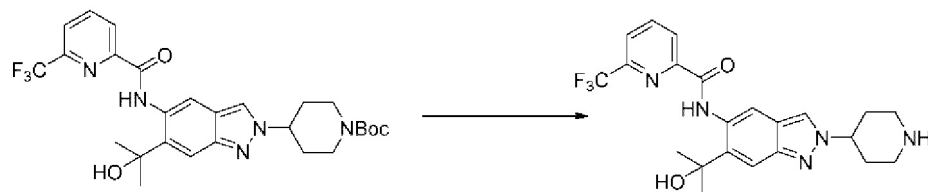
Стадия 5: получение трет-бутил 4-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Добавляли хлорид лития (192 мг, 4,57 ммоль) к раствору метил 2-(1-(трет-
бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-
индазол-6-карбоксилата (500 мг, 0,91 ммоль) в тетрагидрофуране. Реакционный раствор
охлаждали до 0°C и затем добавляли тетрагидрофуранметилмагния бромид (3,04 мл,
1 М). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч,
гасили водным раствором хлорида аммония и добавляли воду (30 мл) и этилацетат (50
мл). Водные слои отделяли и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), органические
слои объединяли, промывали физиологическим раствором (50 мл × 2), сушили над
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном
давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 435 мг
целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=548,3

Стадия 6: получение N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-
ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



Смесь трет-бутил 4-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридинформамидо)-
2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (435 мг, 0,79 ммоль) в дихлорметане (3
мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали и проводили реакцию при
комнатной температуре в течение 1 ч, и растворитель удаляли концентрированием при
пониженном давлении, получали 500 мг целевого неочищенного продукта в виде масла
желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей
стадии.

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=448,2

Промежуточное соединение 6: N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)-6-
(трифторметил)пиридинкарбоксамида

Стадия 1: метил 5-амино-1Н-индазол-6-карбоксилат

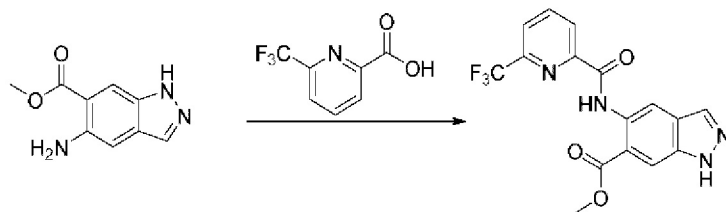


Добавляли палладий (800 мг, 10 мас. %) к раствору метил 5-нитро-1Н-индазол-6-
карбоксилата (5,37 г, 0,024 моль) в этилацетате (500 мл). Реакционную смесь
перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода.
Твердые вещества отфильтровывали и промывали этилацетатом (100 мл × 2). Фильтрат
концентрировали при пониженном давлении с получением 4,45 г неочищенного целевого
продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали

непосредственно для следующей реакции.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 192,2$.

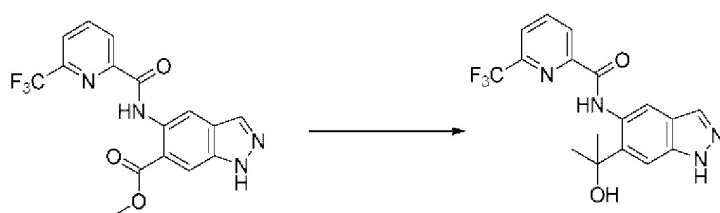
Стадия 2: метил 5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид)-1H-индазол-6-карбоксилат



10 Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,5 г, 0,0345 моль) к раствору метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилата (4,4 г, 0,023 моль) и 6-(трифторметил)пиколиновой кислоты (4,4 г, 0,023 моль) в тетрагидрофуране (50 мл), смесь охлаждали до 0°C, и затем порциями добавляли ТЗР (18,0 г, 0,0345 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной
15 температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли концентрированием при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл), водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические слои собирали, промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали
20 колоночной хроматографией с получением 7,87 г целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 365,1$.

Стадия 3: N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

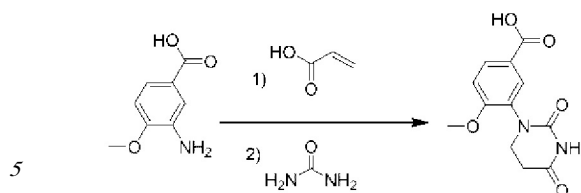


35 Раствор метил-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-1H-индазол-6-карбоксилата (1 г, 0,002 моль) и хлорида лития (576 мг, 0,013 моль) в тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до -10°C, и затем добавляли бромид метилмагния (9,1 мл, 0,027 моль) в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 8 часов ее охлаждали до 0°C, и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл), воду (50 мл) и этилацетат (100 мл), чтобы погасить
40 раствор. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органический слой собирали, промывали насыщенной солью водой (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 532 мг
целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 365,1$.

45 Промежуточное соединение 7: 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойная кислота

Стадия 1: получение 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты



Суспендировали 3-амино-4-метоксибензойную кислоту (5,0 г, 2,93 ммоль) в акриловой
кислоте (8,05 мл, 117 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 3 ч, затем реакционный
раствор перемешивали и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли уксусную
10 кислоту (33 мл), перемешиваемую суспензию нагревали при 100°C в течение 10 минут,
добавляли мочевины (11,00 г, 183 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при
120°C в течение ночи. Реакционный раствор добавляли к смеси ледяной воды и
концентрированной соляной кислоты (37%), перемешивали, полученную суспензию
выдерживали в течение ночи в холодильнике при 5°C, затем фильтровали, твердое
15 вещество промывали водой и сушили до получения твердого вещества. Твердое вещество
растирали в растворе соляной кислоты (0,05 М), фильтровали, промывали метил-трет-
бутиловым эфиром и сушили при пониженном давлении при 40°C с получением 6,29 г
целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,70 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 7,92 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H),
20 7,83 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,94-3,82 (м, 3H), 3,60 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,69
(с, 2H).

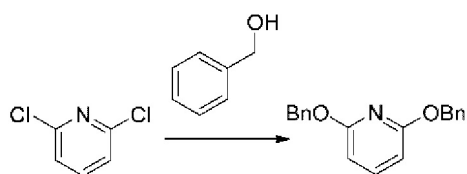
Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения
промежуточного соединения 7:

25	Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
30	Промежуточное соединение 8		3-(2,4-диоксотетрагидропирими дин-1(2H)-ил)-4-этоксibenзойна я кислота	(ES, <i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =279,1
35	Промежуточное соединение 9		4-Хлор-3-(2,4-диоксотетрагидро пиримидин-1(2H)-ил)бензойная кислота	(ES, <i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =269,0

Промежуточное соединение 10		3-(2,4-диоксотетрагидропирими дин-1(2H)-ил)-4-(трифторметок си)бензойная кислота	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =319,1
Промежуточное соединение 11		3-(2,4-диоксотетрагидропирими дин-1(2H)-ил)-4-фторбензойная кислота	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =253,0
Промежуточное соединение 12		3-(2,4-диоксотетрагидропирими дин-1(2H)-ил)-4-(трифторметил)бензойная кислота	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =303,0
Промежуточное соединение 13		3-(2,4-диоксотетрагидропирими дин-1(2H)-ил)бензойная кислота	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =235,1

Промежуточное соединение 14: 3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторбензойная кислота

Стадия 1: получение 2,6-бис(бензилокси)пиридина

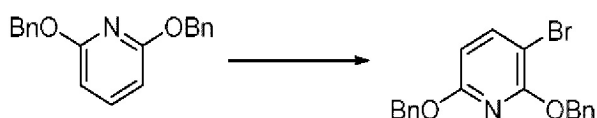


Бензиловый спирт (109,6 г, 1,01 моль) добавляли к раствору гидрида натрия (60% смесь минерального масла, 54,0 г, 1,35 моль) в N,N-диметилформамиде (600 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут добавляли 2,6-дихлорпиридин (50,0 г, 0,338 моль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи, а после охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь гасили ледяной водой (1000 мл). Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 75,9 г целевого продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,68 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 10H), 6,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,38 (с, 4H).

ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=292,2.

Стадия 2: получение 2,6-бис(бензилокси)-3-пиридина

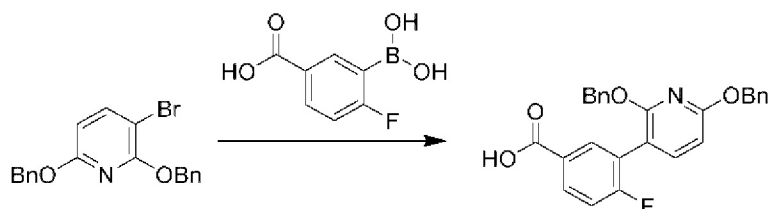


Добавляли N-бромсукцинимид (41,7 г, 0,23 моль) к раствору 2,6-бис(бензилокси)пиридина (75,9 г, 0,26 моль) в ацетонитриле (600 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Концентрат разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой собирали и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 75,0 г целевого продукта.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 10H), 6,44 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,33 (с, 2H).

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=370,1$.

Стадия 3: получение 3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-4-фторбензойной кислоты



Комплекс $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -хлороформ (612 мг, 0,84 ммоль) и карбонат натрия (1,77 г, 16,74 ммоль) добавляли к смеси 2,6-бис(бензилокси)-3-бромпиридина (3,1 г, 8,37 ммоль) и 3-бор-4-фторбензойной кислоты (1,85 г, 10,05 ммоль) в диоксане (31 мл) и воде (7,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в атмосфере азота, и реакцию поддерживали в течение 16 часов. После завершения реакции добавляли 15% раствор соляной кислоты (20 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3), промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,50 г целевого продукта.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=430,2$

Стадия 4: получение 3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторбензойной кислоты



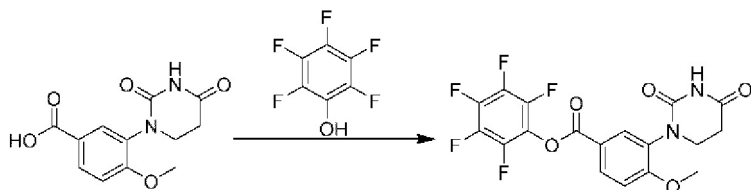
Добавляли палладий/уголь (10%, 120 мг) к раствору 3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-4-фторбензойной кислоты (1,50 г, 3,49 ммоль) в метаноле (10 мл). При комнатной температуре реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали с получением 600 мг целевого продукта.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=252,1$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,04 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 7,91-7,95 (м, 2H), 7,30-7,34

(м, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 2,70-2,79 (м, 1H), 2,53-2,57 (м, 1H), 2,23-2,27 (м, 1H), 2,01-2,07 (м, 1H).

Промежуточное соединение 15: пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат



Смесь 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (2,0 г, 7,58 ммоль), 2,3,4,5,6-пентафторфенола (1,67 г, 9,09 ммоль) и N,N'-дициклогексилкарбимида (1,87 г, 9,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в воду (200 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органическую фазу собирали, промывали водой (2×500 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 3,0 г целевого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 431,1$

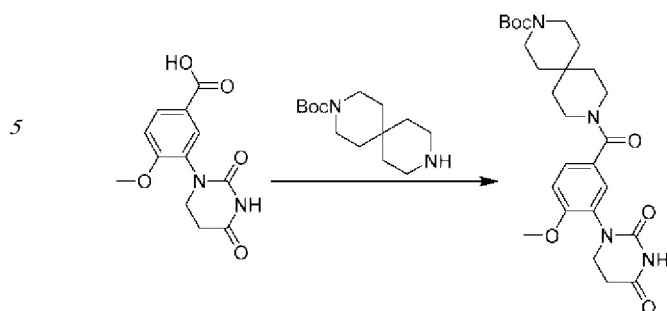
Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 15:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 16		Пентафторфенил 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)бензоат	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =435,0
Промежуточное соединение 17		Пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-этоксibenзоат	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =445,1
Промежуточное соединение 18		Пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-(трифторметокси)бензоат	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =485,0
Промежуточное соединение 19		Пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-фторбензоат	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =419,0
Промежуточное соединение 20		Пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-(трифторметил)бензоат	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =469,0
Промежуточное соединение 21		Пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)бензоат	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =401,0
Промежуточное соединение 22		Пентафторфенил 3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторбензоат	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =418,0

Промежуточное соединение 23: 1-(2-метокси-5-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)фенил)дигидропиридин-2,4(1H,3H)-дион

Стадия 1: получение трет-бутил 9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-

метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата



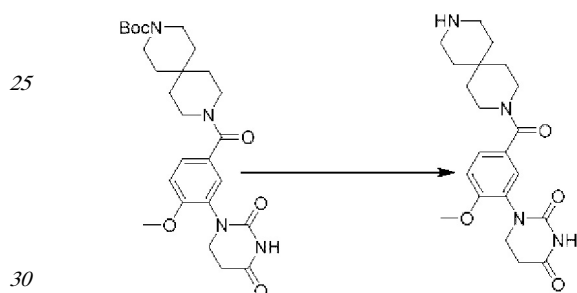
При комнатной температуре под защитой азота добавляли НАТУ (1,66 г, 4,37 ммоль), трет-бутил 3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (0,96 г, 3,78 ммоль) и N-метилморфолин (0,8 г, 7,92 ммоль) к раствору 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (1,0 г, 3,78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой собирали и промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,55 г целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

15

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 501,2$

20

Стадия 2: получение 1-(2-метокси-5-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



Реакционный раствор трет-бутил 9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (1,55 г, 3,1 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (2,5 мл/5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2,7 г неочищенного целевого соединения в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей реакции.

35

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 401,1$

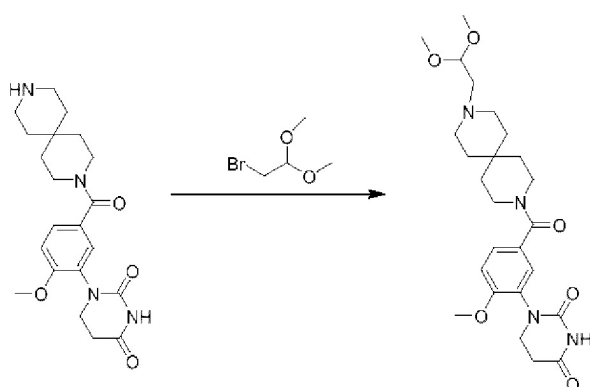
Следующие промежуточные соединения были получены в соответствии с методом получения промежуточного соединения 23:

40

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 24		1-(2-метокси-5-(2,7-дигидропириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион	(ES, <i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =373,2
Промежуточное соединение 25		1-(2-метокси-5-(2,7-дигидропириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион	(ES, <i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =373,2
Промежуточное соединение 26		1-(2-хлор-5-(3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)фенил)дигидропириимидин-2,4(1Н,3Н)-дион	(ES, <i>m/z</i>): [M+H] ⁺ =405,1

Промежуточное соединение 27: 2-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропириимидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)ацетальдегид

Стадия 1: получение 1-(5-(9-(2,2-диметоксиэтил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропириимидин-2,4(1Н,3Н)-диона

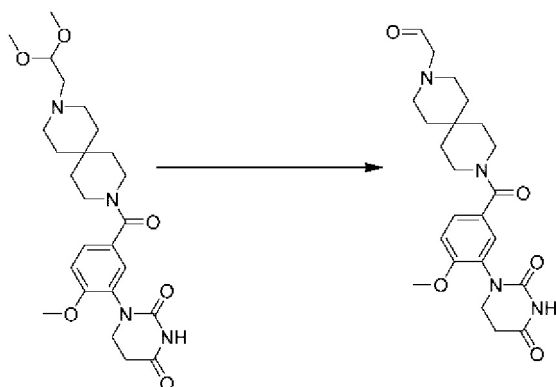


Добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (46 мг, 0,3 ммоль) к смеси 1-(2-метокси-5-(3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)фенил)дигидропириимидина-2,4(1Н,3Н)-диона (200 мг, 0,25 ммоль), карбоната калия (155 мг, 1,25 ммоль) и йодида калия (19 мг, 0,11 ммоль) в ацетоне (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 120 мг целевого соединения в виде твердого вещества

белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=489,3$

Стадия 2: получение 2-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)ацетальдегида

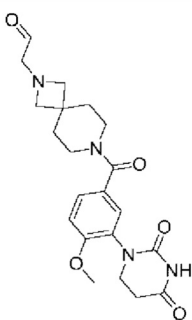
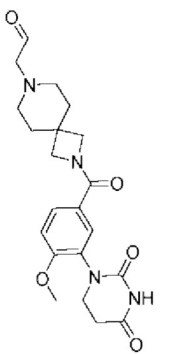
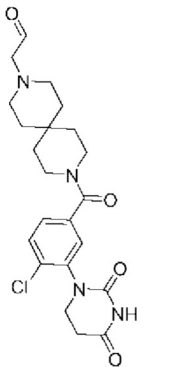


Перемешивали смесь 1-(5-(9-(2,2-диметоксиэтил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (120 мг, 0,246 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (1 мл/2 мл) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 100 мг целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=443,1$

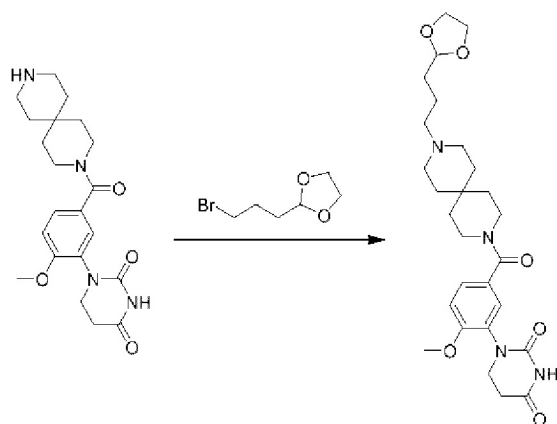
Следующие промежуточные соединения были получены относительно промежуточного соединения 27:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 28		3-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)пропиональдегид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=457,3$

Промежуточное соединение 29		2-(7-(3-(2,4-диоксотетраги дропиримидин-1(2H)-ил)- 4-метоксибензоил)-2,7-ди азаспиро[3,5]нон-2-ил)аце тальдегид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=415,1$
Промежуточное соединение 30		2-(2-(3-(2,4-диоксотетраги дропиримидин-1(2H)-ил)- 4-метоксибензоил)-2,7-ди азаспиро[3,5]нон-7-ил)аце тальдегид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=415,1$
Промежуточное соединение 31		2-(9-(4-хлор-3-(2,4-диоксо тетрагидропиримидин-1(2 H)-ил)бензоил)-3,9-диаза спиро[5,5]ундец-3-ил)ацета льдегид	(ES, m/z): $[M+H]^+=447,1$

Промежуточное соединение 32: 4-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-дiazаспир o[5,5]ундец-3-ил)бутиральдегид

Стадия 1: получение 1-(5-(9-(3-(1,3-диоксан-2-ил)пропил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

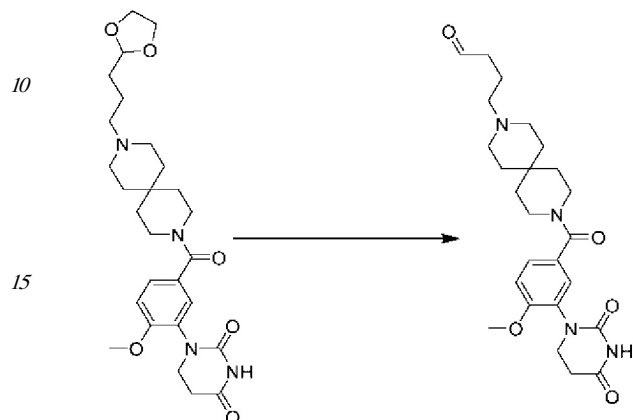


Добавляли 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксан (58 мг, 0,3 ммоль) к смеси 1-(2-метокси-5-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (200 мг, 0,25 ммоль), карбоната калия (160 мг, 1,25 ммоль) и йодида калия (19 мг, 0,125

ммоль) в ацетоне (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 3 ч, и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 70 мг целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 515,1$

Стадия 2: получение 4-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)бутиральдегида

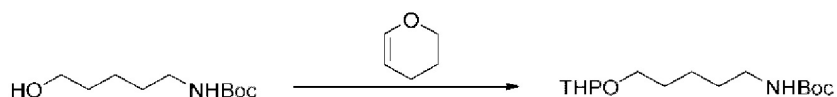


Смесь 1-(5-(9-(3-(1,3-диоксациклопентан-2-ил)пропил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (70 мг, 0,136 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (1 мл/2 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 60 мг целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 471,1$

Промежуточное соединение 33: 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метокси-N-метил-N-(5-оксопентил)бензамид

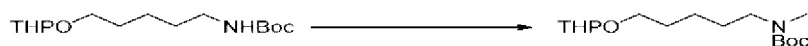
Стадия 1: получение трет-бутил (5-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентил)карбамата



В круглодонную колбу на 50 мл добавляли трет-бутил (5-гидроксипентил)карбамат (1,0 г, 4,92 ммоль), дихлорметан (10,0 мл), п-толуолсульфоновую кислоту (99,47 мг, 0,49 ммоль), затем 3,4-дигидро-2H-пиран (496,0 мг, 5,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 30 мл воды, чтобы погасить реакцию, экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 900 мг целевого продукта.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 288,2$

Стадия 2: получение трет-бутилметил (5-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентил)карбамата

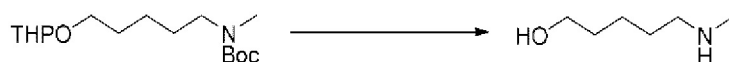


Добавляли трет-бутил (5-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентил)карбамат (900,0

мг, 3,13 ммоль), N,N-диметилформаид (5,0 мл) и тетрагидрофуран (5,0 мл) в круглодонную колбу на 50 мл и помещали на баню с ледяной водой, а затем добавляли гидрид натрия (60% смесь минерального масла, 137,72 мг, 3,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли йодид калия (533,35 мг, 3,75 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 30 мл воды, чтобы погасить реакцию, экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), органические слои объединяли и промывали 30 мл воды и 30 мл насыщенного солевого раствора. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 400 мг целевого продукта.

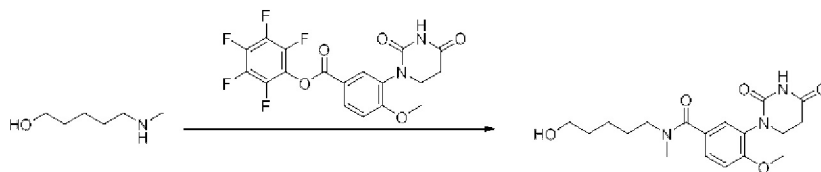
ЖХ-МС: $[M+Na]^+ = 324,2$

Стадия 3: получение 5-(метиламино)пентил-1-ола



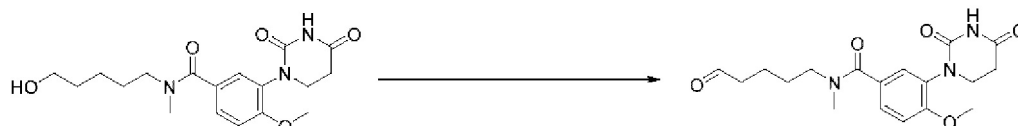
В круглодонную колбу на 25 мл добавляли трет-бутилметил (5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пентил)карбамат (400 мг, 1,33 ммоль) и дихлорметан (5,00 мл), а затем трифторуксусной кислоты (3,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг целевого продукта. Целевой продукт непосредственно использовали в следующей реакции.

Стадия 4: получение 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-N-(5-гидроксипентил)-4-метокси-N-метилбензамида



Добавляли 5-(метиламино)пентил-1-ол (500 мг неочищенного продукта, 1,33 ммоль), диметилсульфоксид (5,0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (686,28 мг, 5,32 ммоль) в круглодонную колбу на 50 мл, затем пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоат (430,0 мг, 1,0 ммоль), смешанный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10 мл воды, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органические слои объединяли и промывали 10 мл воды и 20 мл насыщенного солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 100 мг целевого продукта.

Стадия 5: получение 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метокси-N-метил-N-(5-оксопентил)бензамида



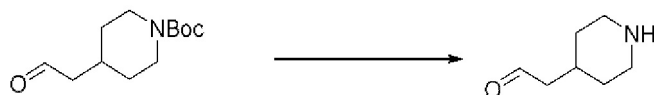
Добавляли 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-N-(5-гидроксипентил)-4-метокси-N-метилбензамид (100 мг, 0,27 ммоль) и дихлорметан (5,0 мл) в круглодонную колбу на 25 мл и помещали на баню со ледяной водой с последующим добавлением окислителя Десса-Мартина (137,37 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли 5 мл насыщенного тиосульфата натрия и 5 мл насыщенного бикарбоната натрия, чтобы погасить реакцию, и затем смесь продолжали перемешивать в течение 20 минут. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), органические слои объединяли и промывали 20 мл насыщенного солевого раствора. Органический слой собирали и сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 110,0 мг целевого неочищенного продукта.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 362,2$

Промежуточное соединение 34: 2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид

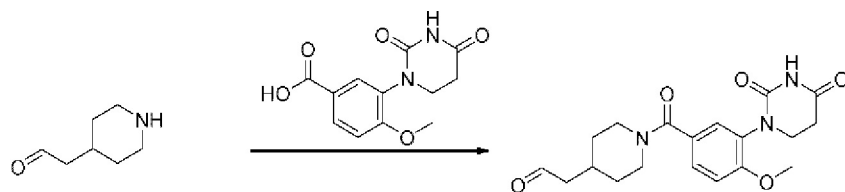
Стадия 1: получение 2-(пиперидин-4-ил)ацетальдегида



Трифторуксусную кислоту (1,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (580 мг, 2,72 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реагенты концентрировали при пониженном давлении с получением 320 мг масла, которое непосредственно использовали в следующей реакции.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 128,2$

Стадия 2: получение 2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида

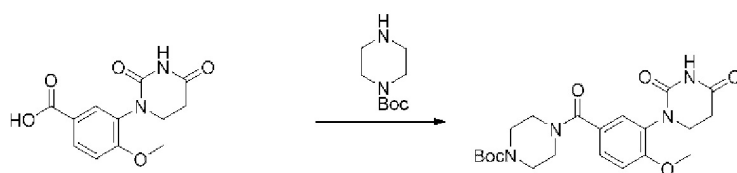


Триэтиламин (406 мг, 3,98 ммоль) и НАТУ (605 мг, 1,59 ммоль) добавляли к смеси 2-(пиперидин-4-ил)ацетальдегида (320 мг, 1,33 ммоль) и 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (150 мг, 1,33 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), и органический слой собирали, промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на колонке с получением 120 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 374,2$

Промежуточное соединение 35: 2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)ацетальдегид

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилата



К смеси 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (300 мг, 1,14 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (212 мг, 1,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (440 мг, 9,3 ммоль) и НАТУ (520 мг, 1,36 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем реакционный раствор выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на колонке с получением 400 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 433,2$

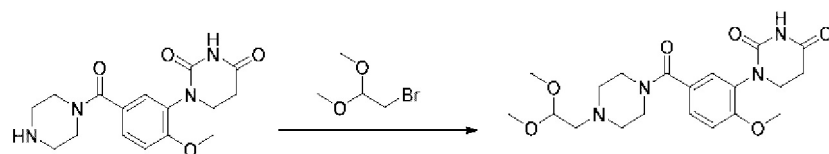
Стадия 2: получение 1-(2-метокси-5-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



Трифторуксусную кислоту (1,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбонилата (400 мг, 0,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг неочищенного целевого продукта в виде масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 333,2$

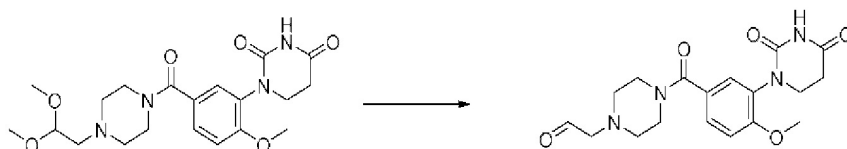
Стадия 3: получение 1-(5-(4-(2,2-диметоксиэтил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



К смеси 1-(2-метокси-5-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (300 мг, 0,9 ммоль) и 2-бром-1,1-диметоксиэтана (305 мг, 1,81 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли карбонат калия (371 мг, 2,71 ммоль) и йодид калия (15 мг, 0,01 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и добавляли воду (10 мл) и этилацетат (10 мл). Водные слои разделяли и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2), а органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на колонке с получением 120 мг целевого продукта в виде масла.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 421,2$

Стадия 4: получение 2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)ацетальдегида



5

Трифторуксусную кислоту (6 мл) добавляли к раствору 1-(5-(4-(2,2-диметоксиэтил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (120 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли концентрированием при пониженном давлении с получением 53 мг неочищенного целевого продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

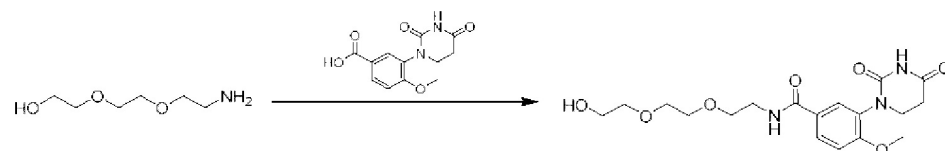
10

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 375,1$

Промежуточное соединение 36: 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метокси-N-(2-(2-(2-оксоэтокси)этокси)этил)бензамид

15

Стадия 1: получение 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)-4-метоксибензамида



20

Смесь 2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этан-1-ола (200 мг, 0,75 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (135 мг, 0,91 ммоль), НАТУ (432 мг, 1,14 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (293 мг, 2,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реагенты выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 190 мг продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

30

ЖХ-МС-3: (ES, m/z): $[M-H]^- = 394,1$

Стадия 2: приготовление 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метокси-N-(2-(2-(2-оксоэтокси)этокси)этил)бензамида



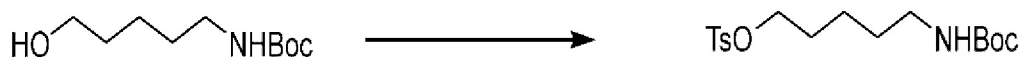
35

Реагент Десса-Мартина (408 мг, 0,96 ммоль) добавляли к смеси 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)-4-метоксибензамида (190 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 100 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

40

ЖХ-МС-4: (ES, m/z): $[M-H]^- = 394,1$

Промежуточное соединение 37: 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентил-4-метилбензолсульфонат

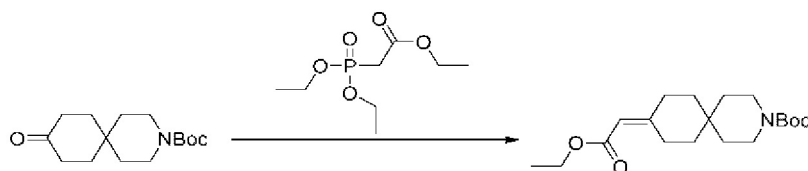


Смесь трет-бутил (5-гидроксипентил)аминокарбоксилата (500 мг, 2,463 ммоль), п-толуолсульфонилхлорида (706 мг, 3,695 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (154 мг, 1,232 ммоль) в пиридине (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и собирали органическую фазу. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг неочищенного целевого продукта в виде масла светло-желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 358,2$

Промежуточное соединение 38: трет-бутил 9-(2-гидроксиэтил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат

Стадия 1: трет-бутил 9-(2-этокси-2-оксоэтилен)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



При 0°C добавляли гидрид натрия (60% смесь минерального масла, 224 мг, 5,6 ммоль) к раствору 2-(диэтоксифосфорил)этилацетата (1,26 г, 5,63 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли трет-бутил 9-оксо-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (1,0 г, 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой собирали и промывали водой (2×20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,7 г неочищенного целевого продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил 9-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Перемешивали реакционную смесь трет-бутил 9-(2-этокси-2-оксоэтилен)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (0,7 г, 2,08 ммоль) и гидроксида палладия (0,2 г, 1,43 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода.

Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,5 г неочищенного целевого продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,12 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=7,6, 6,8, 5,0$ Гц, 4H), 2,20 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,70-1,63 (м, 2H), 1,58 (дд, $J=12,7, 7,1$ Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,27 (дт, $J=14,3, 6,5$ Гц, 6H), 1,18-1,10 (м, 4H), 0,86 (дд, $J=13,4, 6,3$ Гц, 2H).

Стадия 3: трет-бутил 9-(2-гидроксиэтил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат

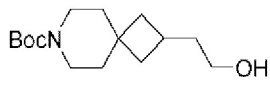


Кипятили с обратным холодильником реакционную смесь трет-бутил 9-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (0,5 г, 1,47 ммоль) и боргидрида лития (0,13 г, 5,9 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой собирали и промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,4 г неочищенного целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 298,2$

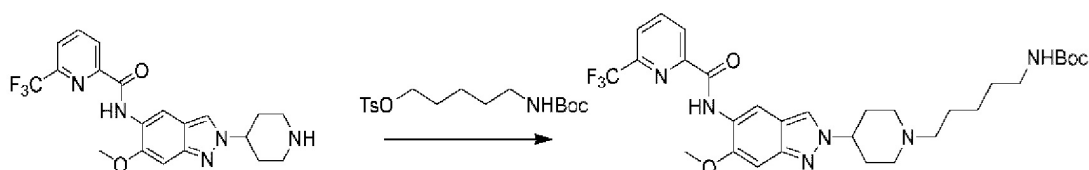
1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3,58 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,43-3,28 (м, 5H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H), 1,52-1,41 (м, 13H), 1,29 (т, J=5,6 Гц, 3H), 1,12 (дд, J=19,2, 11,5 Гц, 4H).

Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 38:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 39		трет-бутил 2-(2-гидроксиэтил)-7-азаспиро[3,5]нон-7-карбоксилат	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 270,3$

Промежуточное соединение 40: N-(2-(1-(5-аминопентил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: получение трет-бутил (5-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиперидинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пентил)карбамата

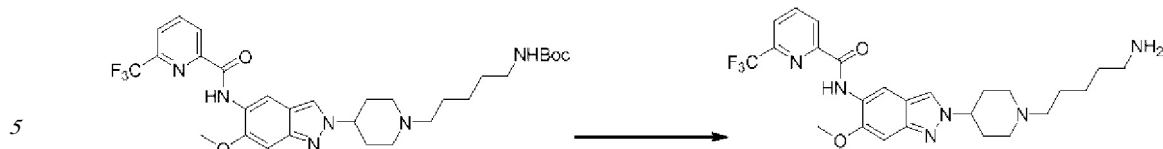


Смесь N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбо ксамида (387 мг, 0,924 ммоль), 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентил-4-метилбензолсульфоната (330 мг, 0,924 ммоль) и карбоната калия (638 мг, 4,622 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 75°C в течение 3 часов, и реакционный раствор выливали в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), собирали органическую фазу, промывали водой (2×200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением маслянистого продукта желтого цвета (60 мг, выход=11%).

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 605,3$

Стадия 2: получение N-(2-(1-(5-аминопентил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-

5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

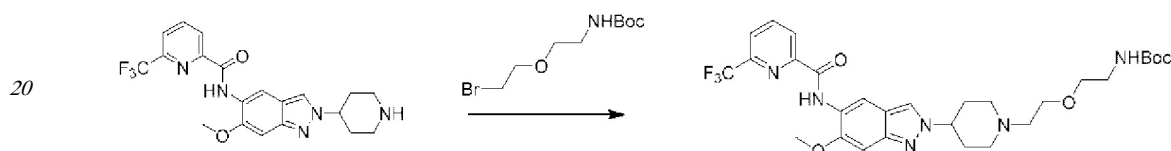


Смесь трет-бутил (5-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пентил)карбамата (60 мг, 0,0993 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (1 мл, 1:1) перемешивали и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре, и реагенты концентрировали при пониженном давлении с получением 160 мг неочищенного целевого продукта в виде масла желтого цвета, и неочищенный продукт непосредственно использовали для следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 505,2$

Промежуточное соединение 41: N-(2-(1-(2-(2-аминоэтокси)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

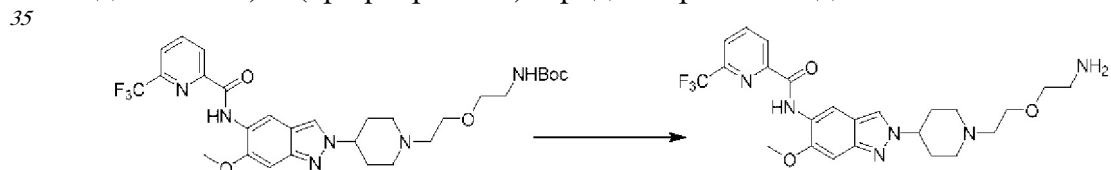
Стадия 1: получение трет-бутил (2-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)этил)карбамата



Раствор N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (500 мг, 1,193 ммоль), трет-бутил (2-(2-бромэтокси)этил)карбамата (610 мг, 2,864 ммоль), карбоната калия (823 мг, 5,967 ммоль) и йодида калия (99 мг, 0,597 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80°C и проводили реакцию в течение 5 часов. Полученный реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50 мл), органическую фазу собирали, промывали водой (2×50 мл) и соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 330 мг маслянистого продукта желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 607,3$

Стадия 2: получение N-(2-(1-(2-(2-аминоэтокси)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

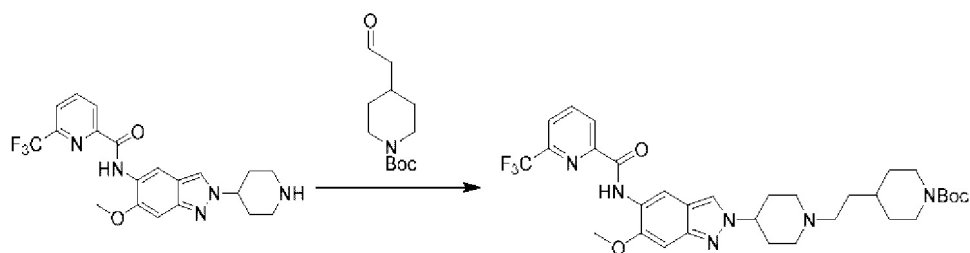


Смесь трет-бутил (2-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)этил)карбамата (140 мг, 0,231 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (3 мл, 1:1) перемешивали и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реагенты концентрировали при пониженном давлении с получением 270 мг неочищенного продукта в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 507,3$

Промежуточное соединение 42: N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-формиат

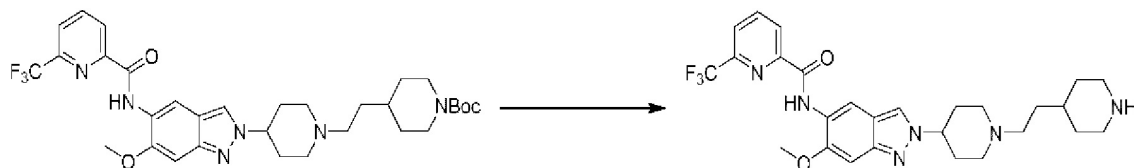


10 Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,518 г, 7,160 ммоль) к смеси N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (1,0 г 2,386 ммоль) и трет-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,813 г, 3,581 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения реакции в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли

15 этилацетатом (50 мл), промывали водой (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), и органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 700 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

20 ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 631,3$

Стадия 2: получение N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

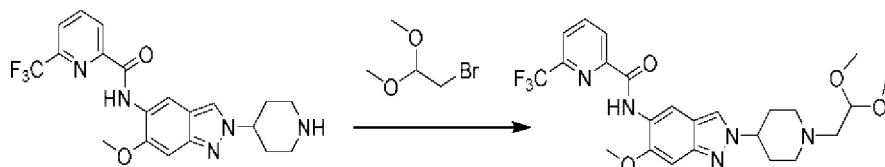


30 Смесь трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-формиата (700 мг, 1,11 ммоль) в соляной кислоте/этилацетате (1М, 20 мл) перемешивали и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реагенты концентрировали при пониженном давлении с получением 650 мг неочищенного целевого продукта - масла желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

35 ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 531,3$

Промежуточное соединение 43: N-(6-метокси-2-(1-(2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

Стадия 1: получение N-(2-(1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



45 Карбонат калия (1,235 г, 8,95 ммоль) и йодид калия (149 мг, 0,89 ммоль) добавляли к смеси N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (750 мг, 1,79 ммоль) и 2-бром-1,1-диметоксиэтана (46 мг, 0,3 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение

ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, добавляли воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на колонке с получением 500 мг целевого продукта в виде масла.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=508,1$

Стадия 2: получение N-(6-метокси-2-(1-(2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



Перемешивали смесь N-(2-(1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (500 мг, 0,99 ммоль) в соляной кислоте (4 мл)/диоксане (5 мл) и проводили реакцию в течение ночи при 50°C.

Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, добавляли воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на колонке с получением 300 мг целевого продукта в виде масла.

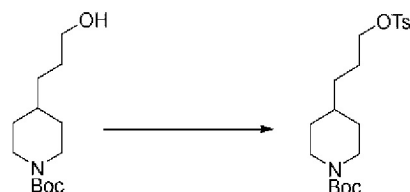
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=462,1$

Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 43:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 44		N-(6-(2-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-(1-(2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ES, m/z): $[M+H]^+=490,2$

Промежуточное соединение 45: N-(6-метокси-2-(1-(3-пиперидин-4-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

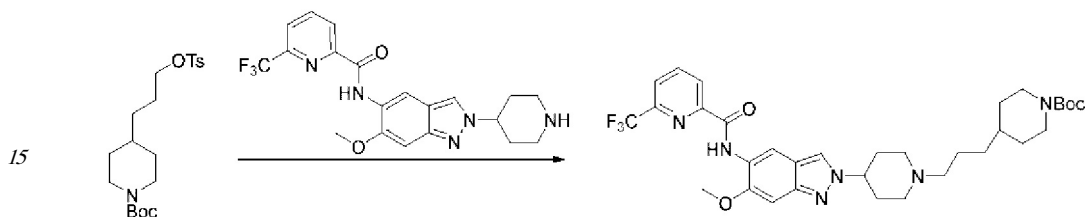
Стадия 1: трет-бутил 4-(3-(п-толуолсульфонилокси)пропил)пиперидин-1-формат



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-формиата (1,0 г, 4,1 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (2,1 г, 20,6 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (1,2 г, 6,1 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение ночи реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Органический слой собирали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,1 г целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 398,2$

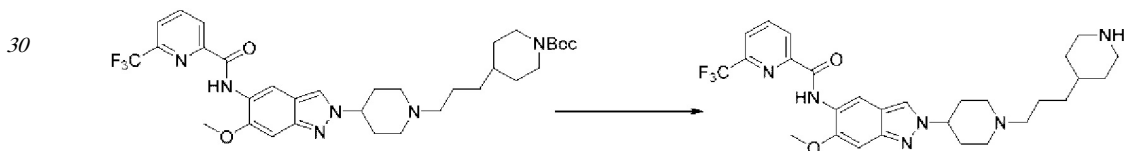
Стадия 2: трет-бутил 4-(3-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо))-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-формиат



Добавляли N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (1,2 г, 2,9 ммоль) и карбонат калия (2,0 г, 14,5 ммоль) к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(3-(п-толуолсульфонилокси)пропил)пиперидин-1-формиата (1,1 г, 2,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,2 г целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 645,3$

Стадия 3: N-(6-метокси-2-(1-(3-пиперидин-4-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

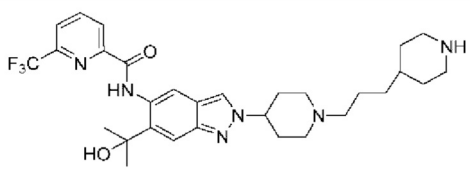
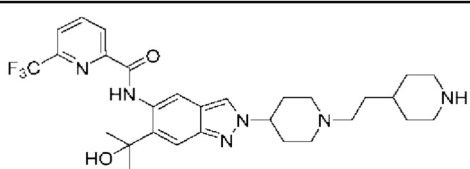
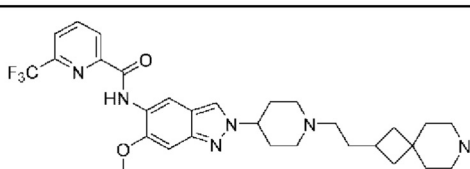
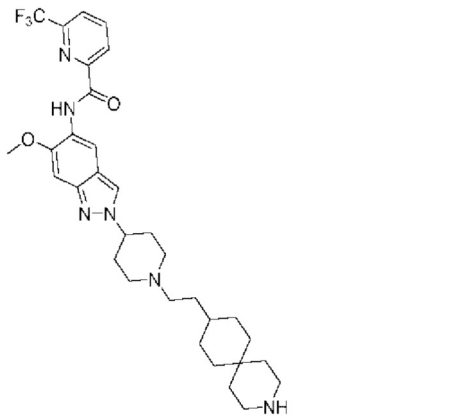


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(3-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо))-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-формиата (1,4 г, 2,1 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1 г неочищенного целевого продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 545,2$

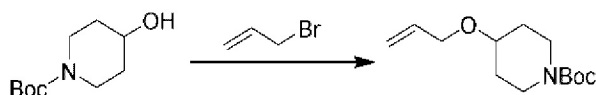
Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 45:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 46		N-(6-метокси-2-(1-(3-пипе- разин-1-ил)пропил)пипер- идин-4-ил)-2H-индазол-5- ил)-6-(трифторметил)пир- идинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 546,3
Промежуточное соединение 47		N-(2-(1-(2-(3-азаспиро[5,5] ундец-9-ил)этил)пиперид- ин-4-ил)-6-(2-гидроксипро- п-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пирид- инкарбоксамид	(ES, m/z): [M+H] ⁺ =627,2
Промежуточное соединение 48		N-(2-(1-(2-(7-азаспиро[3,5] нон-2-ил)этил)пипериди- н-4-ил)-6-(2-гидроксипро- п-2-ил)-2H-индазол-5-ил)- 6-(трифторметил)пириди	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 599,3

		нкарбоксаид	
5	Промежуточное соединение 49		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 573,2
10	Промежуточное соединение 50		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 559,3
15	Промежуточное соединение 51		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =571,2
20	Промежуточное соединение 52		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 599,1.

Промежуточное соединение 53: N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксаид

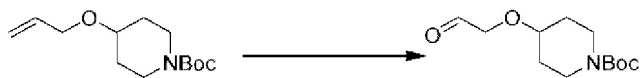
Стадия 1: трет-бутил 4-(аллилокси)пиперидин-1-карбоксилат



Гидрид натрия (60% смесь минерального масла, 360 мг, 12 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-гидрокси-пиперидин-1-формата (2,0 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C, а затем перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ен (1,44 г, 12 ммоль). После этого продолжавшегося в течение 4 ч перемешивания реакционной смеси, реакцию гасили водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на колонке с силикагелем с получением 2,2 г целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,02-5,81 (м, 1H), 5,23 (дддд, $J=42,1, 10,4, 3,1, 1,5$ Гц, 2H), 4,02 (дт, $J=5,5, 1,4$ Гц, 2H), 3,86-3,71 (м, 2H), 3,49 (дт, $J=12,0, 4,1$ Гц, 1H), 3,15-2,97 (м, 2H), 1,91-1,74 (м, 2H), 1,60-1,36 (м, 11H).

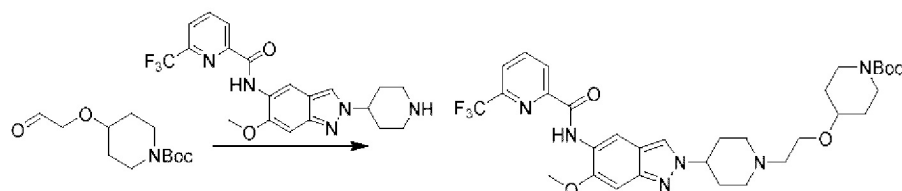
Стадия 2: трет-бутил 4-(2-оксоэтоксипиперидин-1-карбоксилат



В атмосфере озона трет-бутил 4-(аллилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 4,15 ммоль) в дихлорметане (30 мл) подвергали реакции при -78°C в течение 30 минут, и затем гасили диметилсульфидом (10 мл), концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 300 мг целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,74 (т, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 2,31-2,19 (м, 2H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 3: трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо))-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-карбоксилат

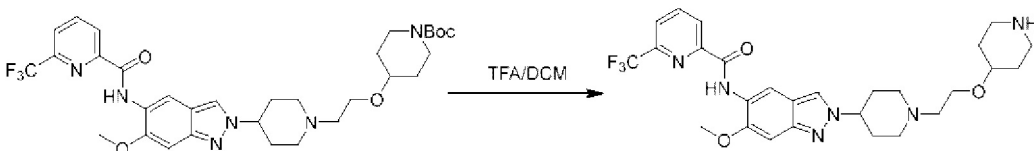


К перемешиваемому раствору N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид (200 мг, 0,477 ммоль) и трет-бутил 4-(2-оксоэтоксипиперидин-1-карбоксилата (174 мг, 0,716 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли натрия триацетоксиборогидрид (303 мг, 1,40 ммоль) и три капли уксусной кислоты, затем реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали водой (2×60 мл) и насыщенным солевым раствором (60 мл). Органическую фазу собирали и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на колонке с силикагелем с получением 260 мг целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=647,1$

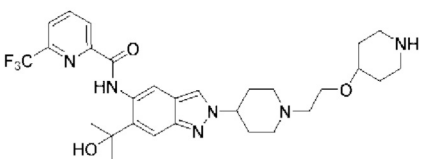
Стадия 4: N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



Реакционную смесь трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо))-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-формата (260 мг, 0,402 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (4 мл, 1:1) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг неочищенного целевого продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

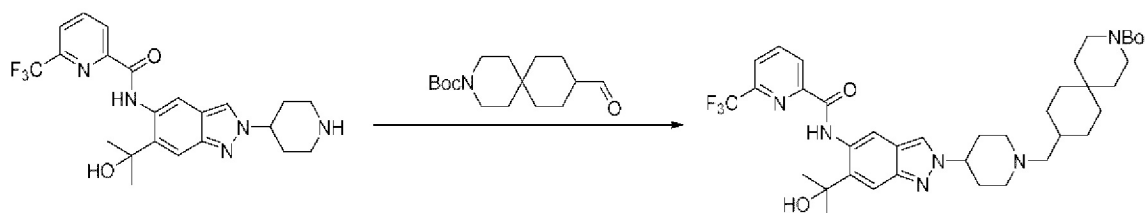
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=547,3$

Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 53:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 54		N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-(1-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 575,2$
		торметил)пиридинкарбоксамид	

Промежуточное соединение 55: N-(2-(1-((3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: трет-бутил 9-((4-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундец-3-карбоксилат



При комнатной температуре к смеси N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил) пиридинкарбоксамид (223 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутил 9-формил-3-азаспиро[5,5]ундец-3-карбоксилата (140 мг, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли натрия триацетилборогидрид (212 мг, 1 ммоль), и затем перемешивали и проводили реакцию в течение 2 часов. Раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органический слой собирали, концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 260 мг целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 713,1$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,37 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,37 (дд, $J=14,8, 7,0$ Гц, 2H), 8,16 (дд, $J=7,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,28 (с, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,08 (д, $J=10,9$ Гц, 7H), 1,70-1,44 (м, 12H), 1,39 (с, 11H), 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,07 (д, $J=9,7$ Гц, 4H).

Стадия 2: N-(2-(1-((3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



Растворяли трет-бутил 9-((4-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-5-(6-(трифторметил) пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (260 мг, 0,365 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали и проводили реакцию при 0°C в течение 2 ч. Медленно добавляли N,N-диизопропилэтиламин при 0-5°C до тех пор, пока pH реакционного раствора не стал >9, раствор концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре, и неочищенный продукт непосредственно использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=613,1

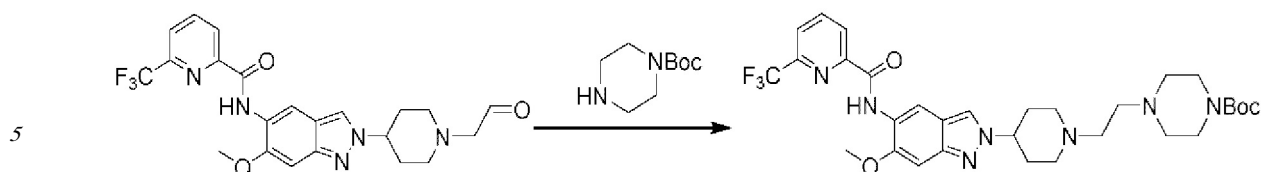
Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 55:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 56		N-(2-(1-(((7-азаспиро[3,5]нон-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 585,3
Промежуточное соединение 57		N-(2-(1-(((2-азаспиро[3,5]нон-7-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 557,3
Промежуточное соединение 58		N-(2-(1-(((3-азаспиро[5,5]ундецил-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 585,3
Промежуточное соединение 59		N-(2-(1-(((3-азаспиро[5,5]ундецил-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-трифторметокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 639,2

Промежуточное соединение 60: N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил) пиридинкарбоксамидо))-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-

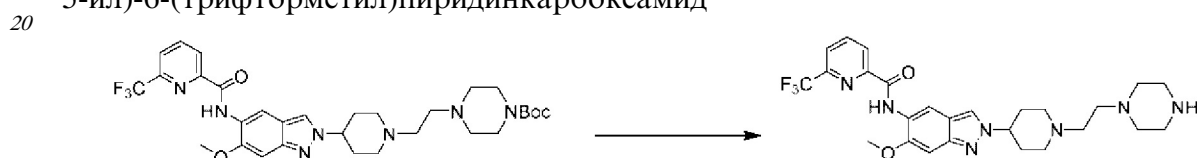
карбоксилата



Добавляли триэтоксикарбонгидрид натрия (110 мг, 0,521 ммоль) к смеси N-(6-метокси-2-(1-(2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил) пиридинкарбоксамида (80 мг, 0,174 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-формиата (32 мг, 0,174 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционный раствор перемешивали и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре, полученный реакционный раствор разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), и собирали органическую фазу. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 80 мг целевого продукта в виде масла желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=632,1

Стадия 2: N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



Смесь трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо))-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,127 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (2 мл, 1:1) перемешивали и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 120 мг неочищенного целевого продукта в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

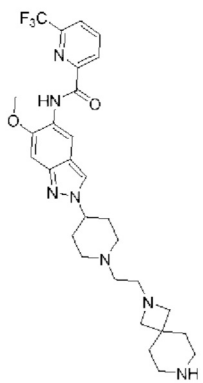
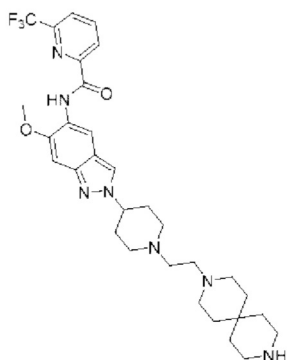
ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=532,3

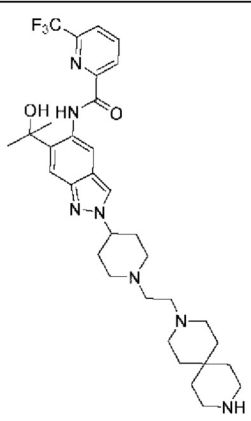
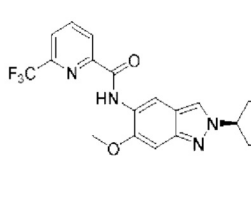
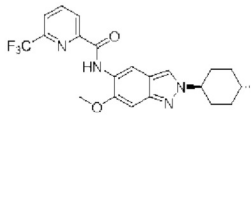
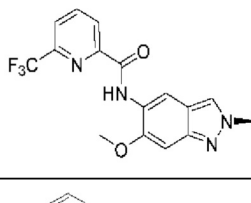
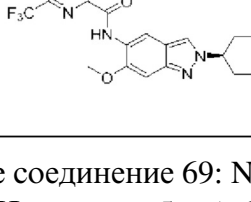
Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 60:

35

40

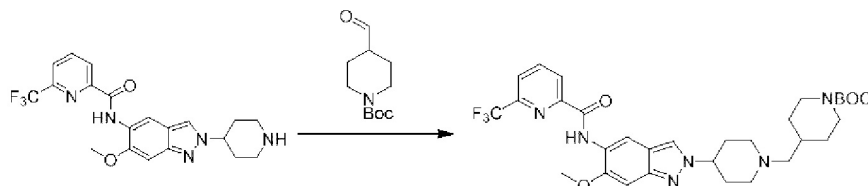
45

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 61		N-(2-(1-(2-(2,7-дiazаспиро[3,5]нон-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =572,3.
Промежуточное соединение 62		N-(2-(1-(2-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =600,3

5	Промежуточное соединение 63		N-(2-(1-(2-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =628,3
10				
15	Промежуточное соединение 64		N-(2-((1r,4r)-4-((3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)метил)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =585,6.
20	Промежуточное соединение 65		N-(2-((1r,4r)-4-(2-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)этил)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =599,3
25	Промежуточное соединение 67		N-(6-метокси-2-((1r,4r)-4-(пиперидин-1-илметил)циклогексил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =517,2.
30	Промежуточное соединение 68		N-(6-метокси-2-((1r,4r)-4-(2-(пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =531,3.

Промежуточное соединение 69: N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-формат



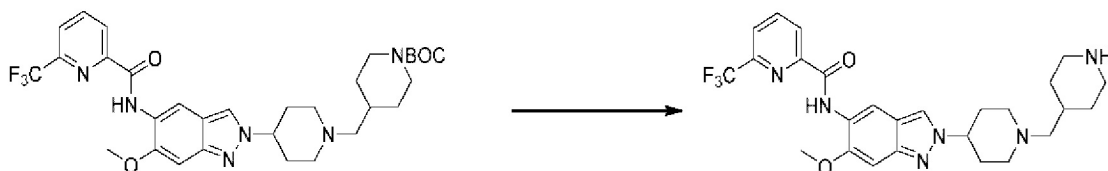
Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,518 г, 7,160 ммоль) к смеси N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид (1,0 г, 2,386 ммоль) и трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,763 г, 3,581 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения реакции в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли

этилацетатом (50 мл), промывали водой (2 × 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 550 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 617,3$

Стадия 2: получение

N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



Перемешивали смесь трет-бутил

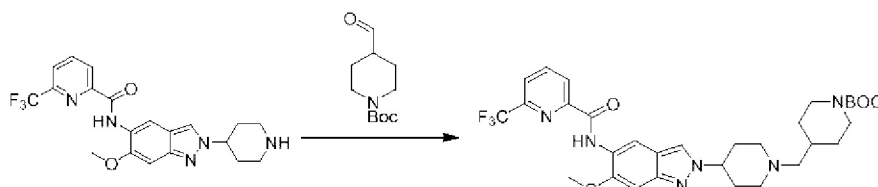
4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-формиата (573 мг, 1,11 ммоль) в соляной кислоте/этилацетате (1 М, 20 мл) и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реагенты концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг неочищенного целевого продукта в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 517,2$

Промежуточное соединение 70:

N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

Стадия 1: получение трет-бутил 4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-формиат

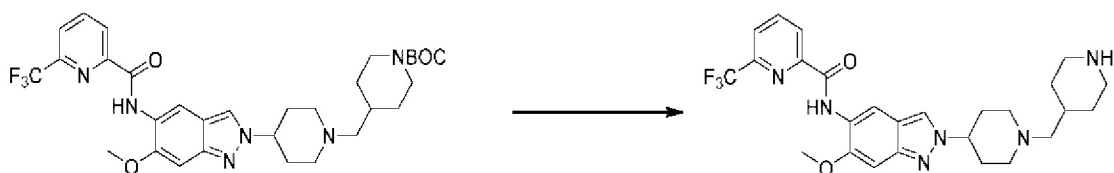


Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,518 г, 7,160 ммоль) к смеси N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (1,0 г 2,386 ммоль) и трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,763 г, 3,581 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционный раствор перемешивали для проведения реакции в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (2 × 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), и органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 550 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 617,3$

Стадия 2: получение

N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



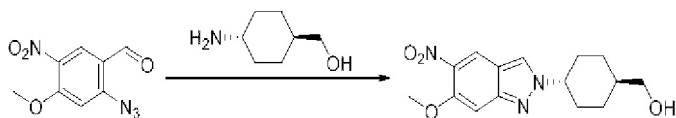
Перемешивали смесь трет-бутил

4-(2-(4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-формиата (573 мг, 1,11 ммоль) в соляной кислоте/этилацетате (1 М, 20 мл) и проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Реагенты концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг неочищенного целевого продукта в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 517,2$

Промежуточное соединение 71: N-(2-((1R,4R)-4-формилциютгексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

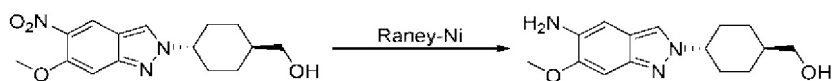
Стадия 1: получение ((1R,4R)-4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанола



Смесь 2-азидо-4-метокси-5-нитробензальдегида (1,33 г, 6 ммоль) и ((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метанола (774 мг, 6 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 100°C и перемешивали для прохождения реакции в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,5 г целевого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,60 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,54-4,40 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,29 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 4H), 1,47 (дтд, J=11,9, 6,0, 3,0 Гц, 1H), 1,22-1,04 (м, 2H).

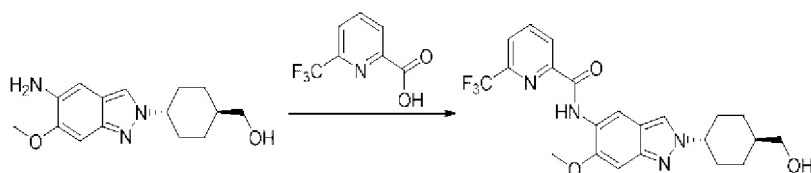
Стадия 2: ((1R,4R)-4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанол



Гидразингидрат (2 мл) и никель Ренея (150 мг) добавляли к раствору ((1R,4R)-4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанола (1,5 г, 5,0 ммоль) в этаноле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Отфильтрованное твердое вещество промывали этанолом (10 мл $\times$ 1). Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,4 г неочищенного продукта в виде геля коричневого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 276,3$

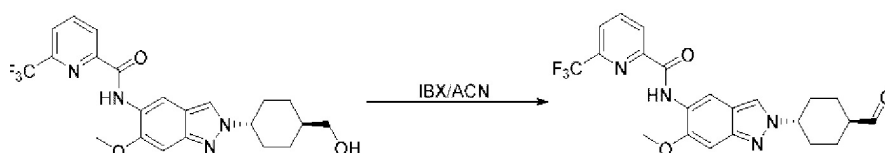
Стадия 3: N-(2-((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



К раствору ((1R,4R)-4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метанола (1,4 г, 5,07 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 6-(трифторметил) пиколиновую кислоту (0,97 г, 5,07 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,96 г, 15,21 ммоль) и HATU (2,5 г, 6,59 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом для сбора органического слоя. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,2 г целевого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 449,2$

Стадия 4: N-(2-((1R,4R)-4-формилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил) пиридинкарбоксамида



Добавляли 2-йодацетилбензойную кислоту (404 мг, 1,0 ммоль) к смеси N-(2-((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил) пиридинкарбоксамида (224 мг, 0,5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 180 мг целевого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета.

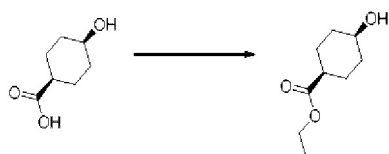
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 447,1$

Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 71:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 72		N-(2-((1r,4r)-4-формилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H] ⁺ =447,1. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,22 (дд, $J = 7,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,40 (ддд, $J = 11,7, 8,0, 3,9$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,43 (т, $J = 12,3$ Гц, 1H), 2,16 (дд, $J = 37,9, 10,4$ Гц, 4H), 1,99 – 1,90 (м, 2H), 1,46 (тт, $J = 13,1, 6,6$ Гц, 2H).
Промежуточное соединение 73		N-(6-метокси-2-((1r,4r)-4-(2-оксоэтил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =461,2

Промежуточные соединения 74: N-(2-((1r,4r)-4-формилциютгексанил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: этил (1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат



Серную кислоту (0,25 мл) добавляли к раствору (1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (10 г, 69,4 ммоль) в этаноле (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 11,6 г неочищенного целевого продукта.

Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: этил (1s,4s)-4-(толуолсульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилат

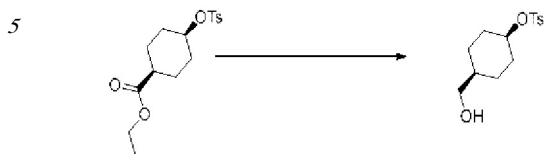


Добавляли п-толуолсульфонилхлорид (12 г, 62 ммоль), ТЕА (16 г, 156 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (61 мг, 0,5 ммоль) к смеси этил-(1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилата (9,0 г, 12 ммоль) в дихлорметане (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 11 г целевого соединения в виде твердого вещества

желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+NH_4]^+=344,2$.

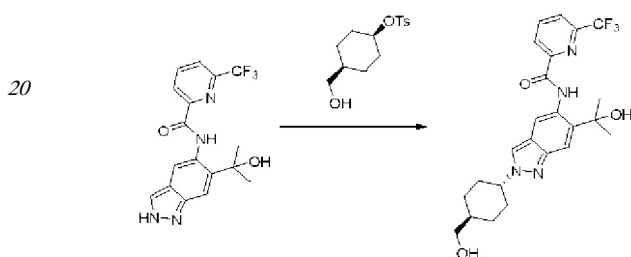
Стадия 3: (1s,4s)-4-(гидроксиметил)циклогексил-4-метилбензолсульфонат



При 0°C добавляли алюмогидрид лития (24 мл) к раствору этил (1s,4s)-4-(толуолсульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилата (5,0 г, 15,3 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Добавляли декагидрат сульфата натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 3,6 г целевого соединения в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+HN_4]^+=302,1$.

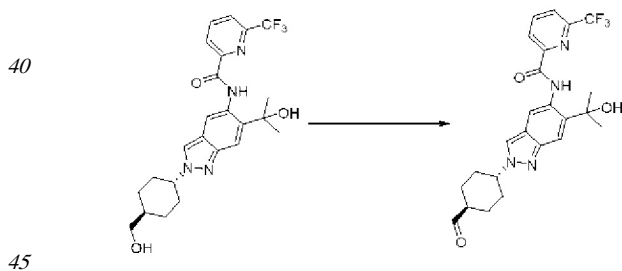
Стадия 4: N-(2-((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



К смеси N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (3,4 г, 9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли (1s,4s)-4-(гидроксиметил)циклогексил-4-метилбензолсульфонат (2,65 г, 9 ммоль) и карбонат цезия (8,8 г, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органический слой собирали, промывали водой (2 × 20 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 500 мг целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=477,1$

Стадия 5: N-(2-((1r,4r)-4-формилциклогексанил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



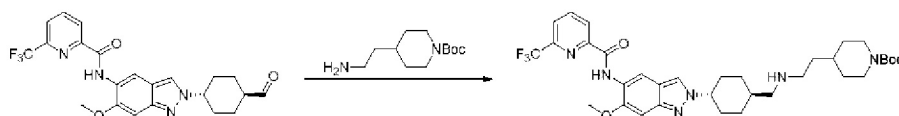
Реагент Десса-Мартина (213 мг, 0,50 ммоль) добавляли к смеси N-(2-(1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (200 мг, 0,42 ммоль) в 5 мл дихлорметана. После

перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 часов реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Органический слой собирали, промывали водой (2×2 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 50 мг целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 475,0$.

Промежуточное соединение 75: N-(6-метокси-2-((1R,4R)-4-((метил(2-(пиперидин-4-ил)этил)амино)метил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

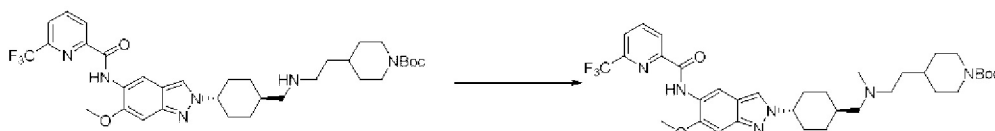
Стадия 1: трет-бутил 4-(2-((((1R,4R)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метил)амино)этил)пиперидин-1-формат



Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (424 мг, 2 ммоль) к смеси N-(2-((1R,4R)-4-формилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (180 мг, 0,4 ммоль) и бутил 4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-формата (91 мг, 0,4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), и затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), органический слой собирали, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 1), органический слой собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на хроматографической колонке с получением 170 мг целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 659,4$.

Стадия 2: трет-бутил 4-(2-((((1R,4R)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинформил)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат



При комнатной температуре триацетоксиборгидрид натрия (276 мг, 1,3 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил 4-(2-((((1R,4R)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метил)амино)этил)пиперидин-1-формата (170 мг, 0,26 ммоль) и формальдегида (37 мас. % водный раствор, 162 мг, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), и реакционную смесь перемешивали для прохождения реакции в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), органический слой собирали, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 135 мг целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 673,4$.

Стадия 3: N-(6-метокси-2-((1R,4R)-4-((метил(2-(пиперидин-4-ил)этил)амино)метил)

циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



При комнатной температуре к смеси трет-бутил 4-(2-(((1R,4R)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинформил)-2H-индазол-2-ил) циклогексил)метил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (135 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трихлоруксусную кислоту (4 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 130 мг неочищенного продукта в виде геля коричневого цвета. Неочищенный продукт можно использовать непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 573,4$.

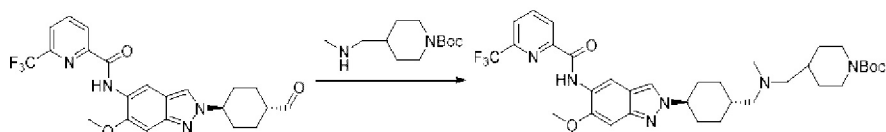
Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 75:

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 76		N-(6-метокси-2-((1R,4R)-4-((метил(2-(пиперидин-4-ил)этил)амино)метил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 573,3$
Промежуточное соединение 77		N-(6-метокси-2-((1R,4R)-4-((метил(3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)амино)метил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 613,3$

		-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	
5	Промежуточное соединение 78		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =601,3.
10	Промежуточное соединение 79		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =587,6.
15	Промежуточное соединение 80		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =641,5.
20	Промежуточное соединение 81		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =545,2
25	Промежуточное соединение 82		(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =601,2.

Промежуточное соединение 83: N-(6-метокси-2-((1r,4r)-4-((метил(пиперидин-4-ил)метил)амино)метил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: трет-бутил 4-((((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-формиат

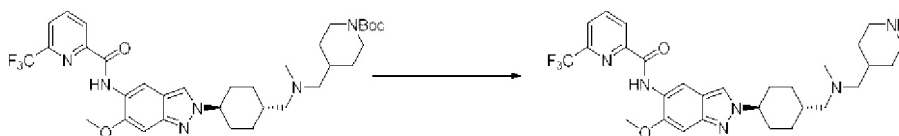


Смесь N-(2-((1r,4r)-4-формилциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил 4-((метиламино)метил)пиперидин-1-формиата (51 мг, 0,22 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия

(142 мг, 0,67 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл), органический слой собирали, промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 120 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=659,4.

Стадия 2: N-(6-метокси-2-((1r,4r)-4-((метил(пиперидин-4-илметил)амино)метил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

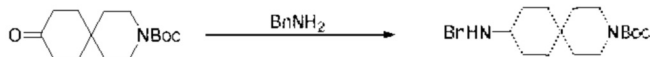


К смеси трет-бутил 4-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-формата (120 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трихлоруксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 200 мг неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=559,2.

Промежуточное соединение 84: трет-бутил 9-амино-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат

Стадия 1: трет-бутил 9-(бензиламино)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Смесь трет-бутил 9-оксо-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (267 мг, 1,0 ммоль), бензиламина (321 мг, 3,0 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (2,10 г, 10,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органический слой собирали и промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 310 мг целевого соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=359,2

Стадия 2: трет-бутил 9-амино-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Гидроксид палладия/уголь (303 мг) добавляли к смеси трет-бутил 9-(бензиламино)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (310 мг, 0,86 ммоль) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через диатомитовый слой, и фильтрат концентрировали с получением 200 мг целевого неочищенного продукта в виде бесцветного масла. Неочищенную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

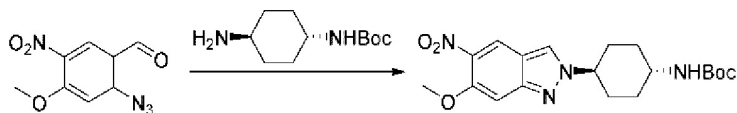
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=269,3$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,49 (с, 1H), 3,35 (д, $J=3,3$ Гц, 4H), 3,15 (с, 1H), 1,97 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,83-1,65 (м, 5H), 1,45 (с, 9H), 1,36-1,12 (м, 6H).

Промежуточное соединение 85:

N-(6-метокси-2-((1r,4r)-4-(метил(3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)амино)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

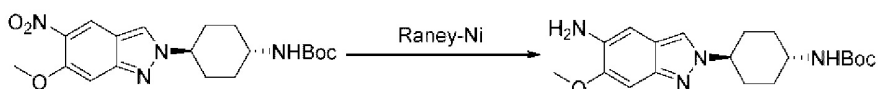
Стадия 1: трет-бутил ((1r,4r)-4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)циклогексил) карбамат



Добавляли трет-бутил ((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамат (1,03 г, 4,8 ммоль) к раствору 2-азидо-4-метокси-5-нитробензальдегида (1,07 г, 4,8 ммоль) в толуоле (50 мл), и смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,5 г целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=391,2$.

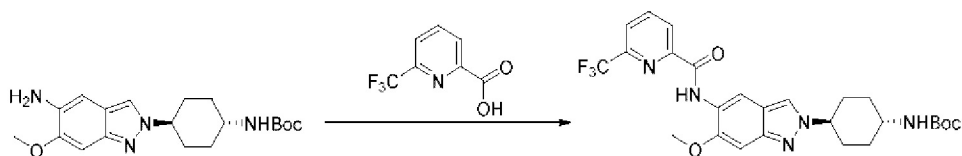
Стадия 2: трет-бутил ((1r,4r)-4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил) карбамат



К смеси трет-бутил ((1r,4r)-4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)циклогексил) карбамата (1,5 г, 3,85 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли гидрат гидразина (85%, 1,5 мл) и никель Ренея (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,15 г неочищенного целевого продукта в виде геля желтого цвета, который можно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=361,2$.

Стадия 3: трет-бутил ((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)карбамат

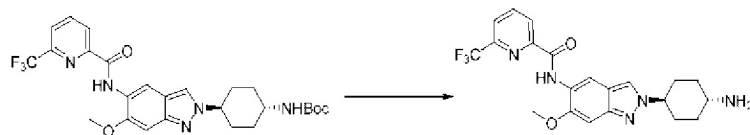


К смеси трет-бутил ((1r,4r)-4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил) карбамата (1,15 г, 3,19 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 6-(трифторметил)пиколиновую кислоту (609 мг, 3,19 ммоль), HATU (1,5 г, 4,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,2 г, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои собирали и промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,3 г неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 534,3$.

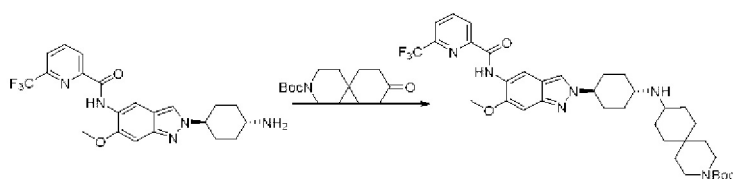
Стадия 4: N-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



Смесь трет-бутил (((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)карбамата (400 мг, 0,75 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (8 мл, 1:3) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 430 мг неочищенного целевого продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей реакции.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 434,2$.

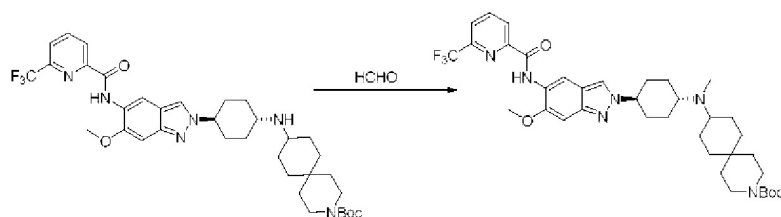
Стадия 5: трет-бутил 9-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)амино)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Смесь N-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (430 мг, неочищенный), трет-бутил 9-оксо-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (210 мг, 0,79 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (835 мг, 3,93 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 400 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 685,4$

Стадия 6: трет-бутил 9-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат

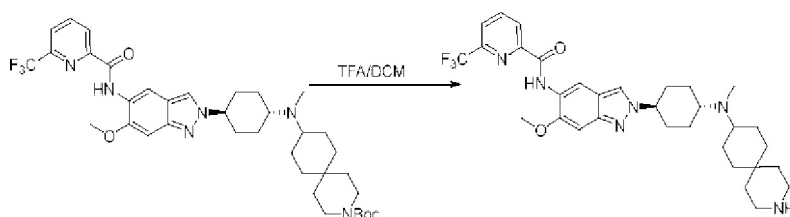


Смесь трет-бутил 9-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-

-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)амино)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (400 мг, 0,58 ммоль), формальдегида (0,5 мл) и триацетоксиборогидрида натрия (615 мг, 2,9 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 300 мг целевого продукта в виде масла желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 699,3$.

Стадия 7: N-(6-метокси-2-(((1r,4r)-4-(метил(3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)амино)циклогексил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



Смесь трет-бутил 9-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)(метил)амино)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (300 мг, 0,43 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (6 мл, 1:2) перемешивали и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 330 мг неочищенного целевого продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 599,4$.

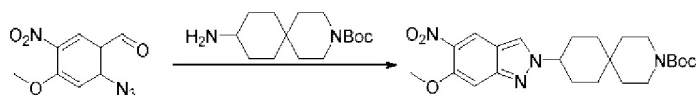
Следующие промежуточные соединения были получены с учетом получения промежуточного соединения 85.

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 86		N-(2-(((1r,4r)-4-(этил(3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)амино)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 613,4$

Промежуточное соединение 87:

N-(6-метокси-2-(3-(пиперидин-4-илметил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

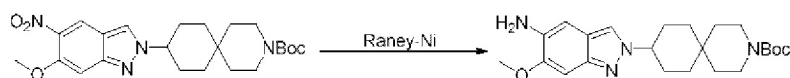
Стадия 1: трет-бутил 9-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Добавляли трет-бутил 9-амино-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (498 мг, 1,85 ммоль) к раствору 2-азидо-4-метокси-5-нитробензальдегида (416 мг, 1,85 ммоль) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали для проведения реакции в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 600 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=445,2.

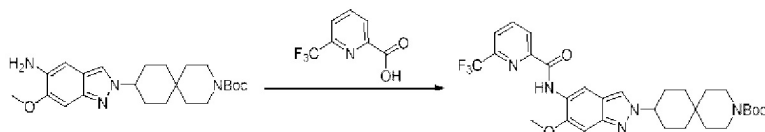
Стадия 2: трет-бутил 9-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



К смеси трет-бутил 9-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (600 мг, 1,35 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли никель Ренея (60 мг) и гидрат гидразина (85%, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 450 мг неочищенного целевого продукта в виде геля желтого цвета. Неочищенный продукт можно использовать для следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=415,2.

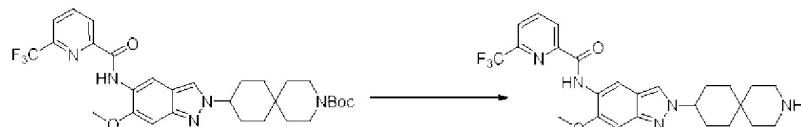
Стадия 3: трет-бутил 9-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2H-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



К смеси трет-бутил 9-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (450 мг, 1,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 6-(трифторметил)пиколиновую кислоту (208 мг, 1,09 ммоль), НАТУ (538 мг, 1,42 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (554 мг, 4,26 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органический слой собирали и промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали хроматографией с получением 600 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=588,2.

Стадия 4: N-(6-метокси-2-(3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида

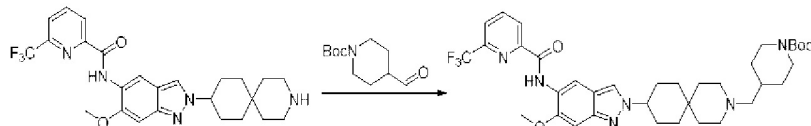


Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к смеси трет-бутил 9-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2H-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (200 мг, 0,34 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали при

пониженном давлении с получением 270 мг требуемого целевого неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 488,3$.

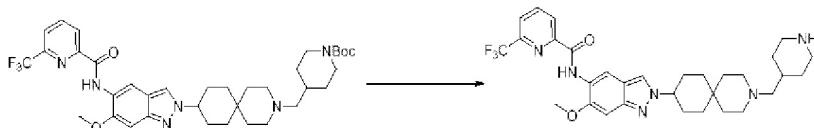
Стадия 5: трет-бутил 4-((9-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



Реакционную смесь N-(6-метокси-2-(3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид (270 мг, неочищенный), трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,61 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (643 мг, 3,05 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали и проводили реакцию в течение ночи при 60°C. Реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл), и органический слой собирали, промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 130 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 685,6$.

Стадия 6: N-(6-метокси-2-(3-(пиперидин-4-илметил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

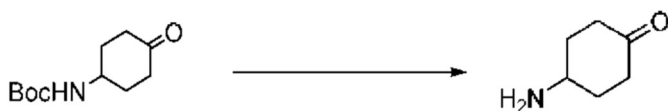


Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил 4-((9-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2Н-индазол-2-ил)-3-азаспиро[5,5]ундец-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 220 мг неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета, и неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 585,3$.

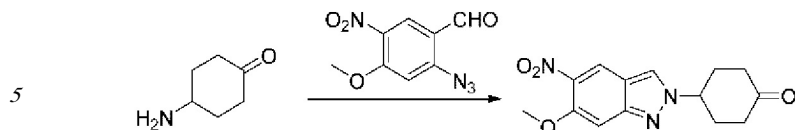
Промежуточное соединение 88: трет-бутил 9-(4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат

Стадия 1: 4-аминоциклогексил-1-он



Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил (4-оксоциклогексил)карбамата (2,13 г, 10 ммоль) в дихлорметане (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,1 г неочищенного целевого продукта, который можно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки.

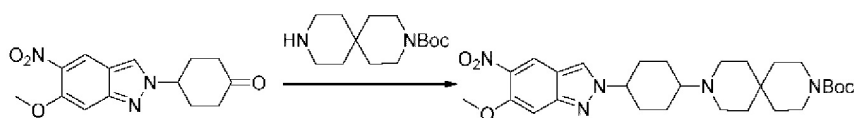
Стадия 2: 4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)циклогексил-1-он



Добавляли 2-азидо-4-метокси-5-нитробензальдегид (2,22 г, 10 ммоль) к реакционной смеси 4-аминоциклогексил-1-она (неочищенный, 2,1 г) в толуоле (50 мл), и реакционную смесь нагревали до 100°C, перемешивали для прохождения реакции в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 1,5 г целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

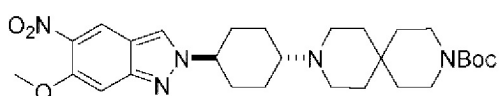
ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=290,1

15 Стадия 3: трет-бутил 9-(4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



20 Реакционную смесь 4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)циклогексил-1-она (500 мг, 1,73 ммоль), трет-бутил 3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (484 мг, 1,90 ммоль), триацетоксиборогидрида натрия (4,00 г, 18,95 ммоль) и уксусной кислоты (12 мг, 0,19 ммоль) в дихлорэтано (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением целевых продуктов P1: 150 мг и P2: 160 мг в виде твердых веществ светло-желтого цвета.

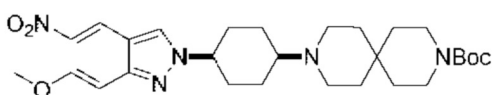
30 P1: трет-бутил 9-((1r,4r)-4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



P1

ЖХ-МС-P1: (ESI, m/z): [M+H]⁺=528,3.

P2: трет-бутил 9-((1s,4s)-4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



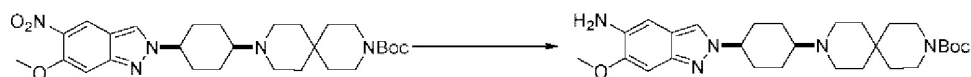
P2

45 ЖХ-МС-P2: (ESI, m/z): [M+H]⁺=528,3.

Промежуточное соединение 89: N-(2-((1s,4s)-4-(3,9-диазаспиро[5,5]ундецил-3-ил)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: трет-бутил 9-((1s,4s)-4-(5-амино-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)

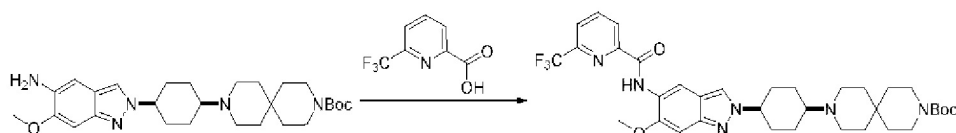
-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Добавляли палладий/уголь (100 мг) к раствору трет-бутил 9-(4-(6-метокси-5-нитро-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (P2, 160 мг, 0,30 ммоль) в метаноле (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через диатомит, и фильтрат концентрировали с получением 140 мг неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Неочищенную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 498,3$.

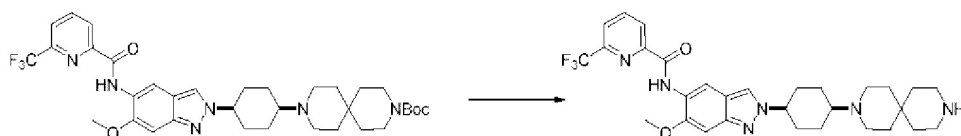
Стадия 2: трет-бутил 9-((1s,4s)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил 9-((1s,4s)-4-(5-амино-6-метокси-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (140 мг, 0,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3мл) добавляли 6-(трифторметил)пиколиновую кислоту (58 мг, 0,30 ммоль), HATU (149 мг, 0,39 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (117 мг, 0,90 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои собирали и промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали на хроматографической колонке с получением 90 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 671,3$.

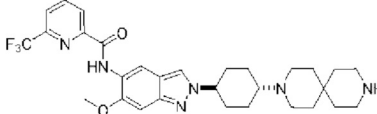
Стадия 3: N-(2-((1s,4s)-4-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору трет-бутил 9-((1s,4s)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2Н-индазол-2-ил)циклогексил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилата (90 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением 120 мг неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

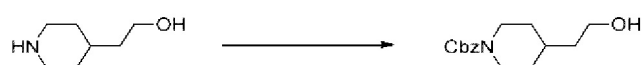
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 571,3$

Следующие промежуточные вещества были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 89.

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 90		N-(2-((1r,4r)-4-(3,9-дизаспиро[5,5]ундец-3-ил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): [M+H] ⁺ =571,2.
		л)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	

Промежуточное соединение 91: N-(6-метокси-2-((1r,4r)-4-((2-(пиперидин-4-ил)этокси)метил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

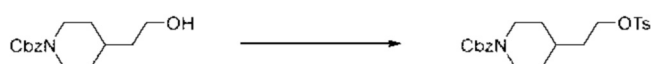
Стадия 1: бензил 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



Бензилкарбонилхлорид (5,06 г, 29,8 ммоль) добавляли к смеси 2-(пиперидин-4-ил)этил-1-ола (3,2 г, 24,8 ммоль) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (30 мл) и воды (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 6,0 г целевого продукта в виде масла желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=264,3.

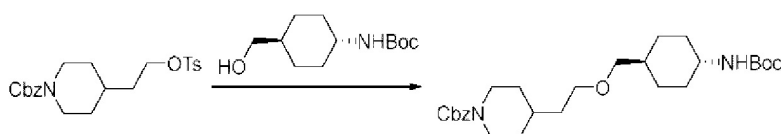
Стадия 2: бензил 4-(2-(толуолсульфонилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь бензил 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (6,0 г, 22,8 ммоль), п-толуолсульфонилхлорида (5,23 г, 27,4 ммоль), триэтиламина (6,9 г, 68,4 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,278 г, 2,28 ммоль) в дихлорметане (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Органические слои собирали и промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 8,0 г целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85-7,75 (м, 2H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43-7,24 (м, 5H), 5,05 (с, 2H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,92 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,55-1,38 (м, 5H), 1,01-0,85 (м, 2H).

Стадия 3: бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат

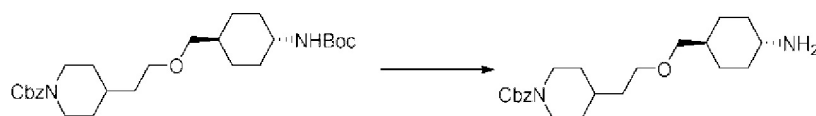


При 0°C гидрид натрия (60%, 210 мг) добавляли к раствору трет-бутил ((1r,4r)-4-

(гидроксиметил)циклогексил)карбамата (1,0 г, 4,37 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, добавляли бензил 4-(2-(толуолсульфонилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 4,80 ммоль), реакционную смесь нагревали до 60°C, кипятили с обратным холодильником на протяжении ночи. Медленно добавляли воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл * 3), собирали органический слой, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), концентрировали при пониженном давлении, и очищали концентрат колоночной хроматографией с получением 1,2 г целевого продукт в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 475,3$.

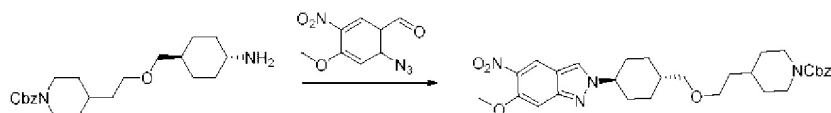
Стадия 4: бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



Трифторуксусную кислоту (20 мл) добавляли к раствору бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 2,95 ммоль) в дихлорметане (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1,4 г неочищенного целевого продукта. Его можно использовать для следующего этапа без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 375,3$.

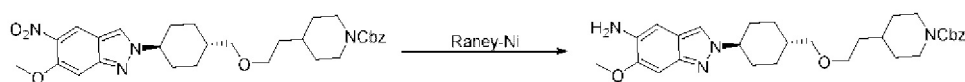
Стадия 5: бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



Добавляли бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 2,95 ммоль) к раствору 2-азидо-4-метокси-5-нитробензальдегида (661 мг, 2,95 ммоль) в толуоле (50 мл), реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 0,9 г целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 551,2$.

Стадия 6: бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат

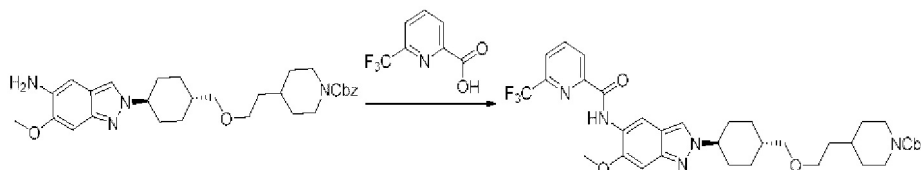


К смеси бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (570,10 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли никель Ренея (100 мг) и гидрат гидразина (85%, 1 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг неочищенного целевого продукта в виде геля желтого цвета. Неочищенный продукт можно использовать для

следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 521,4$.

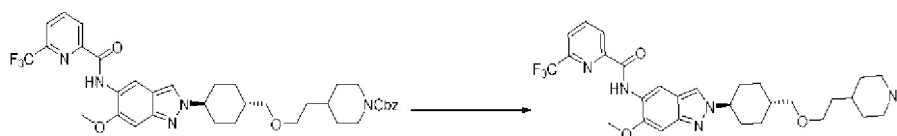
Стадия 7: бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-(5-амино-6-метокси-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 0,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 6-(трифторметил)пиколиновую кислоту (184 мг, 0,96 ммоль), НАТУ (474 мг, 1,25 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (372 мг, 2,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои собирали и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 700 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета, ^1H -ЯМР показал, что целевой продукт содержал N,N-диметилформамид.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 694,2$.

Стадия 8: N-(6-метокси-2-(((1r,4r)-4-((2-(пиперидин-4-ил)этокси)метил)циклогексил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

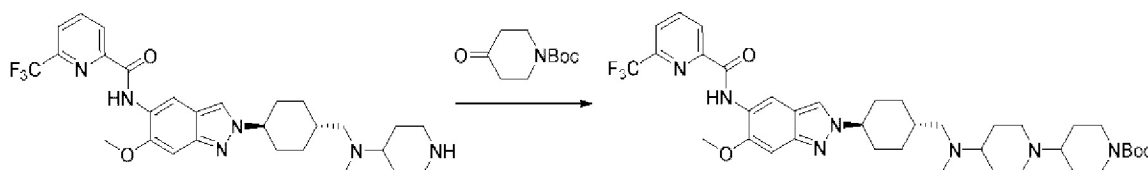


Добавляли палладий/углерод (10%, 70 мг) к смеси бензил 4-(2-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 0,96 ммоль) в этилацетате (20 мл), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода, фильтровали, твердое вещество промывали этилацетатом (20 мл), и органический слой собирали, концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг неочищенного целевого продукта. Неочищенный продукт можно использовать для следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 560,3$.

Промежуточное соединение 92: N-(2-(((1r,4r)-4-([1,4'-бипиперидин]-4-ил(метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: трет-бутил 4-(2-(((1r,4r)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)циклогексил)метил)(метил)амино)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

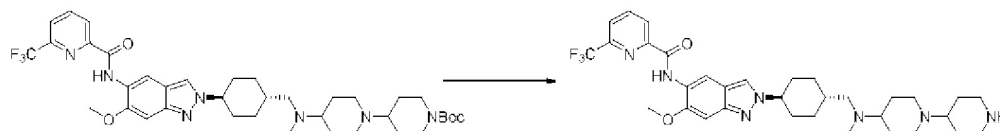


Растворяли N-(6-метокси-2-((1*r*,4*r*)-4-((метил(пиперидин-4-ил)амино)метил)циклогексил)-2*H*-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид (280 мг, 0,40 ммоль) и трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (88 мг, 0,44 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (20 мл), повышали температуру до 70°C, добавляли три капли уксусной кислоты, делили триацетоксиборогидрид натрия (844 мг, 4,0 ммоль) на пять частей, добавляли по одной части к реакционному раствору каждый 1 час и перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл), и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 70 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, *m/z*): [M+H]⁺=728,4.

Стадия 2:

N-(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4'-бипиперидин]-4-ил(метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2*H*-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



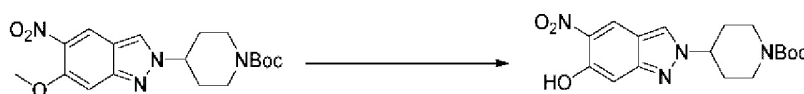
Растворяли трет-бутил 4-(((1*r*,4*r*)-4-(6-метокси-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2*H*-индазол-2-ил)циклогексил)метил(метил)амино)-[1,4'-биперидин]-1'-карбоксилат (70 мг, 0,096 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета, которое без очистки непосредственно использовали для следующей реакции.

ЖХ-МС: (ESI, *m/z*): [M+H]⁺=628,3.

Промежуточное соединение 93:

N-(2-(1-((3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(дифторметокси)-2*H*-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

Стадия 1: трет-бутил 4-(6-гидрокси-5-нитро-2*H*-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

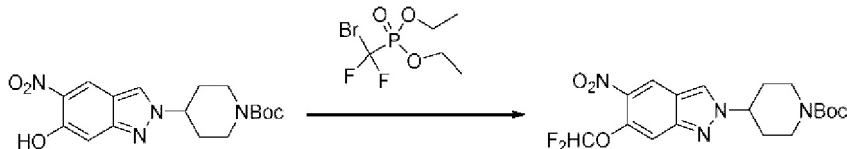


Растворяли трет-бутил 4-(6-метокси-5-нитро-2*H*-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5,0 г, 13,29 ммоль) в водном растворе бромистого водорода (48%, 60 мл), нагревали до 110°C, перемешивали в течение 48 часов, довели значение pH реакционного раствора до значения 9-10 с помощью водного раствора гидроксида натрия и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,73 г, 13,29 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (324 мг, 2,65 ммоль), перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, экстрагировали этил ацетатом (3 × 100 мл), органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией с получением 530 мг целевого соединения в виде твердого вещества оранжево-красного цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=363,1$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,47 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,68 (тт, $J=11,4,4,0$ Гц, 1H), 4,18-3,98 (м, 2H), 2,94 (м, 2H), 2,10 (д, $J=10,1$ Гц, 2H), 1,92 (кд, $J=12,3,4,3$ Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил 4-(6-(дифторметокси)-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

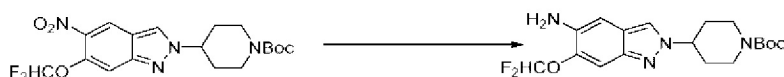


Гидроксид натрия (1,17 г, 29,2 ммоль) растворяли в воде (10 мл) и ацетонитриле (10 мл), охлаждали до -20°C , добавляли трет-бутил 4-(6-гидрокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (530 мг, 1,46 ммоль), медленно добавляли диэтил (бромдифторметил)фосфонат (782 мг, 2,92 ммоль), перемешивали при -20°C в течение 3 ч, экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (90 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и очищали неочищенным продуктом с получением 420 мг целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M-55]^+=357,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,84 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,31 (т, $J=73,2$ Гц, 1H), 4,89-4,75 (м, 1H), 4,11 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,97 (с, 2H), 2,13 (д, $J=10,5$ Гц, 2H), 2,02-1,89 (м, 3H), 1,44 (с, 9H).

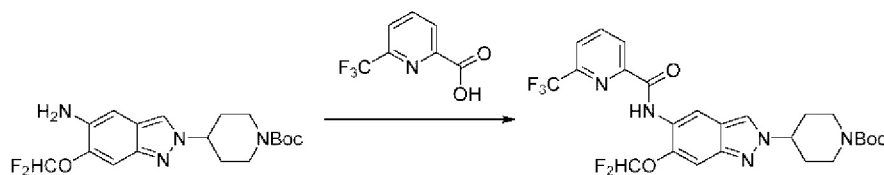
Стадия 3: трет-бутил 4-(5-амино-6-(дифторметокси)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К этанолу (20 мл) при перемешивании добавляли трет-бутил 4-(6-(дифторметокси)-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (420 мг, 1,02 ммоль), никель Ренея (0,5 мл) и гидрат гидразина (0,5 мл), перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, фильтровали, и осадок на фильтре дважды промывали этанолом ($5 \text{ мл} \times 2$), концентрировали при пониженном давлении с получением 380 мг целевого соединения, которое может быть непосредственно использовано в следующей реакции без очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=383,1$

Стадия 4: трет-бутил 4-(6-(дифторметокси)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



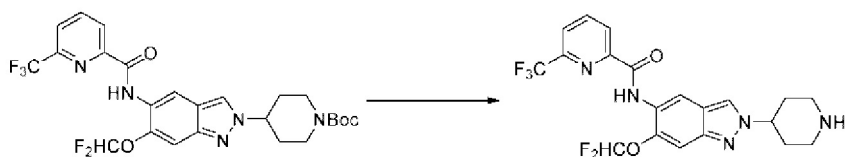
Растворяли трет-бутил 4-(5-амино-6-(дифторметокси)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (380 мг, 0,99 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли 6-(трифторметил)пиколиновую кислоту (229 мг, 1,2 ммоль), HATU (494 мг, 1,3 ммоль) и

N,N-диизопропилэтиламин (387 мг, 3,0 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду (20 мл), фильтровали, осадок на фильтре дважды промывали водой (10 мл × 2) с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 400 мг

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M-55]⁺=556,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (дд, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,39 (ддд, J=11,7, 8,0, 3,8 Гц, 1H), 3,97 (д, J=14,3 Гц, 5H), 3,04 (с, 1H), 2,76 (д, J=6,1 Гц, 4H), 2,17 (д, J=10,1 Гц, 2H), 2,00 (д, J=8,7 Гц, 4H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,73 (с, 1H), 1,39 (д, J=15,8 Гц, 11H), 1,21 (дт, J=14,3, 9,8 Гц, 2H).

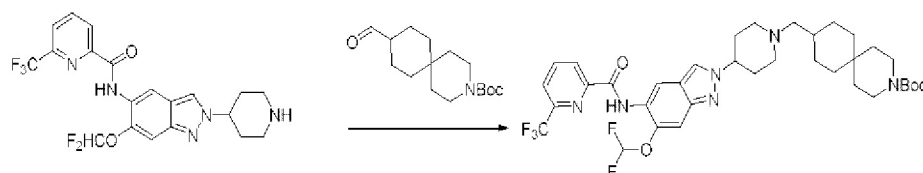
Стадия 5: N-(6-(дифторметокси)-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



Растворяли трет-бутил 4-(6-(дифторметокси)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,36 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением 220 мг неочищенного целевого продукта, который непосредственно использовали для следующей реакции без очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=456,1.

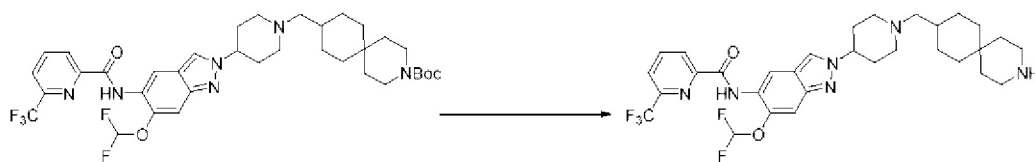
Стадия 6: трет-бутил 9-((4-(6-(дифторметокси)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Растворяли N-(6-(дифторметокси)-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид (220 мг) и трет-бутил 9-формил-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (109 мг, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), перемешивали при комнатной температуре, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (371 мг, 1,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 100 мг целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H]⁺=721,7.

Стадия 7: N-(2-(1-((3-азаспиро[5,5]ундецил-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(дифторметокси)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

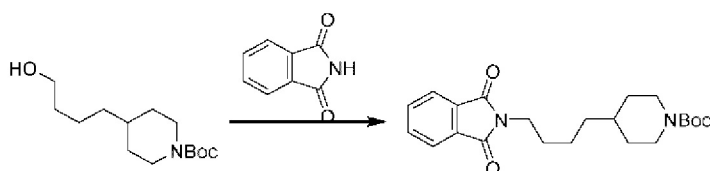


Растворяли трет-бутил 9-((4-(6-(дифторметокси)-5-(6-(трифторметил) пиридинкарбоксамидо)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (100 мг, 0,138 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением 120 мг целевого неочищенного продукта, который непосредственно без очистки использовали для следующей реакции.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 621,2$.

Промежуточное соединение 94: трет-бутил 4-(4-аминобутил)пиперидин-1-карбоксилат

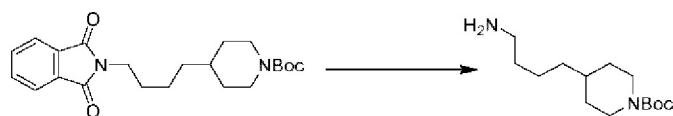
Стадия 1: трет-бутил 4-(4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутил)пиперидин-1-карбоксилат



Растворяли трет-бутил 4-(4-гидроксибутил)пиперидин-1-карбоксилат (1,2 г, 4,73 ммоль), фталимид (0,82 г, 5,52 ммоль) и трифенилфосфин (1,45 г, 5,52 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (25 мл), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре под защитой азота в течение 10 минут, а затем охлаждали до 0°C, к реакционному раствору медленно по каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,87 мл, 5,52 ммоль) при 0°C, баню со льдом удаляли, перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов, растворитель удаляли концентрированием при пониженном давлении, и концентрат очищали колоночной хроматографией (20% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1,5 г целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M-99]^+ = 387,2$.

Стадия 2: трет-бутил 4-(4-аминобутил)пиперидин-1-карбоксилат

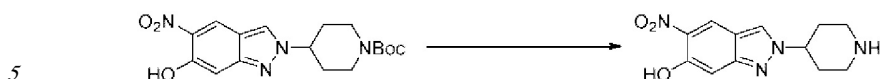


Добавляли трет-бутил 4-(4-гидроксибутил)пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,88 ммоль) и гидрат гидразина (5 мл) к этанолу (20 мл), нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, осадок на фильтре дважды промывали этанолом (5 мл × 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,0 г целевого соединения в виде бесцветного масла, которое можно было непосредственно использовать в следующей реакции без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,95 (т, $J=27,6$ Гц, 2H), 2,64 (с, 2H), 2,57-2,52 (м, 2H), 1,60 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,48-1,21 (м, 14H), 1,17 (дд, $J=13,9, 6,3$ Гц, 2H), 0,92 (ад, $J=12,5, 4,2$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 95: N-(2-(1-((3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-

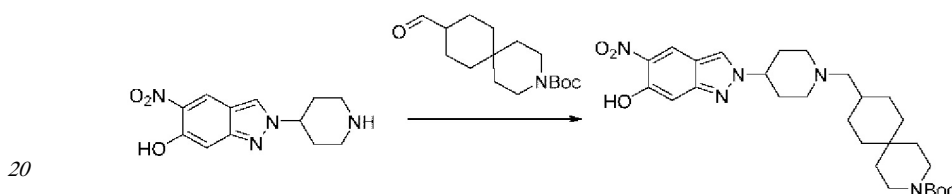
4-ил)-6-(2-метоксиэтокси)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид
 Стадия 1: 5-нитро-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-6-ол



Растворили трет-бутил 4-(6-гидрокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, неочищенный продукт) в 4 М соляной кислоте-1,4-диоксане (20 мл), перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и концентрировали непосредственно при пониженном давлении с получением 800 мг неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Неочищенный продукт непосредственно использовали для следующей реакции без очистки.

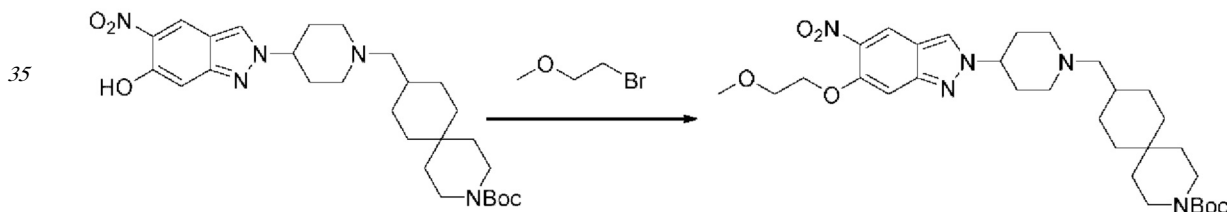
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 263,1$.

Стадия 2: трет-бутил 9-((4-(6-гидрокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Растворили 5-нитро-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-6-ол (500 мг) и трет-бутил 9-формил-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (536 мг, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), перемешивали при комнатной температуре, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,2 г, 5,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 440 мг целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 528,2$.

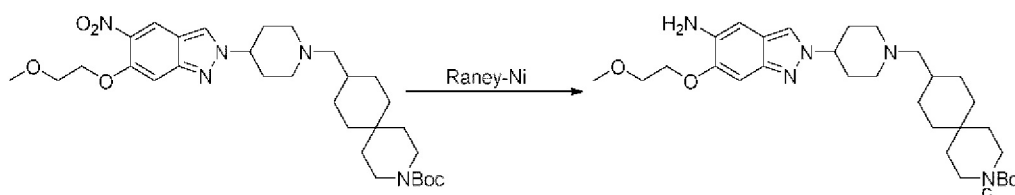
Стадия 3: трет-бутил 9-((4-(6-(2-метоксиэтокси)-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Растворили трет-бутил 9-((4-(6-гидрокси-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (440 мг, 0,8 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (1,15 г, 8,0 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли безводный карбонат калия (331 мг, 2,4 ммоль) и нагревали до 80°C, перемешивали в течение 2 часов, добавляли воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 110 мг целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=586,5$.

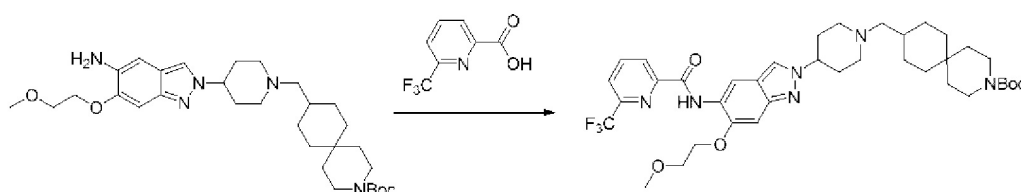
Стадия 4: трет-бутил 9-((4-(5-амино-6-(2-метоксиэтоксид)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат



Добавляли трет-бутил 9-((4-(6-(2-метоксиэтоксид)-5-нитро-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (110 мг, 0,18 ммоль) к этанолу (10 мл), добавляли при перемешивании никель Ренея (0,5 мл) и гидрат гидразина (0,5 мл), перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, фильтровали, и осадок на фильтре дважды промывали этанолом (5 мл×2) и концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета, которое можно непосредственно использовать в следующей реакции без очистки.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=556,5$.

Стадия 5: трет-бутил 9-((4-(6-(2-метоксиэтоксид))-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат

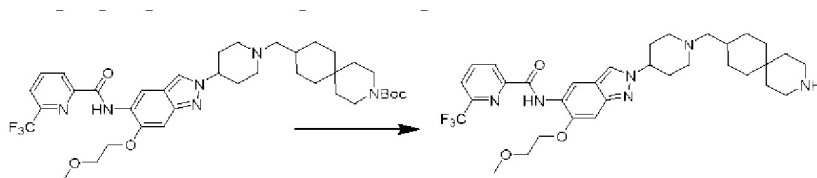


Растворили трет-бутил 9-((4-(5-амино-6-(2-метоксиэтоксид)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (100 мг, 0,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли 6-(трифторметил)пиколиновую кислоту (41 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (89 мг, 0,23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (70 мг, 0,54 ммоль), перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, добавляли воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 80 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=729,1$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,57 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,32-4,26 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,27 (м, 5H), 2,94 (м, 2H), 2,17 (м, J=5,6 Гц, 2H), 2,07 (м, J=5,3 Гц, 6H), 1,64 (д, J=7,7 Гц, 2H), 1,56 (д, J=9,3 Гц, 2H), 1,53-1,32 (м, 14H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,12-0,98 (м, 4H).

Стадия 6: N-(2-(1-((3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-метоксиэтоксид)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



Растворяли трет-бутил 9-((4-(5-амино-6-(2-метоксиэтокси)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбоксилат (80 мг, 0,110 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением 105 мг неочищенного целевого соединения, которое непосредственно использовали для следующей реакции без очистки.

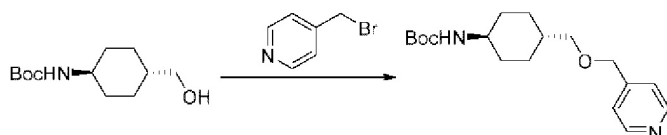
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 629,1$.

Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 95.

Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 96		N-(2-(1-((3-азаспиро[5,5]ундецил-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(оксетан-3-илокси)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 627,3$

Промежуточное соединение 97: бензил 4-(((1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

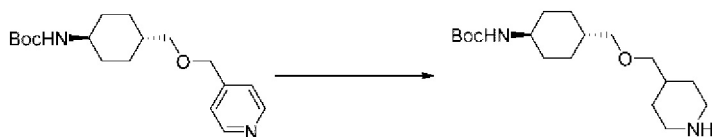
Стадия 1: трет-бутил ((1r,4r)-4-((пиперидин-4-илметокси)метил)циклогексил)карбамат



Гидрид натрия (211 мг, 8,8 ммоль) добавляли к трет-бутил ((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)карбамату (1,0 г, 4,4 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C, перемешивали при 0°C в течение 30 минут, продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли 4-бромметилпиперидин (1,1 г, 4,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (50% ЕА/РЕ) с получением 1,0 г целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 321,1$.

Стадия 2: трет-бутил ((1r,4r)-4-((пиперидин-4-илметокси)метил)циклогексил)карбамат



5

Растворяли трет-бутил ((1r,4r)-4-((пиридин-4-илметокси)метил)циклогексил)карбамат (1,0 г, 3,1 ммоль) в изопропанол (30 мл) и воде (35 мл), добавляли палладий/уголь (0,5 г), перемешивали при 75°C в течение 72 часов в среде водорода, фильтровали, концентрировали и сушили с получением 1,0 г неочищенного целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

10

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=327,2$.

Стадия 3: бензил 4-(((1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

15



20

Насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и бензилхлорформиат (680 мг, 3,98 ммоль) добавляли к трет-бутил ((1r,4r)-4-((пиперидин-4-илметокси)метил)циклогексил)карбамату (1,0 г, 3,06 ммоль) в этилацетате (30 мл), перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, добавляли воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 400 мг целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=461,2$.

25

30

Следующие промежуточные соединения были получены с учетом метода получения промежуточного соединения 91.

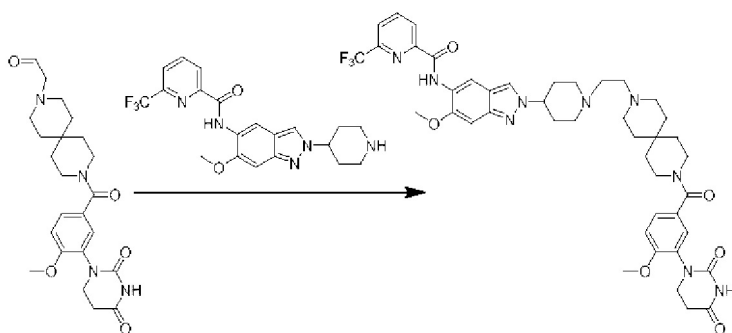
Промежуточное соединение	Структура	Название	ЖХ-МС
Промежуточное соединение 98		N-(6-метокси-2-(((1r,4r)-4-((пиперидин-4-илметокси)метил)циклогексил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=546,2$

35

40

Пример 1: N-(2-(1-(2-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-2-пиридинкарбоксамид

45



К смеси 2-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-
 диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)ацетальдегида (100 мг, 0,226 ммоль) и цианоборогидрида
 натрия (28 мг, 0,452 ммоль) в метаноле/уксусной кислоте (4 мл, 10:1) добавляли N-(6-
 метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид
 (95 мг, 0,226 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч,
 концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали препаративной
 ВЭЖХ с получением 11,23 мг целевого соединения в виде твердого вещества светло-
 желтого цвета.

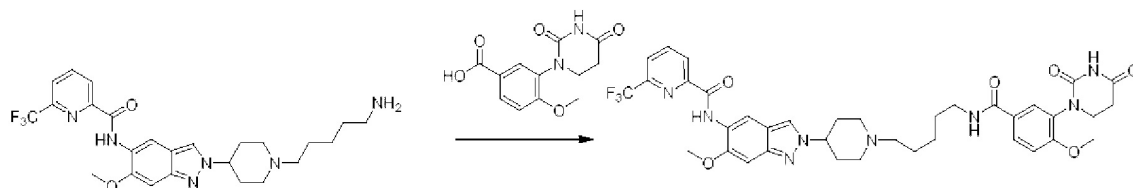
ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 846,3$

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,85 (с, 1H), 8,50-8,42 (м, 2H), 8,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,07
 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,09 (с,
 3H), 3,97 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,82-3,36 (м, 16H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,81 (т, J=6,7 Гц, 2H),
 2,63 (м, J=35,7, 11,9 Гц, 4H), 2,12-1,52 (м, 8H).

Следующие соединения были получены с учетом метода из примера 1:

Пример	Структура	Название	ЖХ-МС/ЯМР
Пример 2		N-(2-(1-(3-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-2-пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H] ⁺ =860,4. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,98 (с, 1H), 7,69 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,66 (м, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,40 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,70–3,59 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 2,94 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,35 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 2,02 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 1,71 (м, J = 23,2, 16,2 Гц, 8H), 1,46 (т, J = 10,2 Гц, 6H), 1,01 (с, 2H), 0,87 (с, 4H), 0,81 – 0,66 (м, 4H).
Пример 3		N-(2-(1-(4-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)бутил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-2-пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H] ⁺ =874,2 ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,47 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,30 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,18 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,72 (с, 4H), 3,52 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,80 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,50 (д, J = 23,1 Гц, 7H), 2,24 (с, 6H), 1,61 (д, J = 22,7 Гц, 13H).
			1,61 (д, J = 22,7 Гц, 13H).

Пример 4: N-(2-(1-(5-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензамидо)пентил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида



Смесь N-(2-(1-(5-аминопентил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-

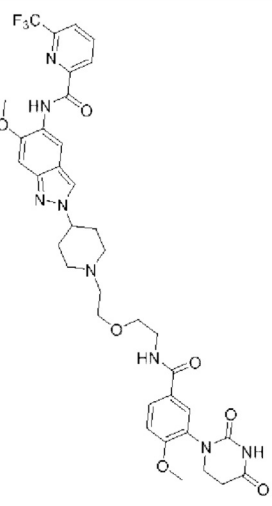
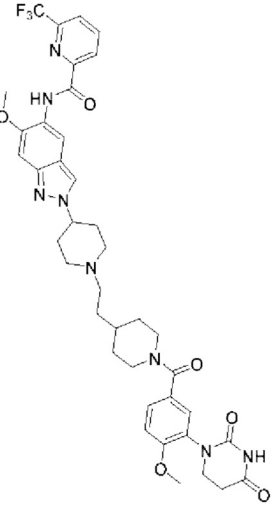
(трифторметил)пиридинкарбоксамида (160 мг, 0,317 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (26 мг, 0,0985 ммоль), НАТУ (49 мг, 0,129 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (64 мг, 0,496 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), органическую фазу собирали, промывали водой (2 × 50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением 19,97 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 751,2$.

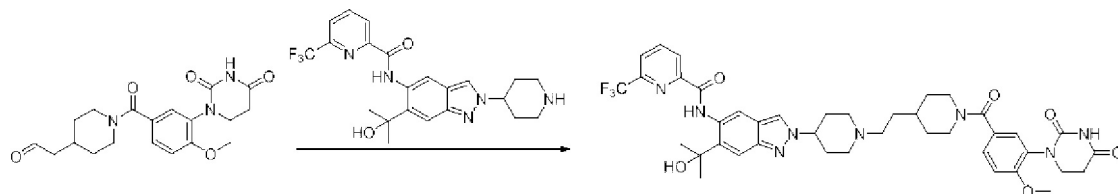
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,49-8,32 (м, 4H), 8,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,45-4,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,29-3,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,72-2,65 (м, 2H), 2,38-2,29 (м, 2H), 2,15-1,98 (м, 6H), 1,60-1,44 (м, 4H), 1,38-1,28 (м, 2H).

Следующие соединения были получены с учетом метода из примера 4:

Пример	Структура	Название	ЖХ-МС/ЯМР
--------	-----------	----------	-----------

Пример 5		N-(2-(1-(2-(2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)этокси)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 753,2 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,50 – 8,30 (м, 4H), 8,22 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,91 – 7,85 (м, 1H), 7,80 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 4,37 – 4,27 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,58 – 3,53 (м, 6H), 3,45 – 3,38 (м, 2H), 3,00 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 2,71 – 2,62 (м, 2H), 2,58 – 2,51 (м, 2H), 2,25 – 2,13 (м, 2H), 2,11 – 1,95 (м, 4H).
Пример 6		N-(2-(1-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 777,3. ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,71 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,12 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,45 – 7,34 (м, 2H), 7,10 – 6,96 (м, 2H), 4,62–4,50 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,76 – 3,68 (м, 2H), 3,45 – 3,34 (м, 2H), 2,87 – 2,79 (м, 2H), 2,82 – 2,73 (м, 4H), 2,48 – 2,37 (м, 8H), 1,75 – 1,69 (м, 5H), 1,30 – 1,10 (м, 2H).

Пример 7: N-(2-(1-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

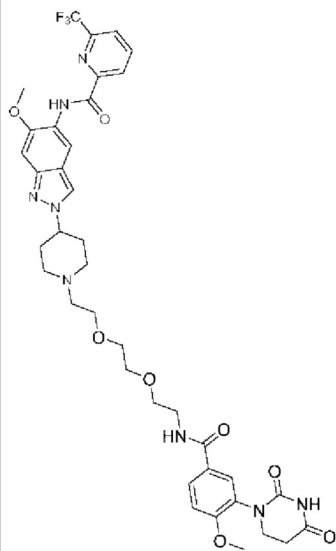


Добавляли СТАВ (71 мг, 0,33 ммоль) к смеси 2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (80 мг 0,22 ммоль) и N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил) пиридинкарбоксамида (50 мг, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (10 мл) и этилацетат (10 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением 9,8 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

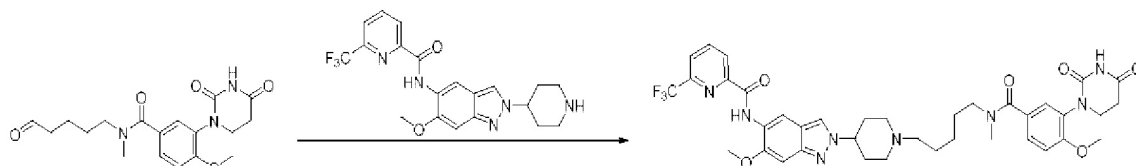
ЖХ-МС: (ES, m/z): [M+H]⁺=805,3

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,8 Гц, 2H), 8,32-8,24 (м, 2H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,59-4,56 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 2,81 (т, J=6,7 Гц, 3H), 2,73-2,69 (м, 2H), 2,53-2,49 (м, 2H), 2,33-2,29 (м, 4H), 1,95-1,55 (м, 12H), 1,29-1,25 (м, 2H).

Следующие примеры были получены с учетом метода из примера 7:

Пример	структура	Название	ЖХ-МС/ЯМР
Пример 8		N-(2-(1-(2-(2-(2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензамидо)этокси)этокси)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ESI, m/z): [M+H] ⁺ = 797,2 ¹ H-ЯМР: ¹ H ЯМР (400 МГц) δ 10,51 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,47 - 8,36 (м, 3H), 8,22 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,87 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 4,2 Гц, 2H), 4,39 - 4,31 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,60 - 3,53 (м, 10H), 3,44 - 3,40 (м, 2H), 3,00 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 2,68 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,53 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,18 (дд, J = 16,4, 9,2 Гц, 2H), 2,11 - 1,99 (м, 4H).

Пример 9: N-(2-(1-(5-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метокси-N-метилбензамидо)пентил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил) пиридинкарбоксамида



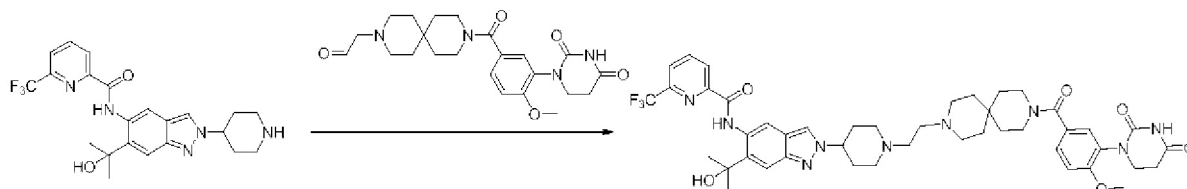
Добавляли 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метокси-N-метил-N-(5-

оксопентил)бензамид (100 мг, 0,27 ммоль), дихлорэтан (2 мл), метанол (2 мл), N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксами
 5 (113,13 мг, 0,27 ммоль), уксусную кислоту (1 капля) и триацетатборогидрид натрия (114,48 мг, 0,54 ммоль) в круглодонную колбу на 25 мл, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10 мл воды, чтобы погасить реакцию, экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), органические
 10 слои объединяли и промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением 36,5 мг целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 765,4$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,49-8,38 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,44-7,27 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,39-4,35
 15 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,59 (т, J=6,6 Гц, 3H), 2,97-2,90 (м, 6H), 2,68 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,35-2,31 (м, 2H), 2,11-2,05 (м, 6H), 1,64-1,16 (м, 6H).

Пример 10: N-(2-(1-(2-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксами
 20

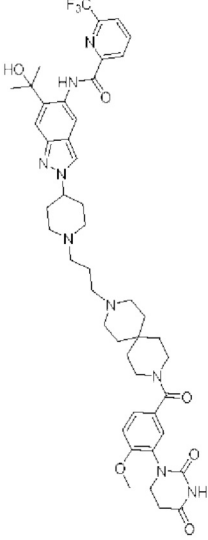
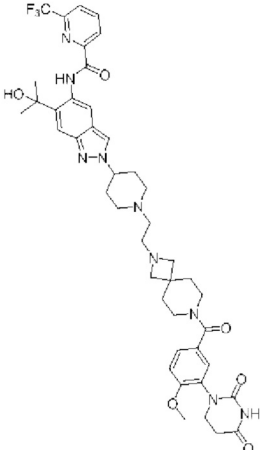


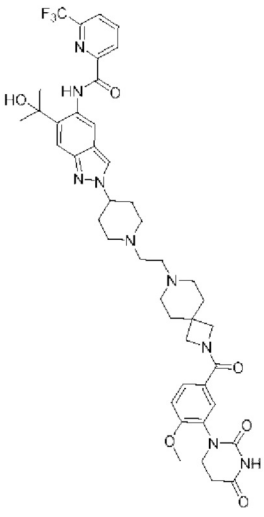
Добавляли 2-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-
 25 диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)ацетальдегид (150 мг, 0,336 ммоль) к смеси N-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (50 мг, 0,112 ммоль) и цианоборогидрида натрия (21 мг, 0,336 ммоль) в метаноле/уксусной кислоте (4 мл, 10:1). Реакционную смесь перемешивали
 30 при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем ее концентрировали при пониженном давлении, и концентрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением 26,96 мг неочищенного целевого продукта.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 874,4$

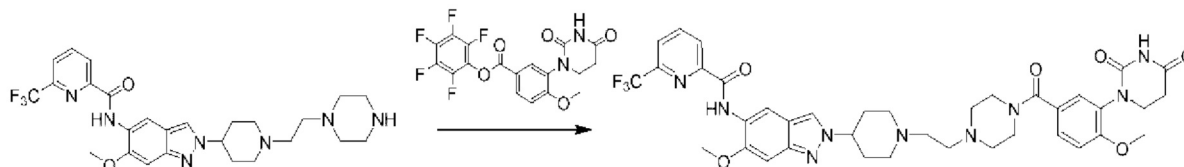
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,37 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,46-8,34 (м, 3H), 8,16 (дд, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43-7,26 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,44-4,42 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,61-3,35 (м, 6H), 3,01 (д, J=10,5 Гц, 2H), 2,68 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,49-2,31 (м, 8H), 2,21-2,03 (м, 6H), 1,62 (с, 6H), 1,48-1,27 (м, 8H).

Соединения в следующей таблице были получены с учетом метода из Примера 10.

Пример 11		N-(2-(1-(2-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=888,4$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,37 (дд, $J = 14,9, 7,1$ Гц, 2H), 8,28 (с, 2H), 8,16 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41 – 7,28 (м, 2H), 7,15 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,47 – 4,43 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (т, $J = 6,6$ Гц, 4H), 3,02 – 2,97 (м, 2H), 2,68 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,35 (д, $J = 5,7$ Гц, 8H), 2,09 (д, $J = 5,7$ Гц, 6H), 1,62 (с, 8H), 1,46 (д, $J = 29,9$ Гц, 8H).
Пример 12		N-(2-(1-(2-(7-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нон-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=846,3$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,37 (дд, $J = 13,7, 5,9$ Гц, 2H), 8,16 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,15 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,44 – 4,40 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,59 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,5, 35 (м, 4H), 2,99 (д, $J = 12,4$ Гц, 6H), 2,68 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,55 (с, 2H), 2,31 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,19 – 2,03 (м, 6H), 1,72 – 1,58 (м, 10H).

Пример 13		N-(2-(1-(2-(2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=846,3$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,37 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,37 (дд, $J = 14,3, 6,4$ Гц, 2H), 8,16 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 8,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,60 – 7,56 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,59 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,01 (д, $J = 10,1$ Гц, 2H), 2,69 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,49 – 2,22 (м, 8H), 2,16 – 2,07 (м, 6H), 1,75 – 1,68 (м, 4H), 1,62 (с, 6H).
-----------	---	--

Пример 14: N-(2-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

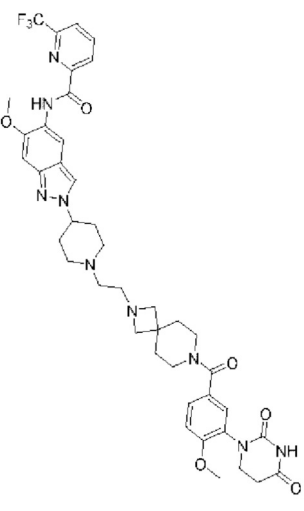
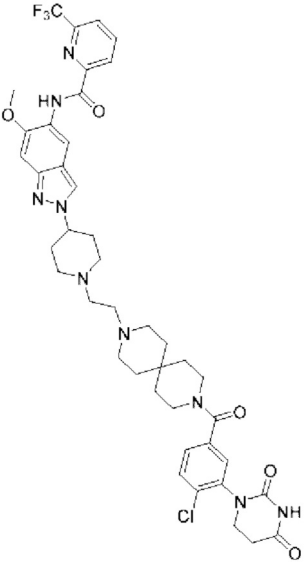


Смесь N-(6-метокси-2-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (120 мг, 0,226 ммоль), пентафторфенил 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоата (49 мг, 0,113 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (291 мг, 2,26 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч, раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и органическую фазу собирали, промывали водой (2×100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением 28,57 мг целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=778,2$

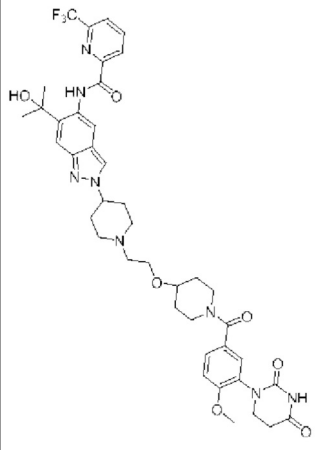
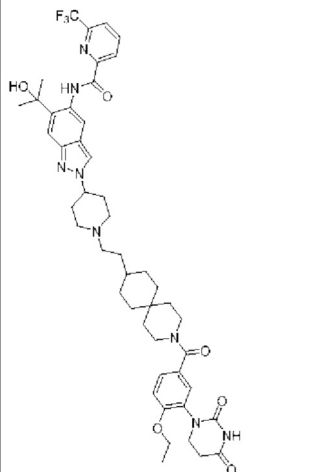
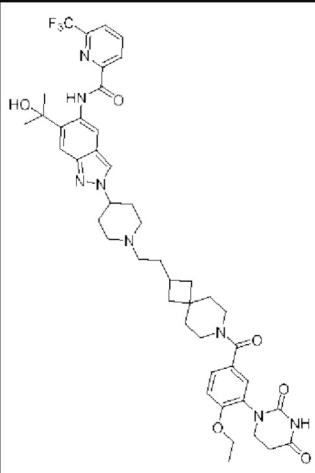
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,71 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,50 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,12 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,93-7,81 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,50-7,33 (м, 2H), 7,14-6,93 (м, 2H), 4,52-4,42 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,82-3,53 (м, 6H), 3,33 (д, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,82 (т, $J=6,6$ Гц, 4H), 2,72 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,55-2,43 (м, 6H), 2,35-2,28 (м, 4H).

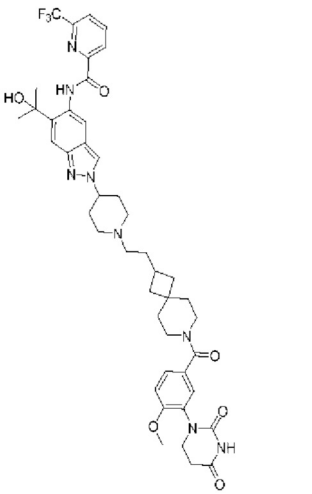
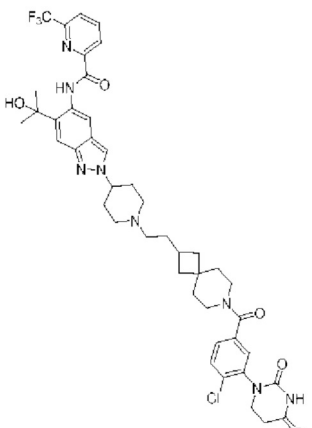
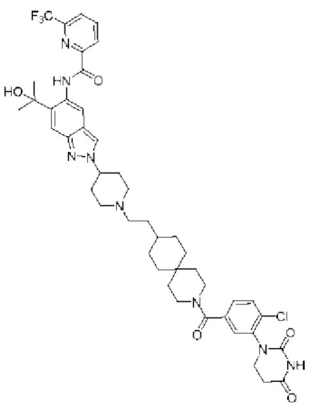
Следующие примеры были получены с учетом метода из примера 14:

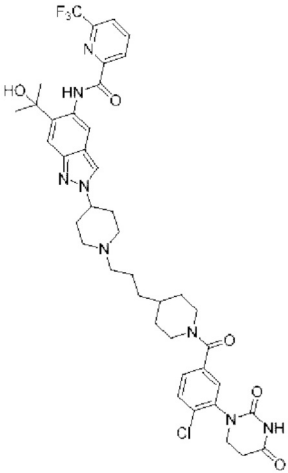
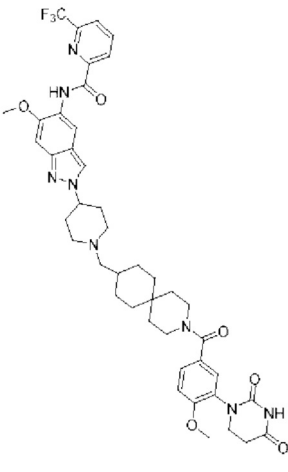
Пример	Структура	Название	ЖХ-МС/ЯМР
Пример 15		N-(2-(1-(2-(7-(3-(2,4-дioxotetrahydropyrimidin-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нон-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбокса мид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=818,2$. ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,76 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,48 – 8,46 (м, 1H), 8,31 – 8,30 (м, 1H), 8,20 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J = 7,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 22,3, 5,3$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,45 – 4,42 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,72 – 3,47 (м, 10H), 3,17 – 2,96 (м, 4H), 2,80 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,58 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,33 – 2,21 (м, 6H), 1,89 – 1,86 (м, 4H).
Пример 16		N-(2-(1-(2-(9-(4-хлор-3-(2,4-дioxotetraгидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбокса мид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=850,3$ ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,77 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,31 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (дд, $J = 7,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,42 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,87 – 3,68 (м, 4H), 3,47 (дд, $J = 8,2, 6,5$ Гц, 2H), 3,19 – 3,10 (м, 2H), 2,92 – 2,80 (м, 2H), 2,62 (д, $J = 20,5$ Гц, 8H), 2,38 – 2,27 (м, 2H), 2,26 – 2,13 (м, 4H), 1,93 (с, 1H), 1,58 (д, $J = 57,1$ Гц, 8H).

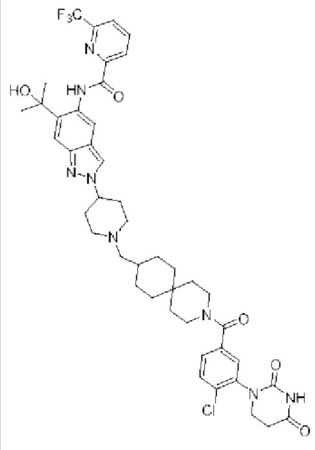
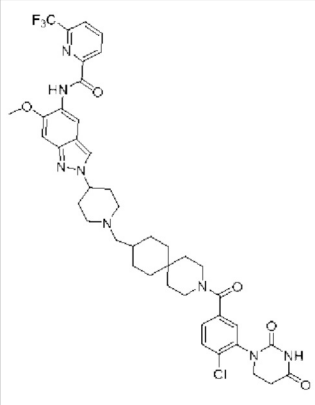
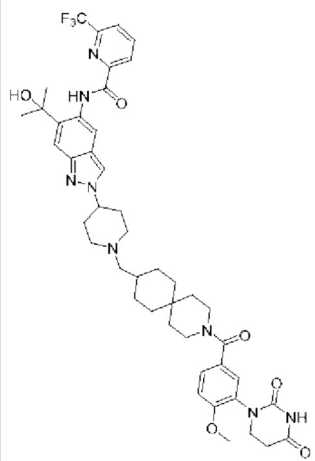
Стр.: 283

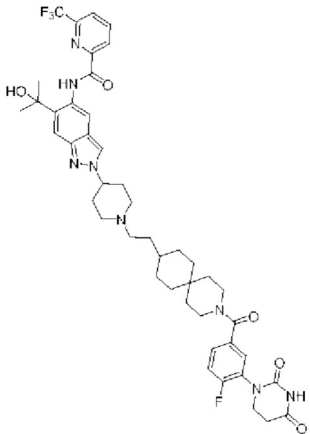
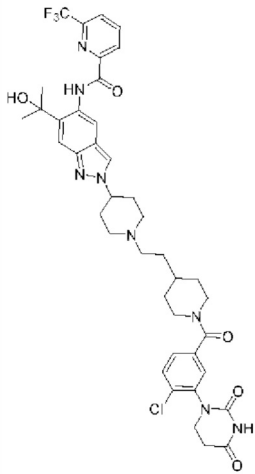
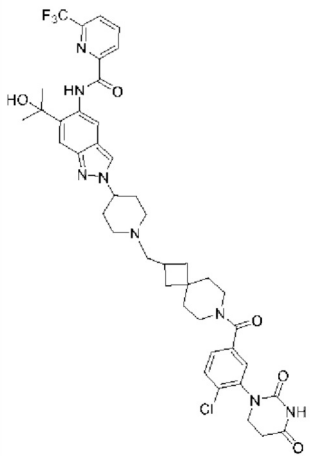
Пример 20		N-(2-(1-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ESI, m/z): $[M+H]^+=793,4$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,51 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,48 – 8,35 (м, 3H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,41 – 7,34 (м, 2H), 7,17 – 6,95 (м, 2H), 4,42–4,34 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,60 (дд, $J = 11,4, 5,8$ Гц, 7H), 3,28 – 3,21 (м, 2H), 3,03 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,68 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,24 (дд, $J = 16,2, 9,0$ Гц, 2H), 2,09 (т, $J = 10,6$ Гц, 4H), 1,87 – 1,83 (м, 2H), 1,48 – 1,45 (м, 2H).
Пример 21		N-(2-(1-(2-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ES, m/z): $[M+H]^+=873,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $MeOD-d_4$) δ 8,72 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,34 – 8,23 (м, 2H), 8,02 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,44 (дд, $J = 8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,74 – 3,70 (м, 4H), 3,50 – 3,46 (м, 2H), 3,16 – 3,12 (м, 2H), 2,80 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,55 – 2,44 (м, 2H), 2,25 (д, $J = 6,1$ Гц, 6H), 1,83 – 1,69 (м, 8H), 1,65 – 1,61 (м, 3H), 1,42 (с, 6H), 1,21 – 1,17 (м, 4H).
Пример 22		N-(2-(1-(3-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ESI, m/z): $[M+H]^+=819,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,28 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,51 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,11 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (дд, $J = 8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,73 – 3,69 (м, 2H), 3,35 – 3,31 (м, 2H), 2,87 – 2,33 (м, 12H), 1,80 (с, 6H), 1,77 – 1,73 (м, 5H), 1,58 – 1,56 (м, 2H), 1,33 (дд, $J = 15,3, 7,2$ Гц, 2H), 1,20 – 1,17 (м, 2H).

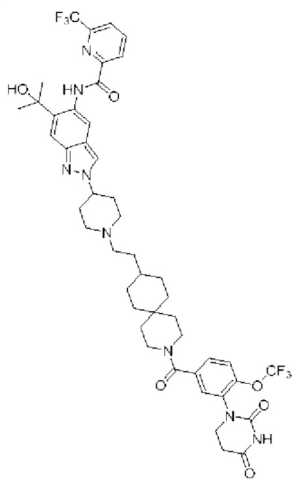
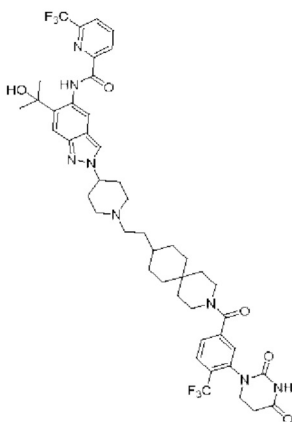
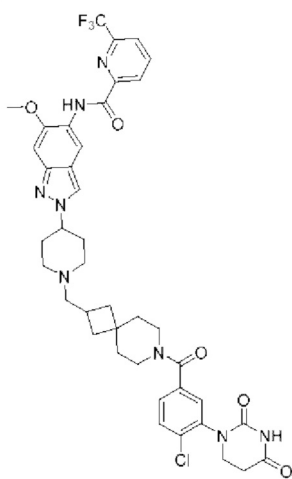
Пример 23		N-(2-(1-(2-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=821,4$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (дд, $J = 7,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,39 (дд, $J = 8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,48 – 4,38 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (дд, $J = 8,7, 4,5$ Гц, 7H), 3,28 – 3,22 (м, 2H), 3,03 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,68 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,56 (дд, $J = 10,6, 4,7$ Гц, 2H), 2,23 (дд, $J = 16,3, 9,4$ Гц, 2H), 2,10 (т, $J = 9,0$ Гц, 4H), 1,85 (с, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,46 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H).
Пример 24		N-(2-(1-(2-(3-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-этоксibenзоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=887,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,48 – 8,29 (м, 3H), 8,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 7,13 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,45 – 4,40 (м, 1H), 4,11 (к, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,65 – 3,40 (м, 6H), 2,99 – 2,96 (м, 2H), 2,69 – 2,65 (м, 2H), 2,37 – 2,33 (м, 2H), 2,11 – 2,08 (м, 6H), 1,71 – 1,68 (м, 2H), 1,64 – 1,59 (м, 6H), 1,52 – 1,48 (м, 4H), 1,36 – 1,32 (м, 8H), 1,11 – 1,08 (м, 4H).
Пример 25		N-(2-(1-(2-(7-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-этоксibenзоил)-7-азаспиро[3,5]нон-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 859,4$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,46 – 8,35 (м, 3H), 8,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 7,13 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,97 – 5,94 (м, 1H), 4,50 – 4,45 (м, 1H), 4,11 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,62 – 3,58 (м, 2H), 3,38 – 3,33 (м, 6H), 2,99 – 2,97 (м, 2H), 2,69 – 2,67 (м, 2H), 2,30 – 2,21 (м, 3H), 2,15 – 2,05 (м, 4H), 2,00 – 1,95 (м, 2H), 1,64 – 1,39 (м, 14H), 1,33 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H).

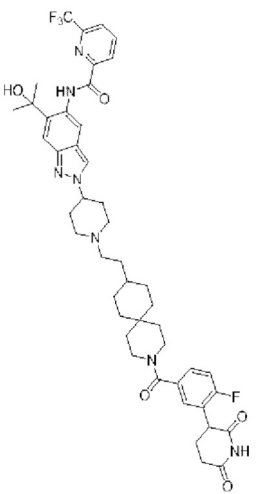
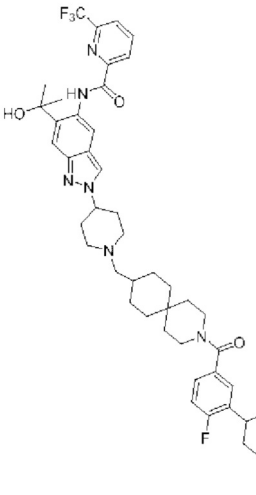
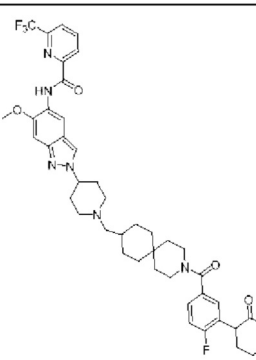
Пример 26		N-(2-(1-(2-(7-((3-(2,4-дифторбензоил)-2-гидрокси-5-метоксибензоил)-7-азаспиро[3,5]нон-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=845,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,40 (дт, $J = 21,5, 7,8$ Гц, 3H), 8,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,36 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,45–4,43 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,59 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,41–3,48 (м, 2H), 3,00–2,98 (м, 2H), 2,68 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,25–2,23 (мз, 3H), 2,08 (д, $J = 4,7$ Гц, 6H), 1,97 (т, $J = 9,6$ Гц, 2H), 1,63–1,58 (м, 10H), 1,43 (дд, $J = 21,6, 12,8$ Гц, 4H).
Пример 27		N-(2-(1-(2-(7-(4-хлор-3-(2,4-дифторбензоил)-2-гидрокси-5-метоксибензоил)-7-азоспиро[3,5]нон-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=849,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,46–8,35 (м, 3H), 8,16 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,96–5,92 (м, 1H), 4,45–4,42 (м, 1H), 3,69 (д, $J = 45,0$ Гц, 4H), 3,19–3,15 (м, 1H), 3,00–2,96 (м, 2H), 2,80–2,69 (м, 2H), 2,26–2,23 (м, 3H), 2,08 (д, $J = 5,9$ Гц, 6H), 1,99–1,95 (м, 2H), 1,52 (д, $J = 78,9$ Гц, 15H).
Пример 28		N-(2-(1-(2-(3-(4-хлор-3-(2,4-дифторбензоил)-2-гидрокси-5-метоксибензоил)-7-азоспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+=877,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,37 (дд, $J = 14,5, 6,7$ Гц, 2H), 8,19–8,14 (м, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,55 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,42–7,36 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,45–4,43 (м, 1H), 3,75–3,73 (м, 1H), 3,62 (д, $J = 13,1$ Гц, 3H), 3,30–3,23 (м, 2H), 3,01–2,99 (м, 2H), 2,74 (дд, $J = 9,1, 5,2$ Гц, 2H), 2,39–2,37 (м, 2H), 2,09 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,70 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H),

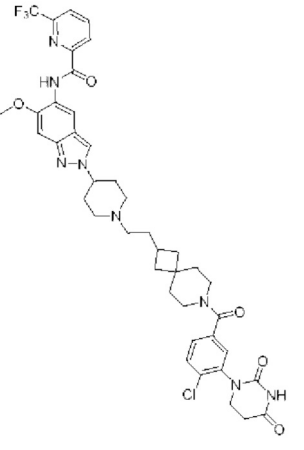
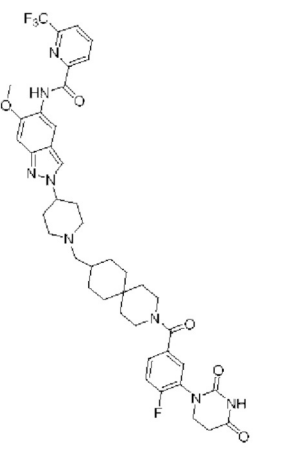
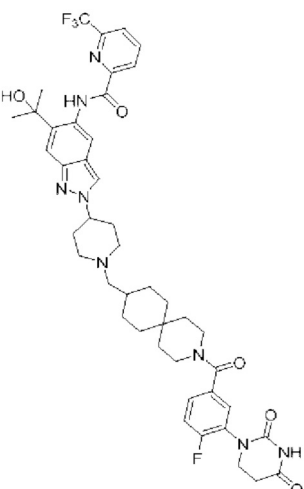
			1,62 (с, 6H), 1,55 - 1,51 (м, 3H), 1,41-1,37 (м, 4H), 1,28 - 1,26 (м, 2H), 1,11 - 1,07 (м, 4H).
Пример 29		N-(2-(1-(3-(1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1)(2Н)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 823,3$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,37 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,40 (дт, $J = 22,4$, 7,8 Гц, 3H), 8,16 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (м, 2H), 7,39 (дд, $J = 8,2$, 2,0 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,49 - 4,44 (м, 2H), 3,74 - 3,71 (м, 1H), 3,68 - 3,50 (м, 2H), 3,05 - 2,95 (м, 3H), 2,78 - 2,70 (м, 3H), 2,38 - 2,28 (м, 2H), 2,09 (д, $J = 5,5$ Гц, 6H), 1,83 - 1,72 (м, 1H), 1,70 - 1,60 (м, 7H), 1,59 - 1,43 (м, 3H), 1,30 - 1,20 (м, 2H), 1,15 - 1,03 (м, 2H).
Пример 30		N-(2-(1-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 831,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,50 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J = 8,5$, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 4,3$ Гц, 2H), 4,40 - 4,36 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,59 - 3,33 (м, 4H), 2,97-2,93 (м, 2H), 2,68 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,13 (д, $J = 45,3$ Гц, 8H), 1,80-1,63 (м, 2H), 1,63 - 1,38 (м, 5H), 1,33 - 1,29 (м, 2H), 1,14 - 1,08 (м, 4H).

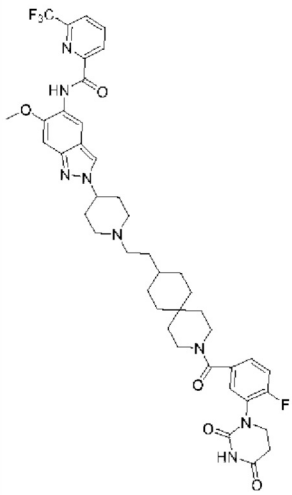
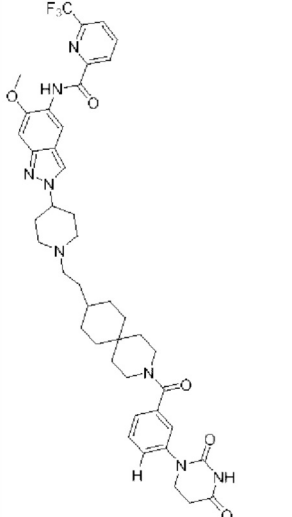
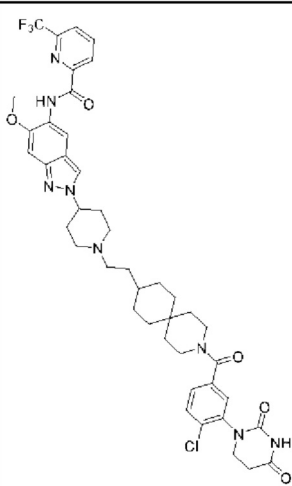
Пример 31		N-(2-(1-((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 863,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,40 (дт, $J = 20,0$, 7,8 Гц, 3H), 8,16 (дд, $J = 7,8$, 0,7 Гц, 1H), 7,76 – 7,47 (м, 3H), 7,39 (дд, $J = 8,2$, 1,8 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,76 (дд, $J = 16,6$, 9,4 Гц, 1H), 3,71 – 3,50 (м, 3H), 3,31–3,29 (м, 2H), 2,96 – 2,92 (м, 2H), 2,82 – 2,69 (м, 2H), 2,12 (д, $J = 37,9$ Гц, 8H), 1,77 – 1,66 (м, 2H), 1,66 – 1,40 (м, 11H), 1,32 (д, $J = 30,3$ Гц, 2H), 1,11 – 1,07 (м, 4H).
Пример 32		N-(2-(1-((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 835,0$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (д, $J = 2,5$ Гц, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J = 8,3$, 1,9 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,40 – 4,36 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,83 – 3,68 (м, 1H), 3,69 – 3,46 (м, 3H), 3,30 – 3,20 (м, 2H), 2,98 – 2,95 (м, 2H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 2,13 (д, $J = 42,7$ Гц, 8H), 1,76 – 1,65 (м, 2H), 1,47–1,42 (м, 7H), 1,12 – 1,07 (м, 4H).
Пример 33		N-(2-(1-((3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 859,1$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,37 (дд, $J = 8,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,96 – 5,93 (м, 1H), 4,45 – 4,41 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,51 – 3,33 (м, 4H), 2,97 – 2,95 (м, 2H), 2,68 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,26 – 1,98 (м, 8H), 1,75 – 1,67 (м, 2H), 1,61 – 1,44 (м, 11H), 1,33 – 1,28 (м, 2H), 1,15 –

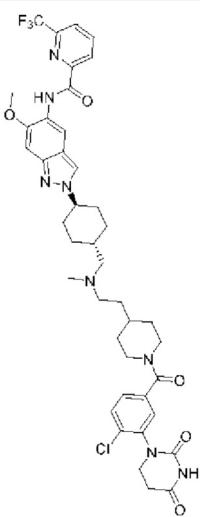
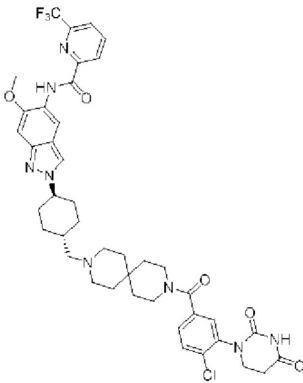
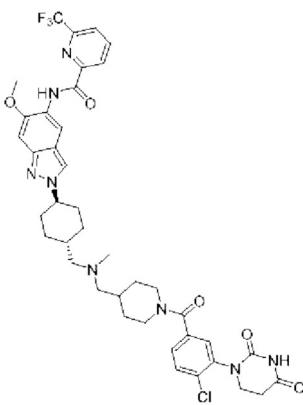
			1,07 (м, 4H).
Пример 34		N-(2-(1-(2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2Н)-ил)-4-фторбензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 861,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,48 – 8,32 (м, 3H), 8,16 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51 – 7,32 (м, 3H), 5,94 (с, 1H), 4,45 – 4,35 (м, 1H), 3,75 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,65 – 3,47 (м, 2H), 3,05 – 2,92 (м, 2H), 2,73 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,37 – 2,27 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,82 – 1,20 (м, 19H), 1,16 – 1,07 (м, 4H).
Пример 35		N-(2-(1-(2-(1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 809,4$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,50 – 4,35 (м, 2H), 3,80 – 3,72 (м, 1H), 3,66 – 3,51 (м, 2H), 3,11 – 2,94 (м, 3H), 2,84 – 2,66 (м, 3H), 2,42 – 2,35 (м, 2H), 2,09 (с, 6H), 1,85 – 1,73 (м, 1H), 1,71 – 1,53 (м, 8H), 1,49 – 1,39 (м, 2H), 1,20 – 1,05 (м, 2H).
Пример 36		N-(2-(1-((7-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2Н)-ил)бензоил)-7-азаспиро[3,5]нон-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 835,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,55 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 3,82 – 3,70 (м, 1H), 3,66 – 3,41 (м, 3H), 3,30 – 3,11 (м, 2H), 2,98 – 2,86 (м, 2H), 2,80 – 2,70 (м, 2H), 2,44 – 2,38 (м, 2H), 2,20 – 2,02 (м, 6H), 2,02 – 1,97 (м, 2H), 1,70 – 1,40 (м, 13H).

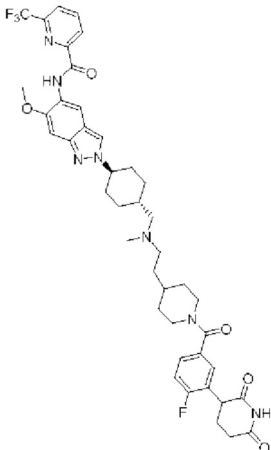
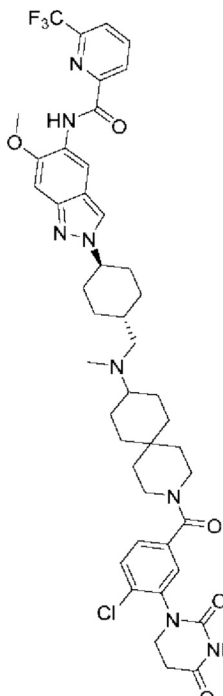
Пример 37		N-(2-(1-(2-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропириимидин-1(2H)-ил)-4-(трифторметокс)бензоил)-3-азаспи-ро[5,5]ундец-9-ил)эт-ил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксами-д	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 927,4$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (дд, $J = 20,5, 8,2$ Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 4,50 – 4,36 (м, 1H), 3,80 – 3,53 (м, 4H), 3,31 – 3,19 (м, 2H), 3,04 – 2,94 (м, 2H), 2,74 – 2,66 (м, 2H), 2,40 – 2,30 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,77 – 1,19 (м, 17H), 1,18 – 1,02 (м, 4H).
Пример 38		N-(2-(1-(2-(3-(2,4-диоксотетрагидропириимидин-1(2H)-ил)-4-(трифторметил)бензоил)-3-азаспи-ро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбокса-мид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 911,0$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,39 – 8,33 (м, 1H), 8,16 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,50 – 4,35 (м, 1H), 3,97 – 3,80 (м, 1H), 3,65 – 3,55 (м, 2H), 3,55 – 3,41 (м, 2H), 3,27 – 3,20 (м, 2H), 3,02 – 2,94 (м, 2H), 2,69 (дд, $J = 10,1, 5,7$ Гц, 2H), 2,38 – 2,30 (м, 2H), 2,13 – 2,03 (м, 6H), 1,70 (д, $J = 10,3$ Гц, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,57 – 1,49 (м, 3H), 1,41 (д, $J = 26,9$ Гц, 4H), 1,31 – 1,23 (м, 2H), 1,17 – 1,10 (м, 4H).
Пример 39		N-(2-(1-(7-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропириимидин-1(2H)-ил)бензоил)-7-азоспи-ро[3,5]нон-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбокса-мид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 807,0$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,40 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,40 – 4,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,80 – 3,70 (м, 1H), 3,68 – 3,36 (м, 4H), 3,22 – 3,13 (м, 1H), 2,93 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 2,81 – 2,67 (м, 2H), 2,45 – 2,37 (м, 3H), 2,20 – 1,86 (м, 8H), 1,70 – 1,40 (м, 6H).

Пример 40		N-(2-(1-(2-(3-(2,6-дифторбензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидрокси-проп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 860,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,36 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,12 (дд, $J = 12,6, 4,7$ Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,84 – 2,64 (м, 1H), 2,57 (с, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,30 – 1,92 (м, 9H), 1,70 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,57 – 1,20 (м, 10H), 1,09 (с, 4H).
Пример 41		N-(2-(1-(3-(3-(2,6-дифторбензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидрокси-проп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 846,1$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,37 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 1H), 4,13 (дд, $J = 12,7, 4,9$ Гц, 1H), 3,67 – 3,50 (м, 2H), 3,29 – 3,20 (м, 1H), 3,02 – 2,87 (м, 2H), 2,84 – 2,66 (м, 1H), 2,60 – 2,55 (м, 1H), 2,32 – 1,97 (м, 10H), 1,72 (д, $J = 9,1$ Гц, 2H), 1,67 – 1,21 (м, 14H), 1,18 – 0,95 (м, 4H).
Пример 42		N-(2-(1-(3-(3-(2,6-дифторбензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 818,1$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,40 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,42 – 4,31 (м, 1H), 4,12 (дд, $J = 12,7, 4,9$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,66 – 3,50 (м, 2H), 3,30 – 3,24 (м, 1H), 2,99 – 2,88 (м, 2H), 2,82 – 2,68 (м, 1H), 2,55 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 2,33 – 1,96 (м, 10H), 1,76 – 1,66 (м, 2H), 1,64 – 1,20 (м, 8H), 1,19 – 0,96 (м, 4H).

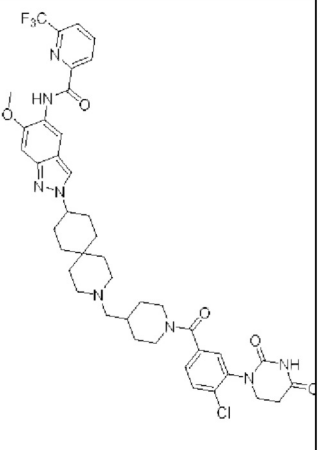
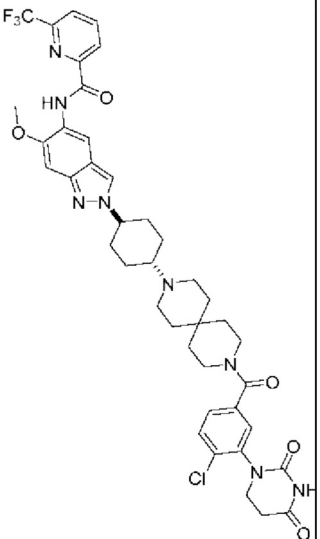
Пример 43		N-(2-(1-(2-(7-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-7-азоспиро[3,5]нон-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбонксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 821,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,50 (с, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,42 – 4,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,80 – 3,70 (м, 1H), 3,65 – 3,45 (м, 2H), 3,27 – 3,10 (м, 3H), 3,02 – 2,90 (м, 2H), 2,74 (дд, $J = 11,0, 6,7$ Гц, 2H), 2,30 – 2,16 (м, 3H), 2,13 – 1,90 (м, 8H), 1,66 – 1,35 (м, 8H).
Пример 44		N-(2-(1-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фторбензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбонксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 819,0$ 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,52 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,49 – 8,33 (м, 3H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,42 – 7,30 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 4,39 – 4,35 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,76 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,61 – 3,55 (м, 2H), 3,32 – 3,26 (м, 2H), 2,97 – 2,90 (м, 2H), 2,73 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,19 – 2,13 (м, 2H), 2,07 (д, $J = 5,5$ Гц, 6H), 1,71 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 1,64 – 1,43 (м, 5H), 1,40 – 1,01 (м, 6H).
Пример 45		N-(2-(1-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фторбензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбонксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 847,6$ 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,37 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (дд, $J = 20,5, 8,2$ Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 4,50 – 4,36 (м, 1H), 3,85 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,66 – 3,53 (м, 2H), 3,31 – 3,19 (м, 2H), 3,05 – 2,96 (м, 2H), 2,75 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,25 – 2,05 (м, 8H), 1,75 – 1,61 (м, 2H), 1,58 – 1,40 (м, 11H), 1,38 – 1,19 (м, 2H), 1,18 – 1,03 (м, 4H).

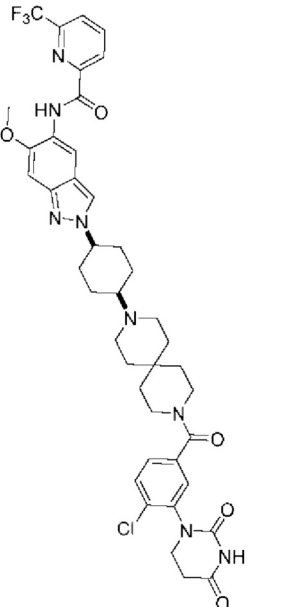
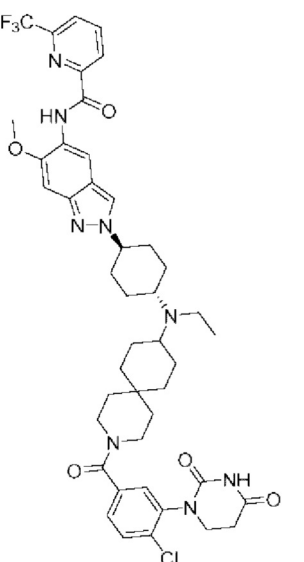
Пример 46		N-(2-(1-(2-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-4-фторбензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 833,1$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (д, $J = 10,5$ Гц, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,40 (дд, $J = 15,5, 7,6$ Гц, 2H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 4,42 - 3,33 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,75 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,62-3,48 (м, 2H), 3,35 - 3,24 (м, 1H), 3,04 - 2,92 (м, 2H), 2,73 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,41 - 2,30 (м, 2H), 2,07 (д, $J = 5,4$ Гц, 6H), 1,70 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,60 - 1,20 (м, 10H), 1,19 - 1,02 (м, 4H).
Пример 47		N-(2-(1-(2-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 815,3$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,40 (дд, $J = 15,0, 7,3$ Гц, 2H), 8,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,45 - 4,32 (м, 1H), 4,02 - 3,98 (с, 3H), 3,83 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,62 - 3,58 (м, 2H), 3,32 - 3,28 (м, 2H), 3,05 - 2,92 (м, 2H), 2,72 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,40 - 2,30 (м, 2H), 2,15 - 2,02 (м, 5H), 1,71 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 1,60 - 1,22 (м, 10H), 1,15 - 1,05 (м, 4H).
Пример 48		N-(2-(1-(2-(3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 849,4$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,40 (дд, $J = 15,2, 7,3$ Гц, 2H), 8,22 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,45 - 4,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,67 - 3,55 (м, 3H), 3,05 - 2,95 (м, 2H), 2,79 - 2,71 (м, 2H), 2,40 - 2,30 (м, 2H), 2,20 - 1,95 (м, 6H), 1,75 - 1,65 (м, 2H), 1,60 - 1,20 (м, 11H), 1,18 - 1,02 (м, 4H).

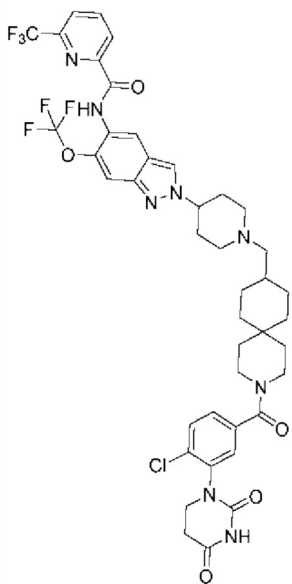
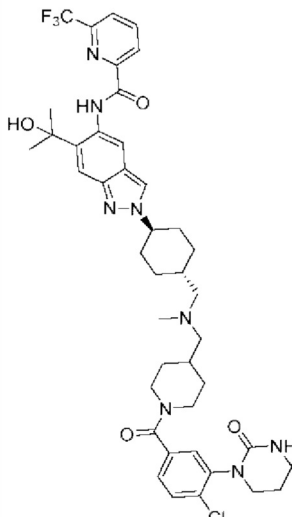
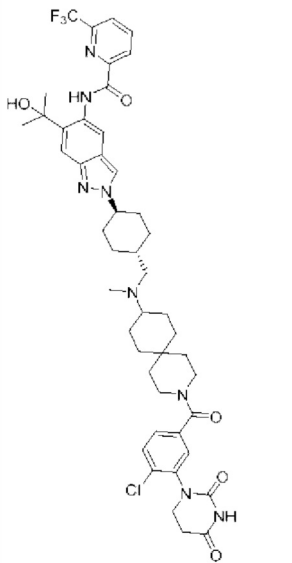
Пример 49		N-(2-((1r,4r)-4-(((2-(1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 823,4$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (с, 2H), 9,93 (с, 1H), 8,70 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H), 8,50 - 8,32 (м, 3H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,83 - 3,69 (м, 1H), 3,64 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,22 - 2,89 (м, 5H), 2,75 (т, $J = 7,5$ Гц, 6H), 2,12 (д, $J = 15,8$ Гц, 3H), 1,96 (д, $J = 10,5$ Гц, 4H), 1,84 - 1,55 (м, 5H), 1,36 - 1,07 (м, 4H).
Пример 50		N-(2-((1r,4r)-4-((9-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундеци-3-ил)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	(ES, m/z): $[M+H]^+ = 835,4$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,70 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,41 (т, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,77 - 3,71 (м, 3H), 3,42 - 3,27 (м, 4H), 3,13 - 2,93 (м, 4H), 2,75 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,22 - 2,13 (м, 2H), 2,02 - 1,85 (м, 7H), 1,75 - 1,55 (м, 5H), 1,50 - 1,35 (м, 2H), 1,32 - 1,23 (м, 2H).
Пример 51		N-(2-((1r,4r)-4-(((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 809,3$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (с, 2H), 8,70 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 8,2, 3,1$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,40 (т, $J = 14,0$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,74 (м, 4H), 3,18 - 3,04 (м, 3H), 3,02 - 2,92 (м, 2H), 2,87 - 2,82 (м, 3H), 2,75 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,22 - 2,12 (м, 3H), 2,07 - 1,89 (м, 5H), 1,87 - 1,54 (м, 2H), 1,35 - 1,18 (м, 4H).

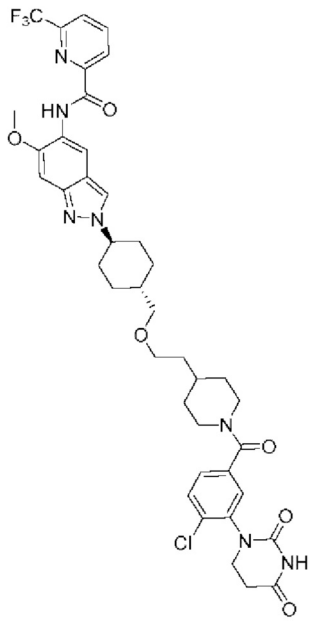
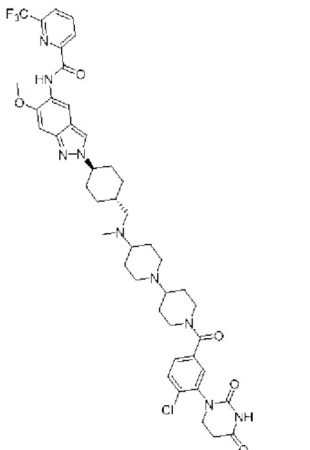
Пример 52		N-(2-((1r,4r)-4-(((2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторбензоил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=806,4$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,90 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,50-4,21 (м, 2H), 4,12 (дд, $J = 12,6, 4,9$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,66 - 3,45 (м, 1H), 3,10 - 2,95 (м, 2H), 2,79 - 2,66 (м, 2H), 2,60 - 2,55 (м, 2H), 2,37 - 2,21 (м, 3H), 2,20 - 2,10 (м, 4H), 2,07 - 1,97 (м, 2H), 1,96 - 1,85 (м, 4H), 1,70 - 1,35 (м, 6H), 1,20 - 1,03 (м, 4H).
Пример 53		N-(2-((1r,4r)-4-(((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=863,2$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (д, $J = 3,3$ Гц, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,40 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,39 - 4,28 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,83 - 3,44 (м, 4H), 3,33 - 3,26 (м, 2H), 2,75 (м дд, $J = 8,9, 5,1$ Гц, 2H), 2,24 (д, $J = 36,3$ Гц, 6H), 2,13 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 1,99 - 1,81 (м, 4H), 1,76 (д, $J = 12,3$ Гц, 2H), 1,57 - 1,45 (м, 5H), 1,30 (д, $J = 30,1$ Гц, 4H), 1,12 - 1,04 (м, 4H).

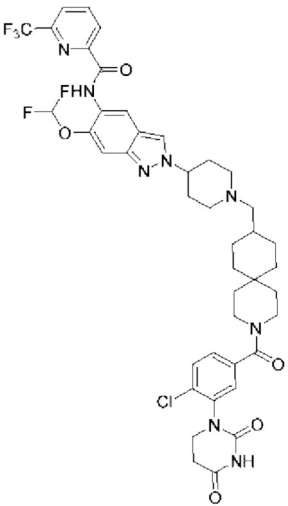
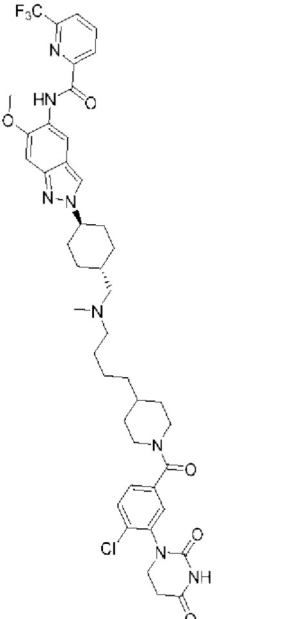
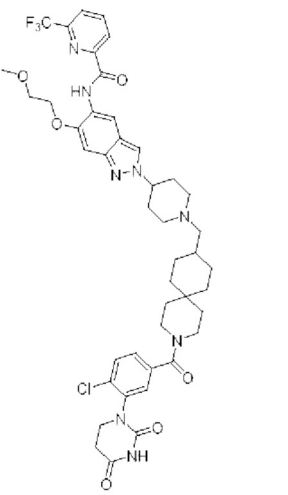
Пример 54		N-(2-((1r,4r)-4-(2-(9-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)этил)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=849,4$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,46 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,40 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,35 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,82 - 3,52 (м, 4H), 3,35 - 3,21 (м, 1H), 2,74 (дд, J = 8,8, 5,6 Гц, 2H), 2,39 - 2,27 (м, 6H), 2,11 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 1,93 - 1,79 (м, 4H), 1,44 (д, J = 40,7 Гц, 12H), 1,16 (д, J = 10,6 Гц, 2H)
Пример 55		N-(2-((1r,4r)-4-(((2-(1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 851,5$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,40 - 8,33 (м, 2H), 8,16 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,49 - 4,29 (м, 2H), 3,86 - 3,71 (м, 1H), 3,64 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,12 - 2,98 (м, 4H), 2,76 (дд, J = 15,7, 9,4 Гц, 6H), 2,17 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 1,97 (д, J = 10,3 Гц, 5H), 1,72 - 1,54 (м, 13H), 1,17 (д, J = 14,4 Гц, 4H).
Пример 56		N-(2-((1r,4r)-4-((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-а-заспиро[5,5]ундец-9-ил)(метил)амино)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=849,4$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,53 - 8,38 (м, 2H), 8,32 (с, 1H, FA), 8,28 - 8,16 (м, 2H), 7,65 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,40 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,45 - 4,35 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,68 - 3,55 (м, 3H), 3,38 - 3,25 (с, 2H), 3,01 - 2,96 (м, 1H), 2,76 (дд, J = 8,5, 5,7 Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,22 - 2,14 (м, 2H), 2,10 - 1,90 (м, 4H), 1,79 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 1,72 - 1,42 (м, 8H), 1,38 - 1,10 (м,

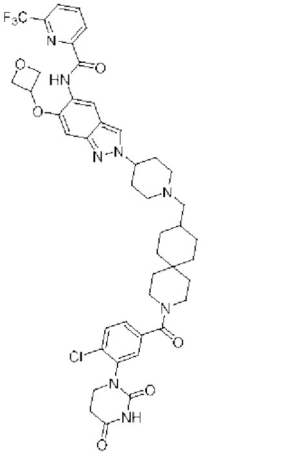
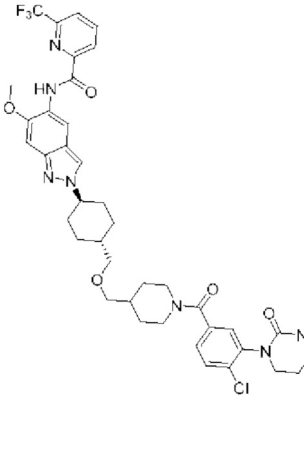
			4H).
Пример 57		N-(2-(3-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=835,2$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,40 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,42 – 4,32 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,69 (д, $J = 46,3$ Гц, 3H), 3,10 – 3,00 (м, 1H), 2,87 – 2,70 (м, 3H), 2,39 – 2,28 (м, 4H), 2,16 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,09 – 1,98 (м, 2H), 1,95 – 1,88 (м, 2H), 1,79 (д, $J = 12,1$ Гц, 4H), 1,69 – 1,52 (м, 3H), 1,43 – 1,33 (м, 2H), 1,29 (т, $J = 12,2$ Гц, 2H), 1,07 (д, $J = 10,2$ Гц, 2H).
Пример 58		N-(2-((1r,4r)-4-(9-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундец-3-ил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=821,4$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,53 – 8,35 (м, 2H), 8,35 – 8,30 (м, 2H, 1FA), 8,21 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,42 – 4,38 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,82 – 3,71 (м, 1H), 3,64 – 3,54 (м, 3H), 3,32 (с, 2H), 2,78 (д, $J = 5,3$ Гц, 7H), 2,20 (д, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,06 (д, $J = 9,9$ Гц, 2H), 2,00 – 1,86 (м, 2H), 1,65 – 1,35 (м, 10H).

Пример 59		N-(2-((1s,4s)-4-(9-(4-хлор-3-(2,4-диоксоте трагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундец-3-ил)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+=821,3$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 2Н), 8,69 (с, 1Н), 8,47 (д, $J = 7,7$ Гц, 1Н), 8,40 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,22 (д, $J = 7,7$ Гц, 1Н), 7,63 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н), 7,55 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 7,39 (дд, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 4,50 (м, 1Н), 3,98 (с, 3Н), 3,65 (дд, $J = 31,3, 24,7$ Гц, 4Н), 3,29 (м, 2Н), 2,74 (дд, $J = 8,9, 5,5$ Гц, 2Н), 2,46 – 2,22 (м, 7Н), 1,87 (м, 4Н), 1,49 (т, $J = 40,4$ Гц, 10Н).
Пример 60		N-(2-((1r,4r)-4-((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксоте трагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-азапиро[5,5]ундец-9-ил(этил)амино)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 863,4$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 2Н), 8,68 (с, 1Н), 8,48 – 8,37 (м, 2Н), 8,30 (с, 1Н), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,64 (д, $J = 8,3$ Гц, 1Н), 7,55 (д, $J = 1,7$ Гц, 1Н), 7,39 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 4,40 – 4,30 (м, 1Н), 3,98 (с, 3Н), 3,80 – 3,70 (м, 1Н), 3,62 (д, $J = 12,5$ Гц, 3Н), 3,29 (с, 2Н), 2,72 (дд, $J = 20,0, 13,1$ Гц, 3Н), 2,65 – 2,50 (м, 2Н), 2,18 – 2,08 (м, 2Н), 2,02 – 1,85 (м, 2Н), 1,85 – 1,70 (м, 4Н), 1,64 – 1,07 (м, 13Н), 0,98 (с, 3Н).

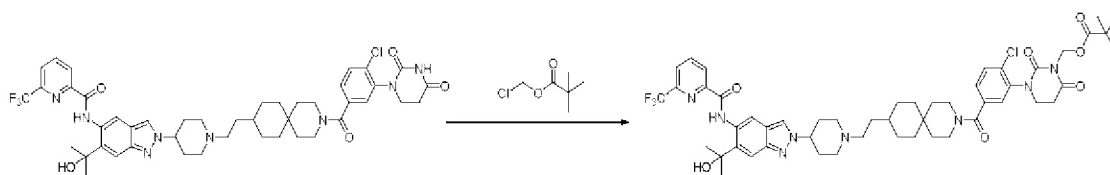
Пример 61		N-(2-(1-((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 889,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (с, 1Н), 10,40 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,44 (дт, $J = 15,7, 7,7$ Гц, 2Н), 8,25 (д, $J = 7,5$ Гц, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н), 7,55 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 7,39 (д, $J = 10,0$ Гц, 1Н), 4,50 (с, 1Н), 3,75 (с, 1Н), 3,60 (с, 3Н), 3,30 (с, 2Н), 2,96 (с, 2Н), 2,81 – 2,72 (м, 2Н), 2,18 (с, 2Н), 2,10 (д, $J = 5,3$ Гц, 6Н), 1,70 (с, 2Н), 1,60 (с, 2Н), 1,51 (с, 3Н), 1,36 (с, 1Н), 1,31 – 1,21 (м, 1Н), 1,12 (д, $J = 19,7$ Гц, 4Н).
Пример 62		N-(2-((1r,4r)-4-((((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил(метил)амино)метил)циклогексил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 837,5$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1Н), 10,50 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,45 (д, $J = 8,6$ Гц, 1Н), 8,36 (д, $J = 5,7$ Гц, 2Н), 8,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 7,64 (д, $J = 7,1$ Гц, 1Н), 7,56 (д, $J = 5,3$ Гц, 2Н), 7,39 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н), 5,93 (с, 1Н), 4,41 (м, 2Н), 3,68 (д, $J = 53,7$ Гц, 3Н), 3,06 (м, 1Н), 2,75 (м, 3Н), 2,15 (м, 9Н), 1,99 – 1,87 (м, 4Н), 1,79 (м, 2Н), 1,62 (м, 8Н), 1,08 (м, 4Н).
Пример 63		N-(2-((1r,4r)-4-((((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 891,4$. Н-ЯМР-МС21-308-111: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36 (с, 1Н), 10,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,45 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 8,36 (дд, $J = 9,7, 5,9$ Гц, 2Н), 8,21 – 8,11 (м, 1Н), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н), 7,59 – 7,52 (м, 2Н), 7,39 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н), 5,94 (с, 1Н), 4,41 (м, 1Н), 3,76 (д, $J = 7,8$ Гц, 1Н), 3,69 – 3,49 (м, 3Н), 3,29 (м, 2Н), 2,81 – 2,70 (м, 2Н), 2,24 (д, $J = 37,0$ Гц, 6Н), 2,13 (д, $J = 10,7$ Гц, 2Н), 1,90 (дд, $J = 23,9, 11,1$ Гц, 4Н), 1,77 (д, $J = 11,7$ Гц, 2Н), 1,62 (с, 6Н), 1,51 (м, 5Н),

			1,31 (д, $J = 31,9$ Гц, 4H), 1,14 – 1,04 (м, 4H).
Пример 64		N-(2-((1r,4r)-4-(((2-(1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 810,3$. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,48 – 8,37 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,50 – 4,32 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,75 (с, 1H), 3,63 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,43 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,25 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,10 – 3,01 (м, 1H), 2,83 – 2,68 (м, 3H), 2,14 (д, $J = 9,1$ Гц, 2H), 1,89 (д, $J = 10,7$ Гц, 4H), 1,80 – 1,58 (м, 4H), 1,49 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,25 – 1,07 (м, 4H).
Пример 65		N-(2-((1r,4r)-4-(((1'-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-[1,4'-би(пиперидин)]-4-ил)л)метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 878,3$. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,40 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,38 (дд, $J = 33,5, 23,2$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,83 – 3,51 (м, 3H), 3,29 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,82 – 2,70 (м, 3H), 2,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,13 (д, $J = 10,2$ Гц, 4H), 1,99 – 1,78 (м, 5H), 1,65 (д, $J = 9,6$ Гц, 3H), 1,50 (м, 1H), 1,46 – 1,32 (м, 4H), 1,13 – 1,00 (м, 2H).

Пример 66		N-(2-(1-((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(диформетокси)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=871,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,59 – 7,17 (м, 4H), 4,45 (м, 1H), 3,82 – 3,50 (м, 4H), 3,29 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,79 – 2,71 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,08 (м, 6H), 1,71 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,51 (м, 3H), 1,32 (д, $J = 30,0$ Гц, 2H), 1,10 (м, 4H).
Пример 67		N-(2-((1r,4r)-4-(((4-(1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)бутил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=851,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,50 – 8,36 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,36 (т, $J = 11,4$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,80 – 3,70 (м, 1H), 3,65 – 3,50 (м, 2H), 3,12 – 2,92 (м, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 3H), 2,35 – 2,20 (м, 2H), 2,20 – 2,08 (м, 6H), 1,98 – 1,46 (м, 9H), 1,45 – 1,35 (м, 2H), 1,35 – 1,20 (м, 4H), 1,15 – 1,01 (м, 4H).
Пример 68		N-(2-(1-((3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(2-метоксиэтокси)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=879,3$.

Пример 69		N-(2-(1-(3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-(оксетан-3-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=877,3$.
Пример 70		N-(2-(1(1r,4r)-4-(((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метокси)метил)циклогексил)-6-метокси-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид	ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=796,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,50 – 8,36 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,39 (дд, $J = 31,0, 19,6$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,76 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,63 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,26 (д, $J = 5,9$ Гц, 4H), 3,15 – 2,85 (м, 1H), 2,75 (дд, $J = 10,9, 6,6$ Гц, 3H), 2,14 (д, $J = 9,1$ Гц, 2H), 1,88 (т, $J = 11,5$ Гц, 5H), 1,80–1,68 (м, 1H), 1,69 – 1,55 (м, 2H), 1,20 (дд, $J = 25,5, 11,5$ Гц, 4H).

Пример 71: метил-(3-(2-хлор-5-(9-(2-(4-(6-(2-гидроксипроп-2-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида)-2Н-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)-3-азаспиро[5,5]ундецил-3-карбонил)фенил)-2,6-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)пивалат



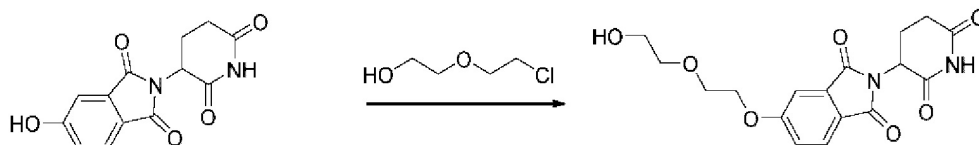
К смеси N-(2-(1-(2-(3-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3-азаспиро[5,5]ундец-9-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (182 мг, 0,208 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат цезия (82 мг, 0,249 ммоль) и хлорметилпивалат (63 мг, 0,416 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, фильтровали, затем фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением 50 мг целевого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+=991,1$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,37 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,40-8,33 (м, 2H), 8,16 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,49-4,36 (м, 1H), 3,84-3,63 (м, 2H), 3,62-3,50 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,97 (дт, $J=16,7, 7,9$ Гц, 4H), 2,40-2,35 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 6H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,58-1,47 (м, 3H), 1,47-1,32 (м, 4H), 1,31-1,22 (м, 2H), 1,18-1,04 (м, 13H).

Контрольная группа 1: N-(2-(1-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил)окси)этокси)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

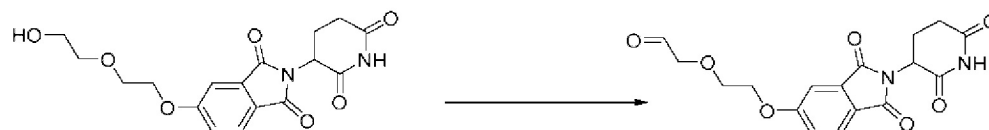
Стадия 1: получение 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)изоиндолин-1,3-диона



К смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (500 мг, 0,0018 моль) и 2-(2-хлорэтокси)этил-1-ола (227 мг, 0,0018 моль) в диметилсульфоксиде (20 мл) по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (706,2 мг, 0,0055 моль) и йодид калия (30 мг, 0,0002 моль). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Добавляли воду (30 мл) и этилацетат (100 мл), водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли и промывали соевым раствором (100 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 612 мг целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=363,0$

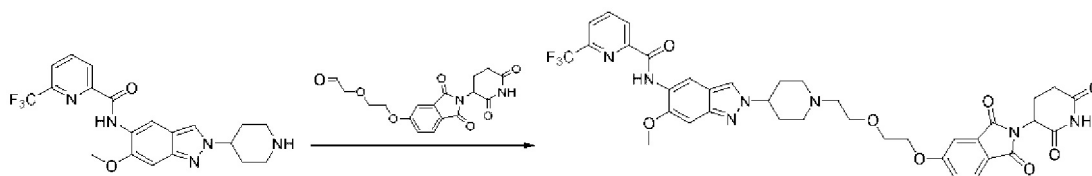
Стадия 2: получение 2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)ацетальдегида



Окислитель Десса-Мартина (393 мг, 0,88 ммоль) добавляли к смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)изоиндолин-1,3-диона (162 мг, 0,44 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C, и полученный реакционный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор гасили водой (30 мл) и дихлорметаном (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 32 мг целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=361,0$

Стадия 3: получение N-(2-(1-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил)окси)этокси)этил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



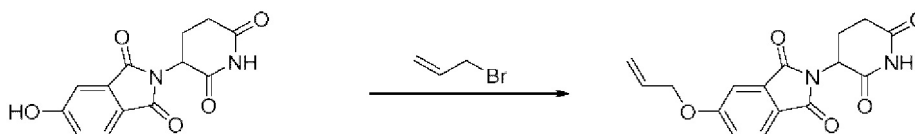
Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (36 мг, 0,17 ммоль) к смеси N-(6-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамида (24 мг, 0,05 ммоль) и 2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил)окси)этокси)ацетальдегида (40 мг, 0,11 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли концентрированием при пониженном давлении, и концентрат очищали ВЭЖХ с получением 3,25 мг целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 764,3$

^1H -ЯМР-LT-002-007: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD-SPE}$) δ 8,77 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,0 Гц, 3H), 8,31 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12-5,07 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 3,82 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,90-2,77 (м, 1H), 2,77-2,60 (м, 4H), 2,26 (с, 4H), 2,08 (д, J=5,2 Гц, 1H).

Контрольная группа 2: N-(2-(1-((1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил) пиридинкарбоксамид

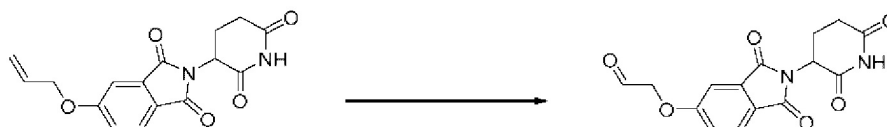
Стадия 1: получение 5-(аллилокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



Под защитой азота добавляли 3-бромпроп-1-ен (470 мг, 3,89 ммоль) к смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (1 г, 3,65 ммоль) и карбоната калия (1,01 г, 7,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. При 0°C реакцию гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 3). Органическую фазу собирали и промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали колоночной хроматографией с получением 0,85 г целевого продукта.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 315,1$

Стадия 2: 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)ацетальдегид

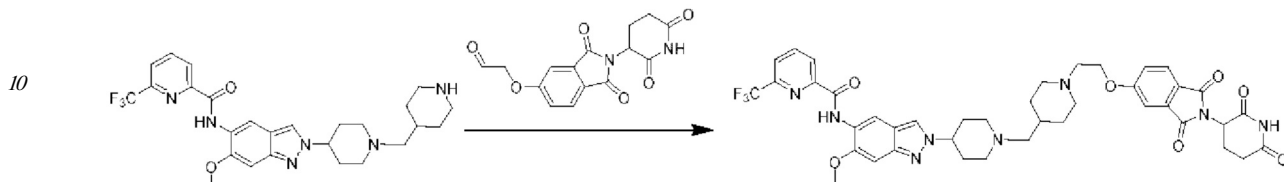


Озон вводили в раствор 5-(аллилокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,7 г, 2,23 ммоль) в метиленхлориде (200 мл) при -78°C до тех пор, пока реакционный раствор не приобретал синий цвет. Затем вводили азот до тех пор, пока реакционный раствор не становился бесцветным. Добавляли диметилсульфид (7,61 г,

123 ммоль) при -78°C в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, и концентрат очищали колоночной хроматографией с получением целевого продукта.

ЖХ-МС: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 317,1$

Стадия 3: получение N-(2-(1-((1-(2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-6-метокси-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид

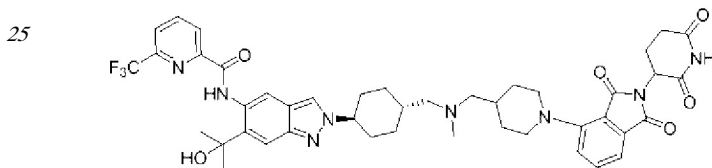


Его синтезировали с учетом метода стадии 3 контрольной группы 1.

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 817,1$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,11 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,12 (дд, $J=12,8, 5,3$ Гц, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,29 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,00-2,91 (м, 5H), 2,78-2,70 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,22-2,16 (м, 3H), 2,13-2,02 (м, 9H), 1,74-1,66 (м, 2H), 1,58-1,44 (м, 1H), 1,18-1,08 (м, 2H).

Контрольная группа 3: N-(2-((1г,4г)-4-(((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)метил)циклогексил)-6-(2-гидроксипроп-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридинкарбоксамид



Его получали с учетом метода получения соединения 1-317 в WO 2020113233

ЖХ-МС: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 843,3$

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,36 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,41-8,32 (м, 2H), 8,16 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42-7,17 (м, 2H), 5,94 (с, 1H), 5,09 (дд, $J=12,8, 5,3$ Гц, 1H), 4,47-4,36 (м, 1H), 3,70 (д, $J=10,0$ Гц, 2H), 2,90 (д, $J=12,7$ Гц, 3H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 9H), 2,05-1,81 (м, 7H), 1,74-1,55 (м, 8H), 1,32 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,11 (д, $J=11,9$ Гц, 2H).

II Пример тестов на биологическую активность

Пример теста 1: Тест на активность киназы IRAK4

Использовали набор для серин/треонинкиназы KinEASE-STK S1 (Cisbio) для обнаружения ингибирующего действия соединения на активность киназы IRAK4.

Конкретный метод заключался в следующем: соединение растворяли в диметилсульфоксиде, а затем разбавляли буферным раствором набора равным градиентом с получением конечного диапазона концентраций испытуемого соединения в реакционной системе 10000 нМ - 0,038 нМ, затем последовательно добавляли 2,5 нМ киназы, 1 мкМ биотинилированного полипептидного субстрата и 7 мкМ аденозинтрифосфата (АТФ) и инкубировали при 37°C в течение 120 мин. После этого в реакционную систему добавляли антитело против фосфорилированного серина/треонина, соединенное с соединением элемента европия, и модифицированный

стрептавидин XL665 для прекращения реакции. После инкубации при комнатной температуре в течение 1 ч определяли интенсивность флуоресценции каждой лунки при длинах волны излучения 620 нм и 665 нм и длине волны возбуждения 337 нм в режиме HTRF на устройстве для считывания микропланшетов En Vision (PerkinElmer), значение

5 отношения рассчитывали, используя формулу: $\text{Соотношение} = (665 \text{ нм} / 620 \text{ нм}) \times 10^4$. Путем сравнения с отношением интенсивности флуоресценции контрольной группы рассчитывали степень ингибирования соединения при каждой концентрации, а затем получали значение IC_{50} соединения путем аппроксимации нелинейной кривой с

10 логарифмической зависимостью концентрации от скорости ингибирования с помощью GraphPad Prism 7.

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 1.

Пример	IC ₅₀ (нМ)
Пример 1	2,5
Пример 2	2,9
Пример 3	2,7
Пример 4	12,2
Пример 5	9,1
Пример 6	7,6
Пример 7	5,9
Пример 8	10,5
Пример 9	18,0
Пример 10	6,5
Пример 11	6,0
Пример 12	7,9
Пример 13	7,9
Пример 14	6,9
Пример 15	6,0
Пример 16	9,2
Пример 17	7,9
Пример 18	9,6
Пример 19	16,9
Пример 20	9,5

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Пример 21	18,0
Пример 22	11,7
Пример 23	8,5
Пример 24	34,6
Пример 25	13,7
Пример 26	6,5
Пример 27	13,8
Пример 28	16,2
Пример 29	8,6
Пример 30	16,0
Пример 31	14,0
Пример 32	28,5
Пример 33	17,2
Пример 34	16,5
Пример 35	10,3
Пример 36	11,8
Пример 37	30,5
Пример 38	34,5
Пример 39	16,7
Пример 40	35,1
Пример 41	28,1
Пример 42	39,2
Пример 43	24,2
Пример 44	52,4
Пример 45	23,5

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Пример 46	43,1
Пример 47	34,2
Пример 48	61,8
Пример 49	3,4
Пример 50	7,2
Пример 51	11,3
Пример 52	9,2
Пример 53	6,3
Пример 54	7,5
Пример 55	10,6
Пример 56	3,6
Пример 57	3,8
Пример 58	4,3
Пример 59	11,04
Пример 60	6,43
Пример 61	128,2
Пример 62	6,9
Пример 63	4,4
Пример 64	48,0
Пример 65	1,6
Пример 66	21,4
Пример 67	5,13
Пример 71	114,0
Контрольная группа 1	44,2
Контрольная группа 2	15,2

Контрольная группа 3	16,2
----------------------	------

Экспериментальные результаты: соединение по изобретению может эффективно связываться с целевым белком и ингибировать активность киназы IRAK4.

Пример теста 2: деградация IRAK4 в клетках THP-1 соединениями изобретения В каждую лунку 24-луночного планшета для культивирования клеток инокулировали 0,95 мл клеток THP-1 (банк стволовых клеток Китайской академии наук) с плотностью посева клеток 5×10^5 клеток/лунку. Планшет с клетками помещали в инкубатор с 5% диоксидом углерода и культивировали в течение ночи при 37°C, затем добавляли 50 мкл соединения в диметилсульфоксиде. Конечная концентрация соединения находилась в диапазоне 1-3000 нМ. После непрерывного культивирования в течение 24 часов клетки собирали в центрифужную пробирку объемом 1,5 мл, центрифугировали при 1000 об/мин и 4°C в течение 5 минут. Осадок клеток очищали дважды с помощью 1xDPBS, ресуспендированные клетки лизировали 200 мкл лизата (клеточный лизат представлял собой лизат клеток Western и IP (Beyotime), дополненный 1 mM смесью фенилметилсульфонилфторида и ингибитора протеаз (Beyotime)), оставляли на льду в течение 30 минут, затем центрифугировали при 14000g при 4°C в течение 10 минут, и супернатант брали для определения уровня белка IRAK4 с помощью вестерн-блоттинга.

Метод вестерн-блоттинга (WB): концентрацию общего белка в супернатанте после лизиса клеток определяли с помощью набора BCA для количественного определения белков (Tiangen). В соответствии с концентрацией общего белка, обнаруженной набором BCA, супернатант доводили до 0,2 мкг/мкл с помощью PBS и 5 x буфера для загрузки белка SDS-PAGE (Beyotime), выдерживали в водяной бане при 100°C в течение 10 минут, затем помещали на ледяную ванну в течение 5 минут, центрифугировали при 14000g и 4°C в течение 5 минут, а затем собирали в качестве образца для загрузки WB. Готовый клей (KeyGEN) использовали для электрофореза белков с объемом загрузки 10 мкл (общий белок 2 мкг). После выдерживания в растворе Tris-MOPS-SDS (Adamas) проводили электрофорез при постоянном напряжении 120 В. После электрофореза белок на клейкой полоске переносили на PVDF-мембрану и выдерживали при постоянном напряжении 250 В на протяжении 50 минут. После переноса мембрану помещали в блокирующий буфер 1 x QuickBlock (Beyotime) и инкубировали ее в течение 30 минут при комнатной температуре. После блокировки PVDF-мембраны инкубировали с первичными антителами IRAK4 (Abcam) в течение ночи при 4°, мембраны промывали буфером TBST (2,4 г Tris, 8,8 г NaCl, 1,5 мл Tween 20, доводили pH до 7,4, постоянный объем до 1 л) в течение 30 минут, инкубировали со вторичными антителами (Abcam) в течение 2 часов при комнатной температуре, в конце инкубировали с Clarity Western ECL Substrate (BIO-RAD) в течение 5 минут для проявления люминесценции, использовали систему визуализации хемилюминесценции (Clinx, chemi Scope 6200 Touch) для проявления и фотографического картирования белков. Белковую карту анализировали с помощью программного обеспечения Clinx для анализа хемилюминесценции для получения шкалы оттенков серого цвета. Используя формулу: значение коррекции в оттенках серого = (значение в оттенках серого для целевого белка / соответствующее значение в оттенках серого внутреннего эталона) $\times 10^3$, вычисляли значение коррекции в оттенках серого для каждого образца. Скорость деградации рассчитывали путем сравнения со значением коррекции оттенков серого в контрольной группе. Кроме того, значения DC_{50} и D_{max} соединения были получены с помощью нелинейной кривой, аппроксимирующей логарифмическую зависимость концентрации от скорости ингибирования с помощью

GraphPad Prism 7.

Таблица 2.

Пример	DC ₅₀ (нМ)	D _{max} (%)
Пример 1	3,0	94,6
Пример 2	7,4	99,1
Пример 3	23,1	90,5
Пример 6	24,0	91,7
Пример 7	9,4	95,5
Пример 9	16,4	94,3
Пример 10	2,3	100,0
Пример 11	27, 7	99,6

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Пример 12	1,4	96,9
Пример 16	7,1	99,4
Пример 17	5,3	96,9
Пример 18	7,1	99,4
Пример 19	13,4	92,8
Пример 20	12,2	93,7
Пример 21	4,0	90,1
Пример 22	16,4	94,3
Пример 23	32,4	97,6
Пример 25	0,82	98,0
Пример 26	1,0	86,9
Пример 27	3,5	96,3
Пример 28	0,8	99,4
Пример 30	2,3	98,4
Пример 31	2,6	97,1
Пример 32	5,1	96,9
Пример 33	2,1	96,6
Пример 34	2,5	98,1
Пример 35	8,4	95,2
Пример 36	4,0	92,5
Пример 39	10,5	89,4
Пример 40	4,8	98,0
Пример 41	2,9	97,7
Пример 42	7,8	100,0
Пример 43	4,9	98,7

	Пример 44	2,3	98,5
	Пример 45	1,9	98,2
5	Пример 46	4,0	97,8
	Пример 47	5,4	98,3
10	Пример 48	6,0	98,0
	Пример 49	1,8	99,2
	Пример 50	5,6	97,0
15	Пример 51	27,5	95,4
	Пример 53	5,9	96,3
20	Пример 54	1,4	98,9
	Пример 55	2,70	98,1
	Пример 56	3,0	97,0
25	Пример 58	7,6	92,1
	Пример 60	5,1	93,2
	Пример 62	5,6	92,3
30	Пример 64	13,9	95,6
	Пример 65	13,4	98,3
35	Пример 66	16,1	95,3
	Пример 67	11,5	99,2
	Пример 71	3,70	97,0
40	Контрольная группа 1	38,1	73,9
	Контрольная группа 2	40,6	85,1
45	Контрольная группа 3	19,8	75,3

Экспериментальные результаты: соединение по настоящему изобретению может эффективно вызывать деградацию белка киназы IRAK4 в клетках THP-1 и обладает превосходной активностью деградации.

Пример теста 3: деградация IKZF1 и IKZF3 в клетках L363 под действием соединения изобретения

В 24-луночный планшет для культивирования клеток инокулировали 0,95 мл клеток L363 (Nanjing Co-bioer) на лунку с плотностью посева клеток 6×10^5 клеток/лунку.

Планшет с клетками помещали в инкубатор с 5% диоксидом углерода и культивировали при 37°C в течение 8 часов, затем добавляли 50 мкл раствора соединения. Конечная концентрация соединения составляла 1000 нМ. После продолжения культивирования в течение 16 часов клетки собирали в центрифужную пробирку объемом 1,5 мл и центрифугировали при 3000 об/мин и 4°C в течение 5 минут. Осадок клеток очищали дважды с помощью 1×DPBS, ресуспендированные клетки лизировали 100 мкл лизата (клеточный лизат представлял собой лизат клеток Western и IP (Beyotime), дополненный 1 мМ смесью фенилметилсульфонилфторида и ингибитора протеаз (Beyotime)), оставляли на льду в течение 30 минут, затем центрифугировали при 14000g при 4°C в течение 10 минут, и супернатант брали для определения уровня белков IKZF1 и IKZF3 с помощью вестерн-блоттинга. Концентрацию общего белка в супернатанте после лизиса клеток определяли с помощью набора BCA для количественного определения белков (Tiangen). В соответствии с концентрацией общего белка, обнаруженной набором BCA, супернатант доводили до 0,2 мкг/мкл с помощью PBS и 5 × буфера для загрузки белка SDS-PAGE (Beyotime), выдерживали в водяной бане при 100°C в течение 10 минут, затем помещали на ледяную ванну в течение 5 минут, центрифугировали при 14000g и 4°C в течение 5 минут, а затем собирали в качестве образца для загрузки WB. Готовый клей (KeyGEN) использовали для электрофореза белков с объемом загрузки 10 мкл (общий белок 2 мкг). После выдерживания в растворе Tris-MOPS-SDS (Adamas) проводили электрофорез при постоянном напряжении 120 В. После электрофореза белок на клейкой полоске переносили на PVDF-мембрану и выдерживали при постоянном напряжении 250 В на протяжении 50 минут. После переноса мембрану инкубировали в 5% растворе бычьего сывороточного альбумина в течение 2 часов при комнатной температуре. После блокировки PVDF-мембраны инкубировали с первичными антителами IKZF1 (CST) и первичными антителами IKZF3 (Abcam) в течение ночи при 4°, мембраны промывали буфером TBST (2,4 г Tris, 8,8 г NaCl, 1,5 мл Tween 20, доводили pH до 7,4, постоянный объем до 1 л) в течение 30 минут, инкубировали со вторичными антителами (Abcam) в течение 2 часов при комнатной температуре, в конце инкубировали с субстратом Clarity Western ECL Substrate (BIO-RAD) в течение 5 минут для проявления люминесценции, использовали систему визуализации хемилюминесценции (Clinx, chemi Score 6200 Touch) для проявления и фотографического картирования белков. Белковую карту анализировали с помощью программного обеспечения Clinx для анализа хемилюминесценции для получения шкалы оттенков серого цвета. Используя формулу: значение коррекции в оттенках серого = (значение в оттенках серого для целевого белка / соответствующее значение в оттенках серого внутреннего эталона) $\times 10^3$, вычисляли значение коррекции в оттенках серого для каждого образца. Скорость деградации рассчитывали путем сравнения со значением коррекции оттенков серого в контрольной группе.

Таблица 3.

Соединение	Концентрация (нМ)	Скорость деградации IKZF1 (%)	Скорость деградации IKZF3 (%)
Помалидомид	1000	99,7±0,2	98,6±0,6
Контрольная группа 2	1000	47,5±9,7	71,2±5,7
Контрольная группа 3	1000	97,2±2,6	92,8±5,0
Пример 34	1000	10,2±1,8	-2,2±2,8
Пример 31	1000	8,4±13,9	17,8±3,6
Пример 40	1000	53,8±2,0	9,8±2,0

Примечание. В таблице 3 «-» означает отсутствие деградации IKZF1 и IKZF3.

Экспериментальные результаты показывают, что соединение по настоящему изобретению обладает хорошей селективностью деградации, отсутствием или небольшой степенью деградации для IKZF1 и IKZF3 и небольшими побочными токсическими эффектами, что дает преимущества запатентованному лекарственному средству.

Пример теста 4: Определение концентрации цитокинов в индуцированной LPS секреции PBMC человека

Замороженные моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) человека (Milestone, PB010C) ресуспендировали в среде RPMI 1640 (Gibco, A1049101) после ее восстановления с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, 10099141), 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122). В тот же день в каждую лунку 96-луночного прозрачного планшета для клеток (Labserv, 310109008) вносили по 150 мкл PBMC так, чтобы плотность посева клеток составляла 2×10^5 клеток/лунку. Затем в соответствующие лунки, покрытые клетками, добавляли по 50 мкл разбавленного раствора соединения до достижения конечной концентрации соединения в диапазоне 0,026-10000 нМ. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,25%. После культивирования обработанного лекарственным средством планшета для клеток при 37°C в течение 1 часа или 20 часов в инкубаторе с 5% CO₂ добавляли 10 мкл липополисахарида (LPS) (0111:B4) (Sigma, L4391) с конечной концентрацией 100 нг/мл. Планшет для клеток снова помещали в инкубатор с 5% CO₂ при 37°C на 5 часов, центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 минут, из каждой лунки отбирали 100 мкл клеточного супернатанта и переносили в новый 96-луночный прозрачный планшет для клеток для проведения теста концентрации цитокина, планшет был заморожен при температуре -80°C для тестирования.

Обнаружение интерлейкина-6 (IL-6) набором AlphaLISA

Концентрацию IL-6 в супернатанте клеток PBMC человека, индуцированных LPS, определяли с использованием набора для обнаружения интерлейкина-6 (IL-6) AlphaLISA (PerkinElmer, AL223 C).

В соответствии с инструкцией набора готовили стандартные растворы IL-6 с различными концентрациями в диапазоне концентраций 0-100000 пг/мл. Отбирали 2 мкл стандартного раствора IL-6 в различных концентрациях и образец тестируемого клеточного супернатанта, соответственно добавляли их в 384-луночные планшеты белого цвета (PerkinElmer, 6007299), затем в каждую лунку добавляли смешанный

раствор из 8 мкл 5 × гранул с антителами против рецептора IL-6 (конечная концентрация: 10 мкг/мл) и мечеными биотином антителами против IL-6 (конечная концентрация 1 нМ) и инкубировали при 23°C в течение 60 минут. Наконец, в каждую лунку добавляли 10 мкл 2 × меченных стрептавидином донорских гранул (конечная концентрация: 40 мкг/мл) и инкубировали при 23°C в течение 30 минут в отсутствие света. После инкубации значение сигнала AlphaLISA определяли в стандартном режиме настройки AlphaScreen на устройстве для считывания микропланшетов En Vision (PerkinElmer, 2105).

Стандартную кривую строили по значению сигнала AlphaLISA для каждой концентрации стандартного раствора IL-6, а затем на основе соответствующей концентрации на стандартной кривой для значения сигнала AlphaLISA тестируемого образца определяли концентрацию IL-6 в супернатанте каждого клеточного лизата. По сравнению с концентрацией IL-6 в контрольной группе рассчитывали скорость ингибирования соединения при каждой концентрации, а затем рассчитывали значение IC₅₀ соединения путем аппроксимации нелинейной кривой с логарифмической зависимостью концентрации от скорости ингибирования с помощью GraphPad Prism 7.

Таблица 4.

Пример	IC ₅₀ (нМ)
Контрольная группа 2	2046
Контрольная группа 3	47,5
Пример 1	4,9
Пример 28	4,7
Пример 31	1,8
Пример 32	9,7
Пример 41	5,1
Пример 55	0,8
Пример 53	2,8
Пример 49	3,7
Пример 54	2,6
Пример 56	3,2

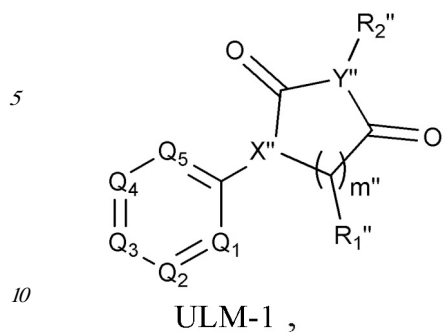
Экспериментальные результаты: соединения по настоящему изобретению обладают хорошим ингибирующим действием на продукцию IL-6 иммунными клетками.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I
PTM-L-ULM

I,

где ULM имеет следующую структуру:



где в ULM-1:

X'' представляет собой СН или N;

Y'' представляет собой N ;

15 Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ и Q₅ каждый независимо представляет собой CR₃";

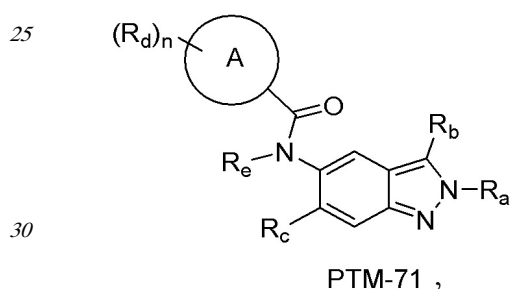
R₃" каждый независимо представляет собой водород, галоген, C1-C6 алкил, -O(C1-C6 алкил); и алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена;

m'' равно 2;

²⁰ R₁" каждый независимо представляет собой водород;

R₂" представляет собой водород или C1-C6 алкил, C1-C6 алкил необязательно замещен группой, выбранной из -O-(C=O)-(C1-C6 алкила);

РТМ представляет собой



где в РТМ-71:

кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил;

35 R_d каждый независимо представляет собой водород, галоген или C1-C6 алкил; и алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена или гидроксила;

n представляет собой 1;

R_e представляет собой водород;

40 R_c представляет собой водород, -O-(C1-C6 алкил), -O-(3-8-членный гетероциклоалкил), C1-C6 алкил; и алкил, гетероциклоалкил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена или -O-(C1-C6 алкила);

R_b представляет собой водород, -O-(C1-C6 алкил) или C1-C6 алкил; и алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила или галогена;

R_a представляет собой водород, 3-8-членный гетероциклоалкил, C3-C8 циклоалкил;

L представляет собой $-(CH_2)_i-$, и один или более метиленов в $-(CH_2)_j-$ необязательно

заменены группой, выбранной из $-NR^{3'}$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)NR^{3'}$ -, $-NR^{3'}C(O)$ -, C_3 - C_{12} циклоалкилена или 3-12-членного гетероциклоалкилена, содержащего один или два гетероатома N;

$R^{3'}$ каждый независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

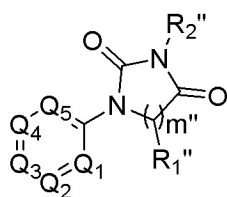
j равен 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;

гетероарил содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O;

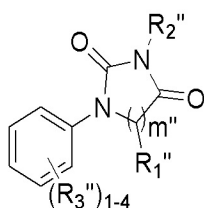
3-8-членный гетероциклоалкил содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O.

2. Соединение формулы I по п. 1, где R_3'' в ULM-1, каждый независимо, представляет собой водород, галоген, $-O(C_1$ - C_6 алкил) или C_1 - C_6 алкил и алкил необязательно замещен от 1 до 3 галогенами; предпочтительно каждый R_3'' независимо представляет собой водород, F, Cl, метил, метокси, этокси, трифторметокси или трифторметил.

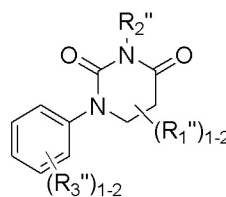
3. Соединение формулы I по п. 1, где ULM выбран из группы, состоящей из:



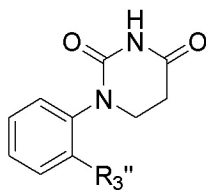
ULM-1a



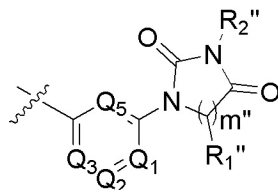
ULM-1b



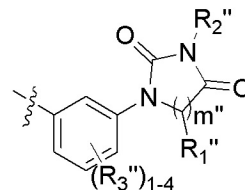
ULM-1c



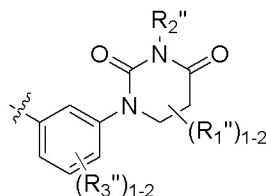
ULM-1d



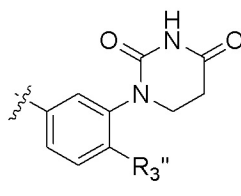
ULM-1e



ULM-1f



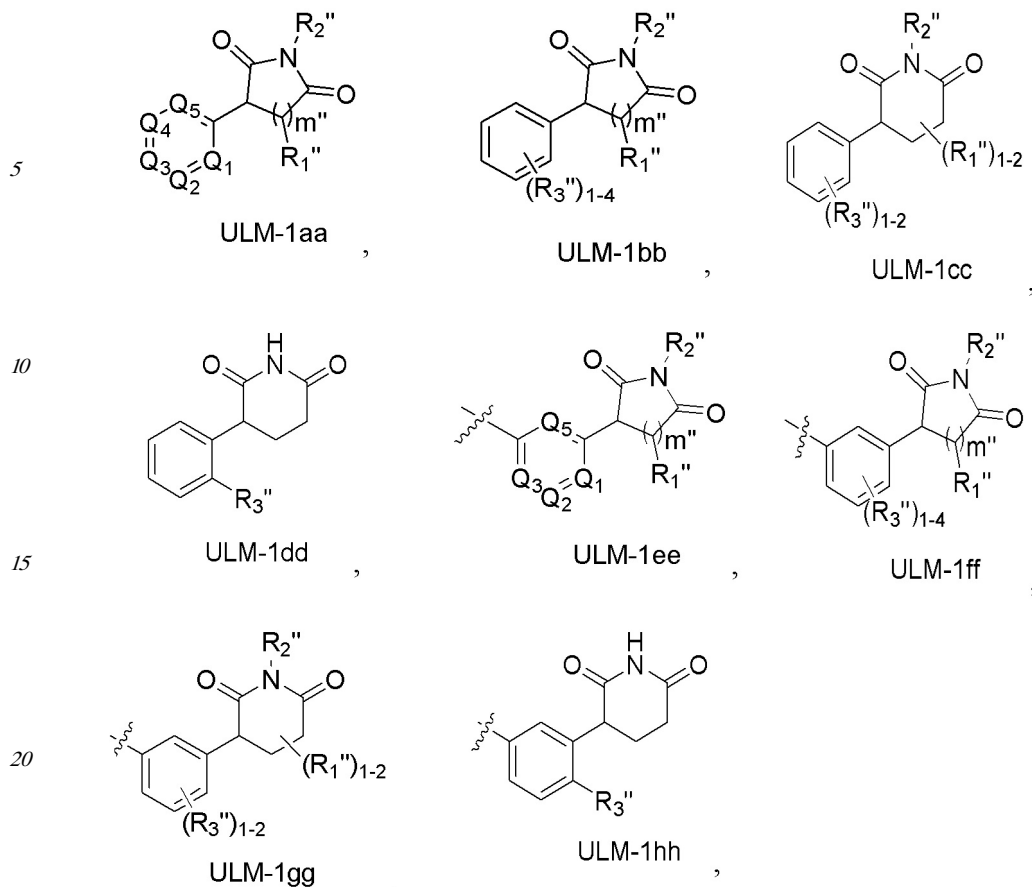
ULM-1g



ULM-1h

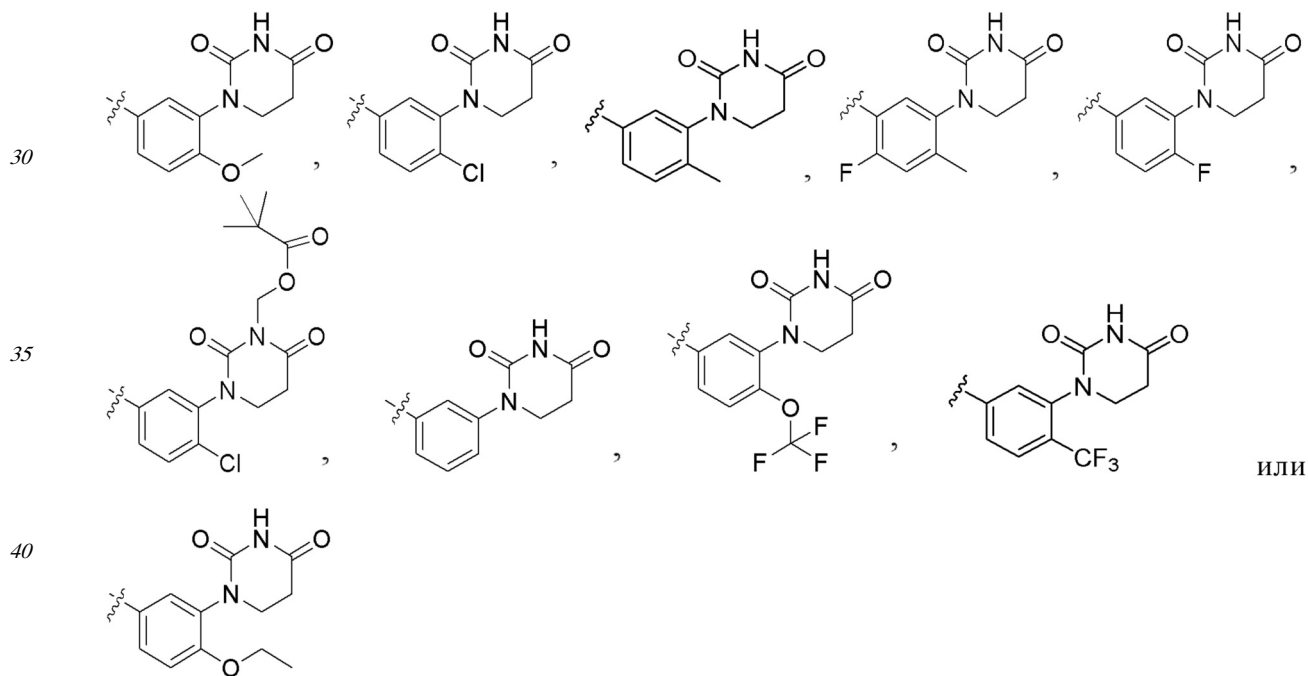
где Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , R_1'' , R_2'' , R_3'' и m'' определены такими, как указано в п. 1.

4. Соединение формулы I по п. 1, где ULM выбран из группы, состоящей из:

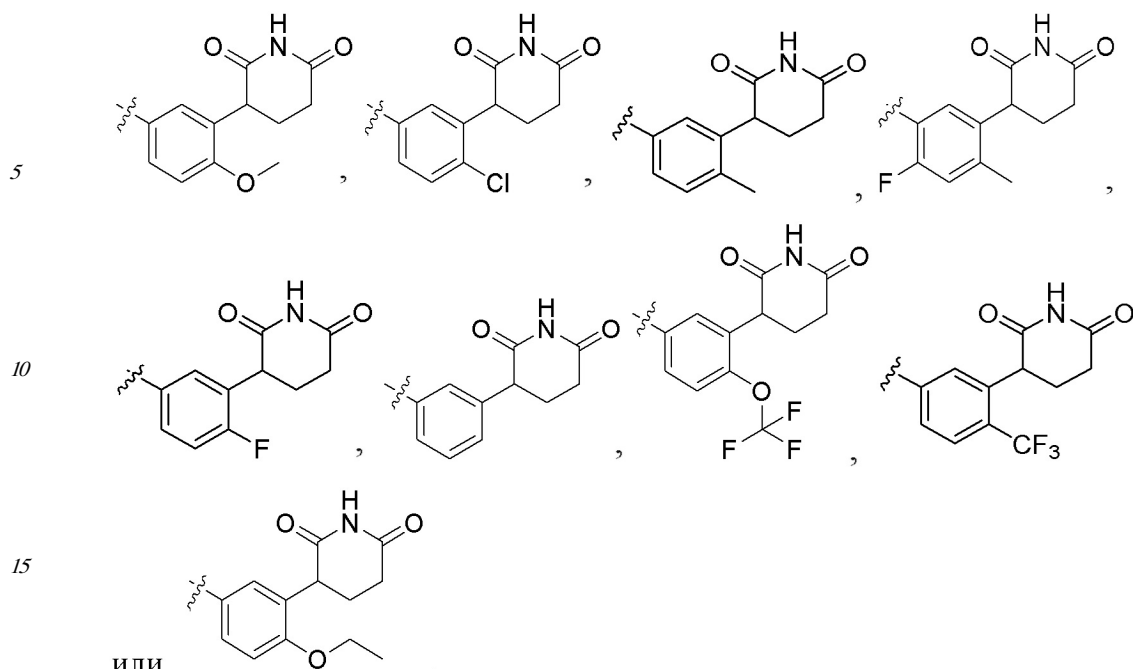


где Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, R₁'', R₂'', R₃'', и m'' определены такими, как указано в п. 1.

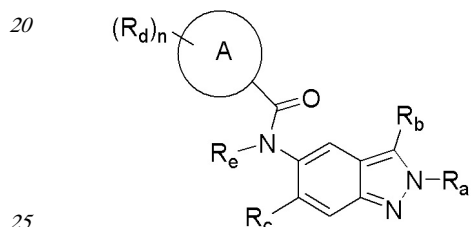
5. Соединение формулы I по п. 3, где ULM выбран из:



6. Соединение формулы I по п. 4, где ULM выбран из:



7. Соединение формулы I по п. 1, где РТМ представляет собой



РТМ-71,

где в РТМ-71:

кольцо А представляет собой пиридил;

30 R_d каждый независимо представляет собой водород, галоген или C1-C6 алкил; и алкил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена или гидроксила;

n равно 1;

R_e представляет собой водород;

35 R_c представляет собой водород, -O(C1-C6 алкил), C1-C6 алкил или -O(3-6-членный гетероциклоалкил); и алкил, и гетероциклоалкил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена или -O-(C1-C6 алкила);

R_b представляет собой водород или C1-C6 алкил и алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила или галогена;

40 R_a представляет собой водород, 3-8-членный гетероциклоалкил, C3-C8 циклоалкил.

8. Соединение формулы I по п. 7, где R_d представляет собой водород, F, метил, дифторметил, трифторметил или 2-гидроксипропил.

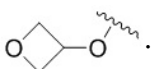
9. Соединение формулы I по п. 7, где R_c в РТМ-71 представляет собой C1-C6 алкил и алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из гидроксила и галогена; предпочтительно R_c представляет собой дифторметил или 2-гидроксипропил.

10. Соединение формулы I по п. 9, где R_c в РТМ-71 представляет собой C1-C6 алкил

и алкил замещен гидроксилом.

11. Соединение формулы I по п. 7, где R_c в РТМ-71 представляет собой $-O(C1-C6$ алкил) и алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо
5 выбранными из гидроксила, галогена или $-OCH_3$; предпочтительно R_c представляет собой метокси, этокси, изопропокси, $-OCH_2CH_2OCH_3$, дифторметокси или трифторметокси.

12. Соединение формулы I по п. 7, где R_c в РТМ-71 представляет собой $-O(3-6$ -членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N или O);

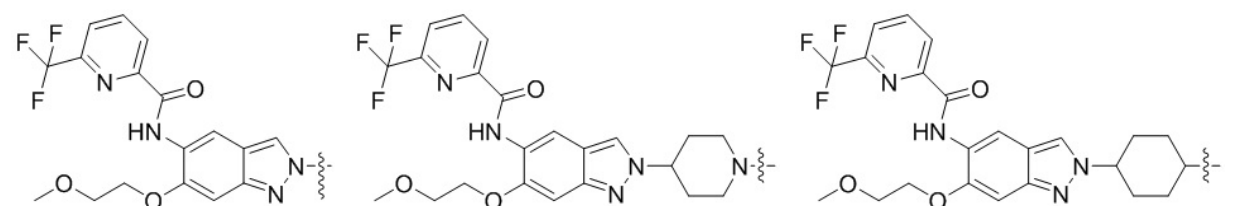
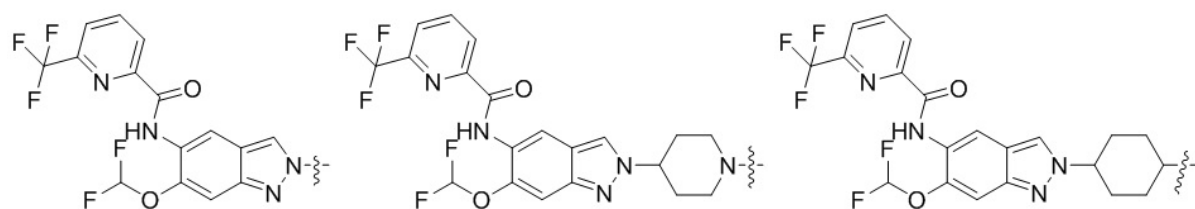
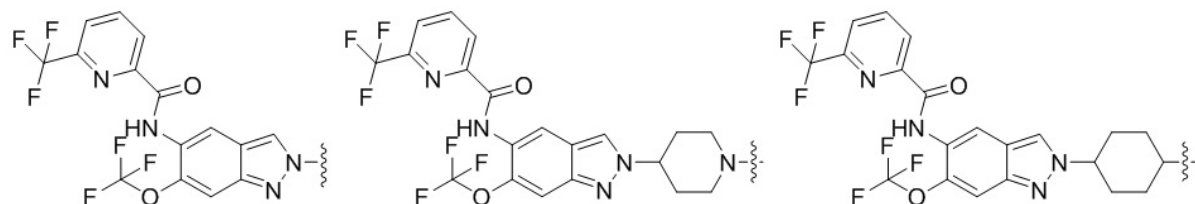
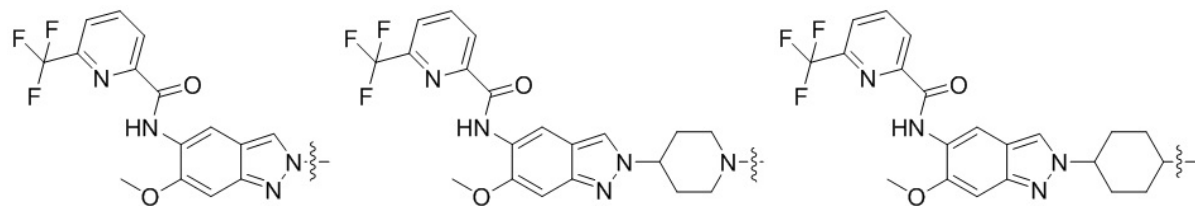
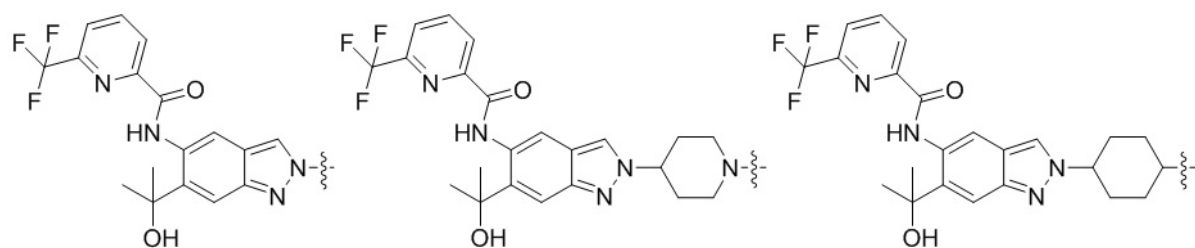
10 предпочтительно .

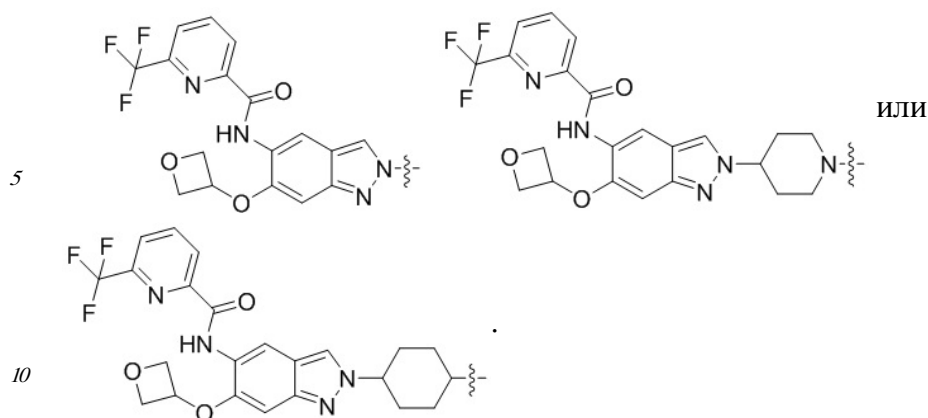
13. Соединение формулы I по п. 7, где R_b в РТМ-71 представляет собой водород или метил.

14. Соединение формулы I по п. 7, где R_a в РТМ-71 представляет собой пиперидинил.

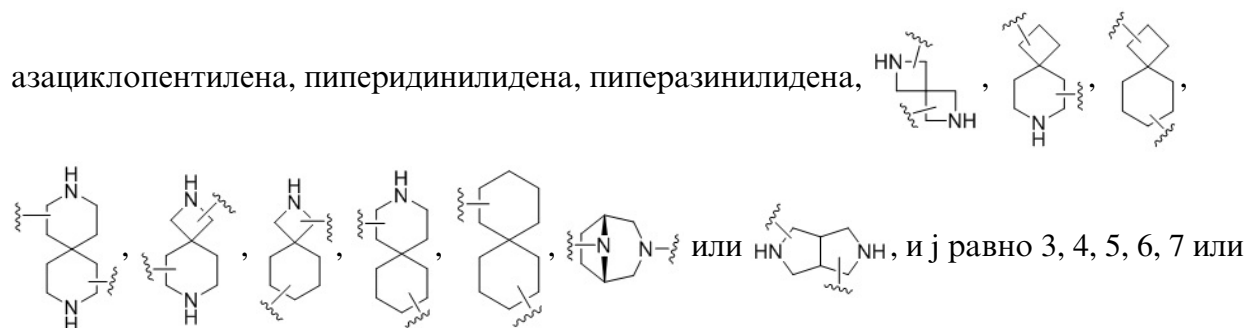
15. Соединение формулы I по п. 7, где R_a в РТМ-71 представляет собой циклогексан.

16. Соединение формулы I по п. 7, где РТМ представляет собой

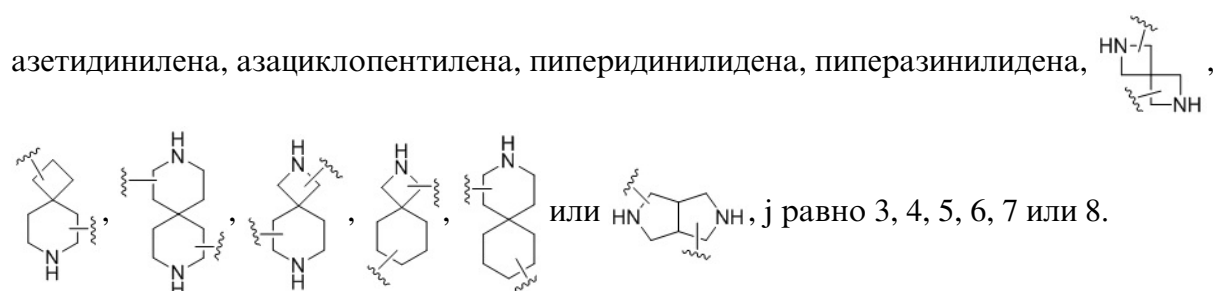




17. Соединение формулы I по п. 1, где L представляет собой $-(CH_2)_j$, 1, 2, 3 или 4 метилена в $-(CH_2)_j$ - необязательно замещены группой, выбранной из $-NH-$, $-NCH_3-$, $-NCH_2CH_3-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NCH_3-$, $-NHC(O)-$, $-NCH_3C(O)-$, циклопропилена, циклобутилена, цикlopентилена, циклогексилидена, азиридилилена, азетидинилена,

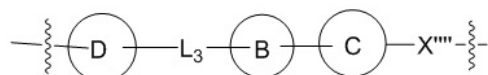


8. 18. Соединение формулы I по п. 1, где L представляет собой $-(CH_2)_j$, 1, 2 или 3 метилена в $-(CH_2)_j$ - необязательно замещены группой, выбранной из $-O-$, $-NH-$, $-NCH_3-$, $-NCH_2CH_3-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NCH_3C(O)-$, $-C(O)NCH_3-$, азиридилилена,



19. Соединение формулы I по п. 1, где L представляет собой $-(CH_2)_{j-1}-C(O)-$, причем метилен в $-(CH_2)_{j-1}-C(O)-$ является таким, как определено в п. 1, необязательно замещен одной или более группами, j является таким, как определено в п. 1.

20. Соединение формулы I по п. 1, где L представляет собой LA



LA,

где в LA:

кольцо D отсутствует или представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома N;

кольцо B отсутствует или представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкилен,

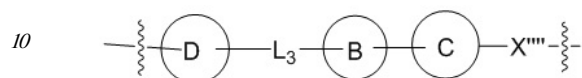
содержащий 1-2 гетероатома N;

кольцо С отсутствует или представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1-2 гетероатома N;

X^{'''} представляет собой -C(O)-, -NHC(O)- или -NCH₃C(O)-;

5 L₃ представляет собой -(CH₂)_k, один или два метилена в L₃ необязательно замещены заместителем, выбранным из -O-, -NH- или -N(C1-C6 алкила)-, k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

21. Соединение формулы I по п. 1, где L представляет собой LA

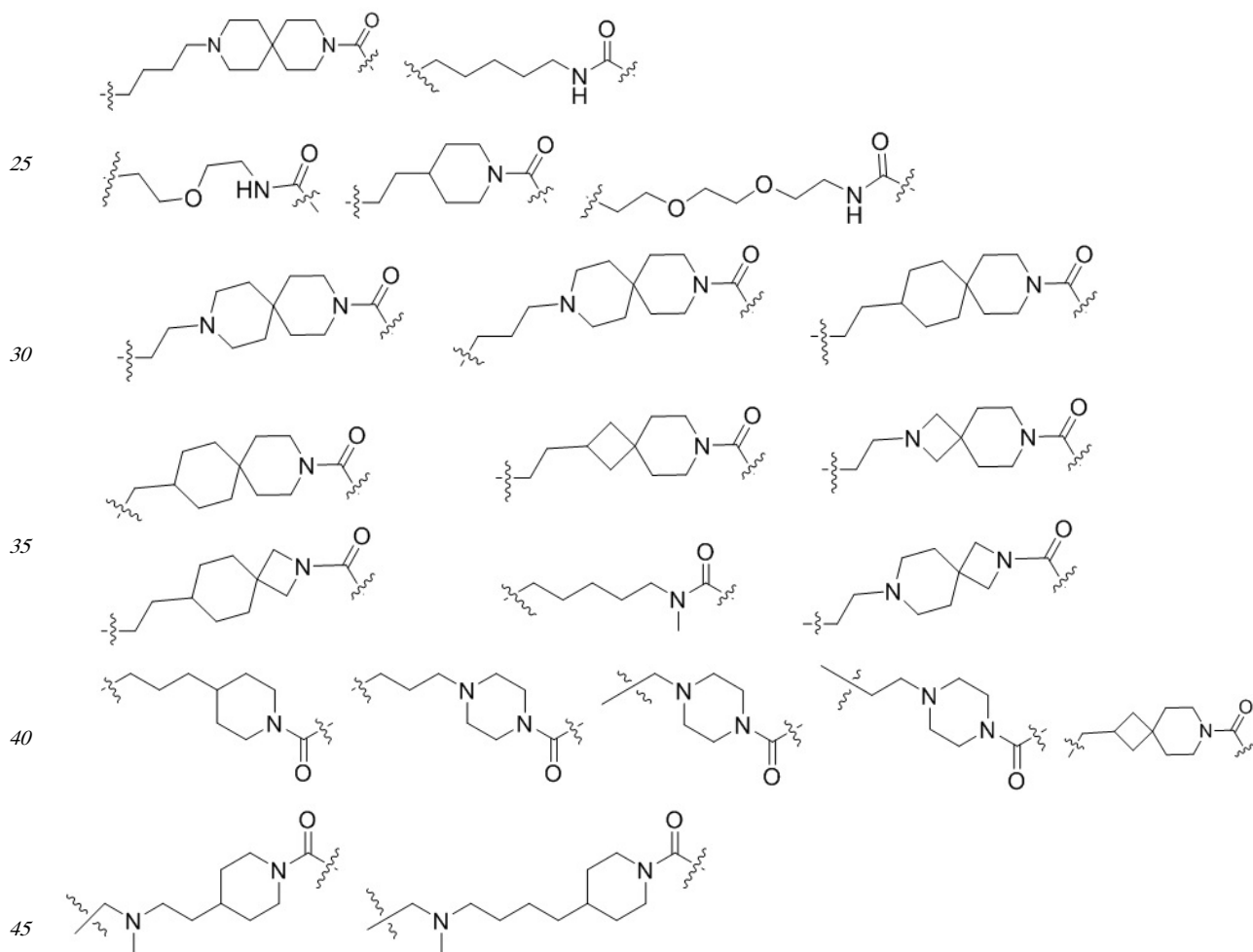


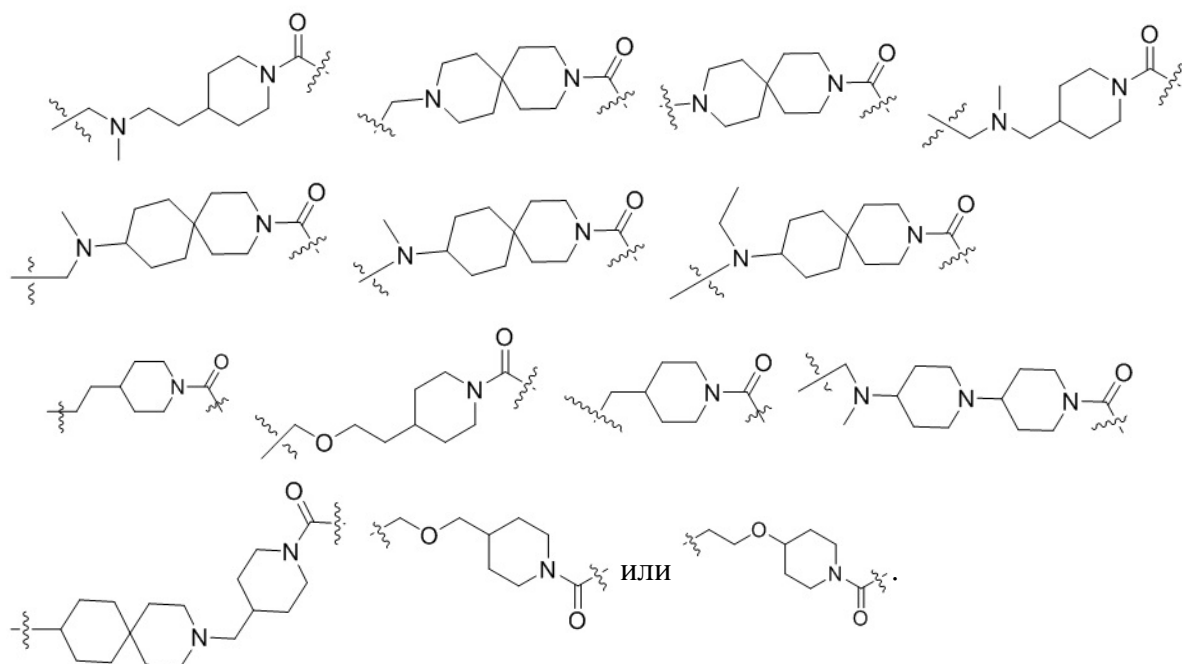
LA,

где в LA:

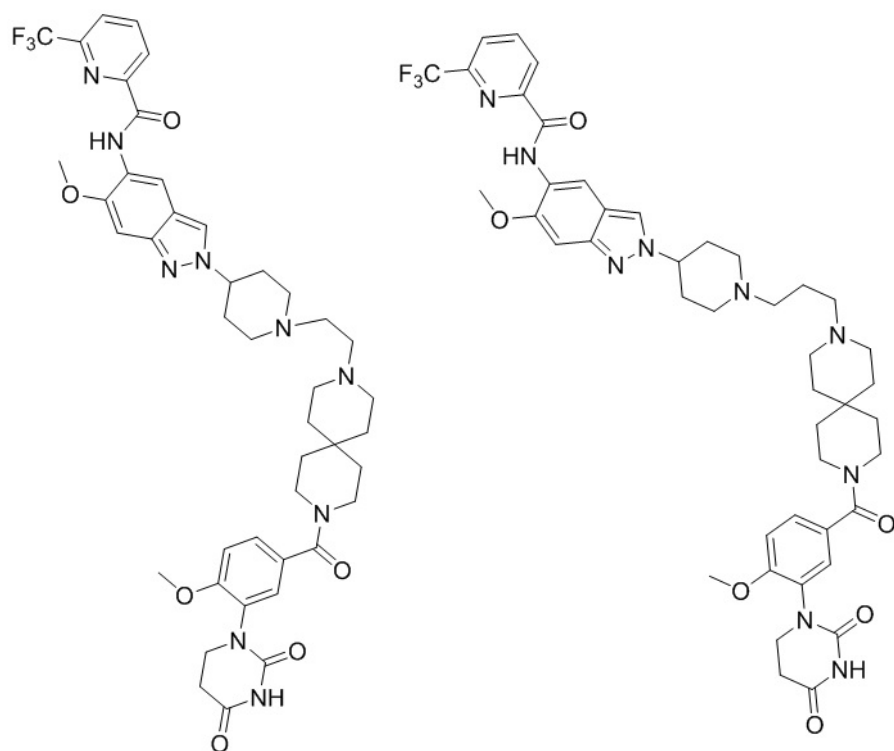
15 кольцо D и кольцо B отсутствуют, кольцо C представляет собой 4-7-членный насыщенный моноциклический гетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, либо 7-11-членный спирогетероциклоалкилен, содержащий 1 или 2 гетероатома азота; X^{'''} представляет собой -C(O)-; L₃ представляет собой -(CH₂)_k, один метилен в L₃ необязательно замещен группой, выбранной из -O-, -NH-, -NCH₃- или -NCH₂CH₃-; и k равно 2, 3 или 4.

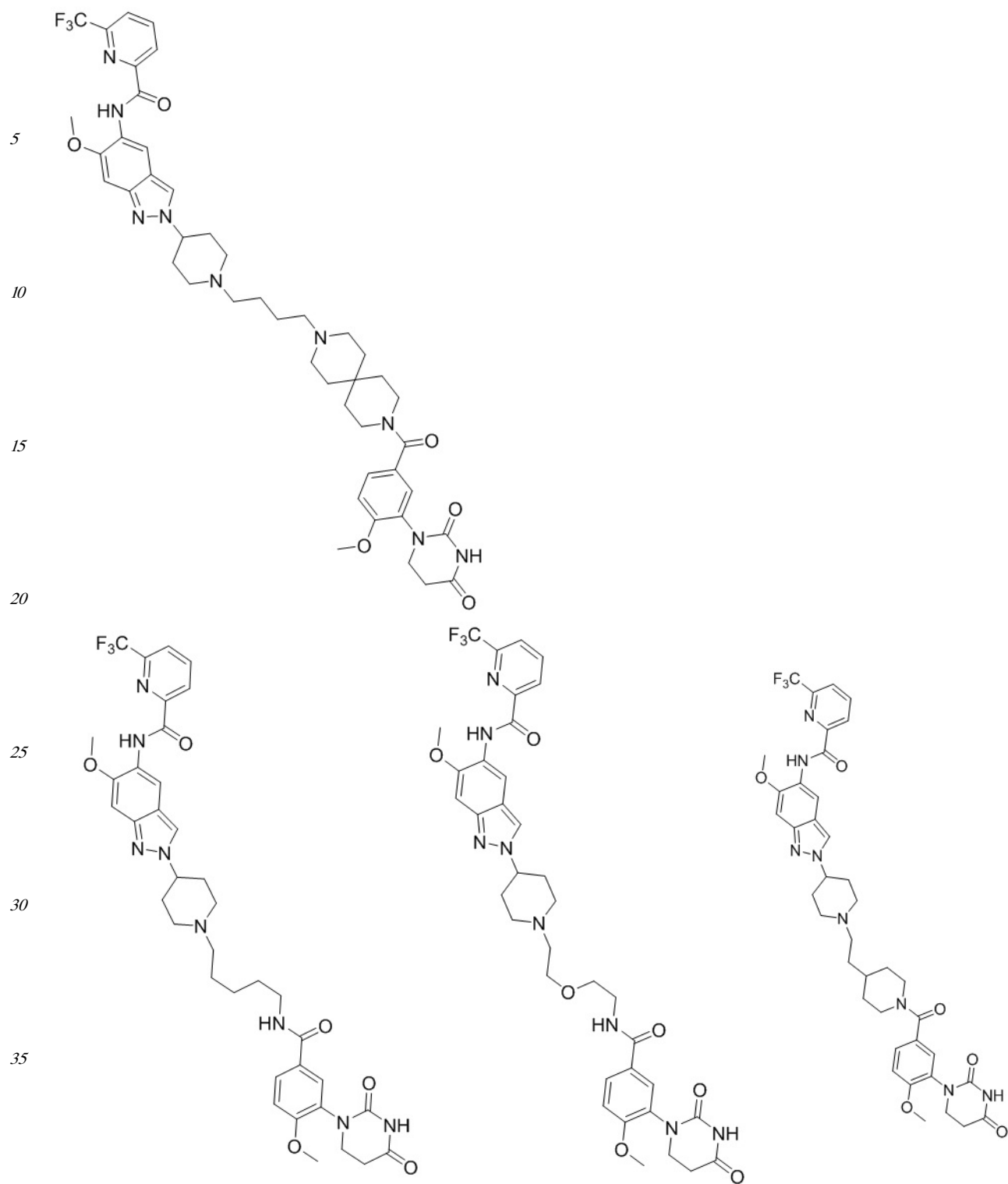
20 22. Соединение формулы I по п. 1, где L представляет собой:

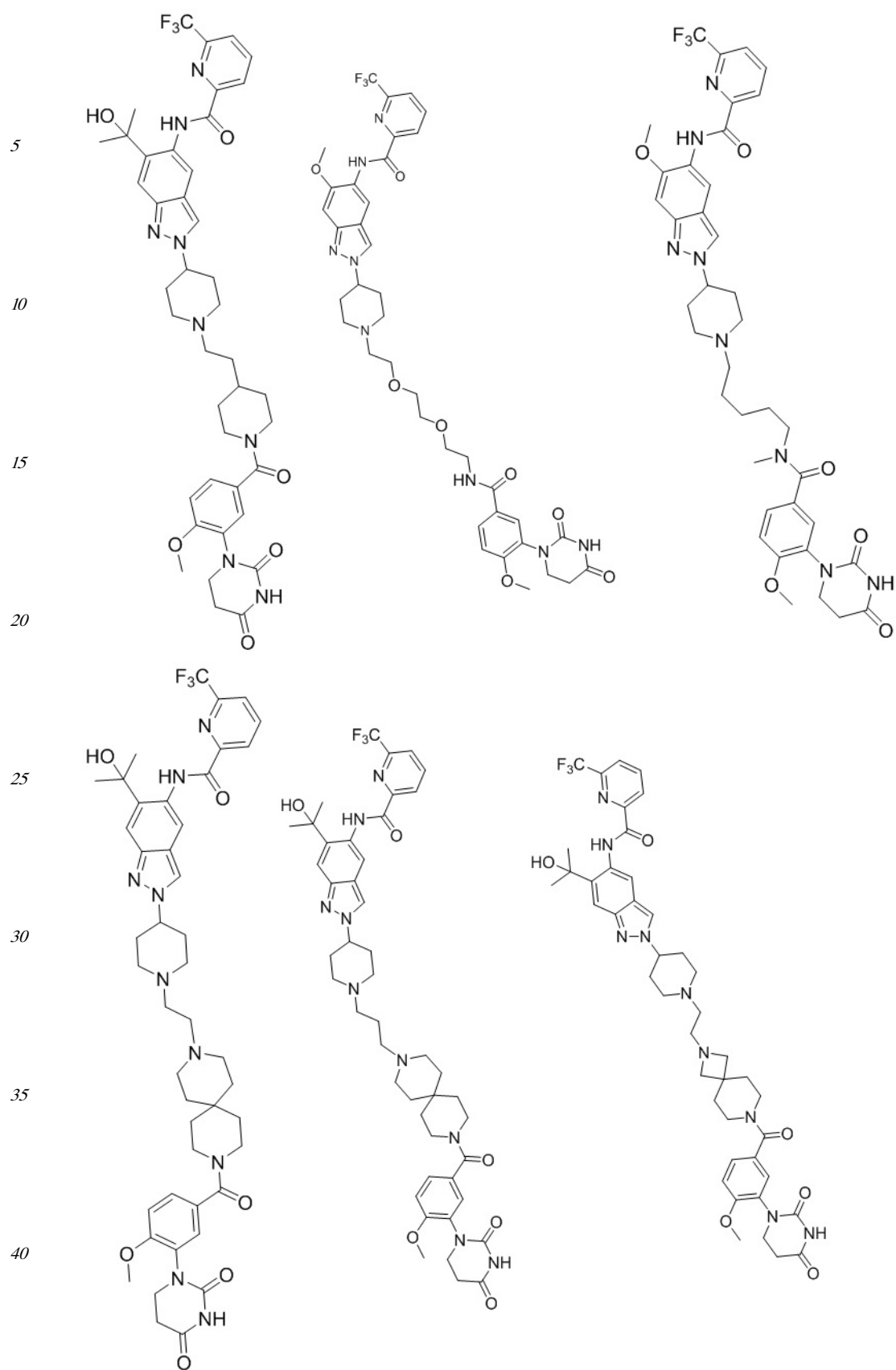


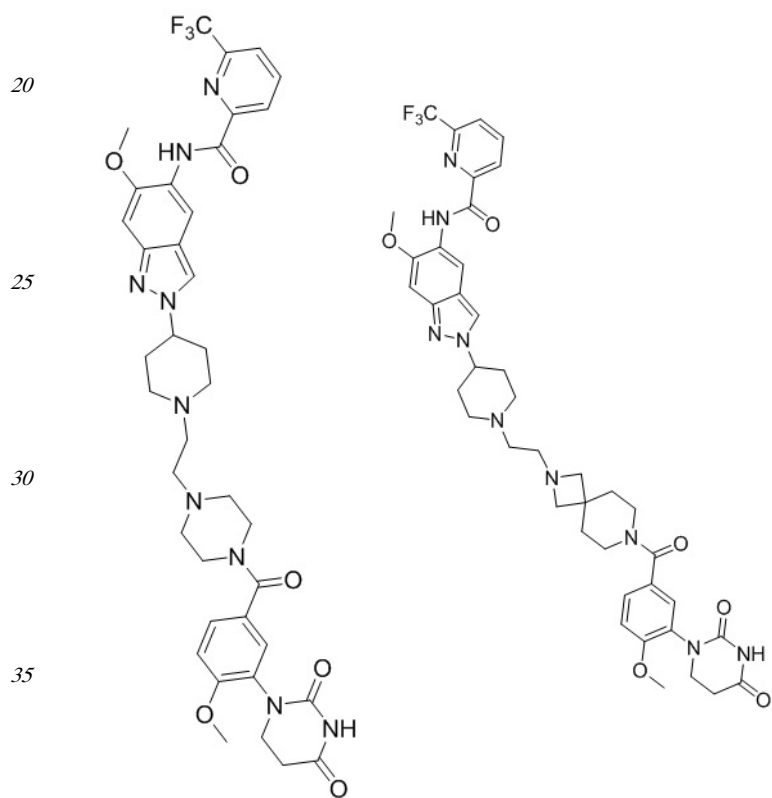
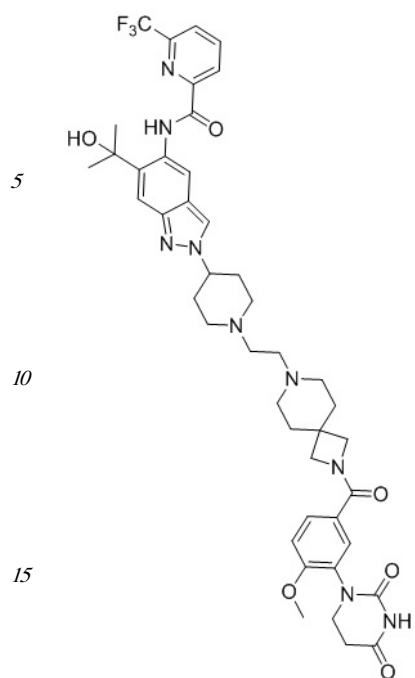


23. Соединение, где соединение представляет собой:



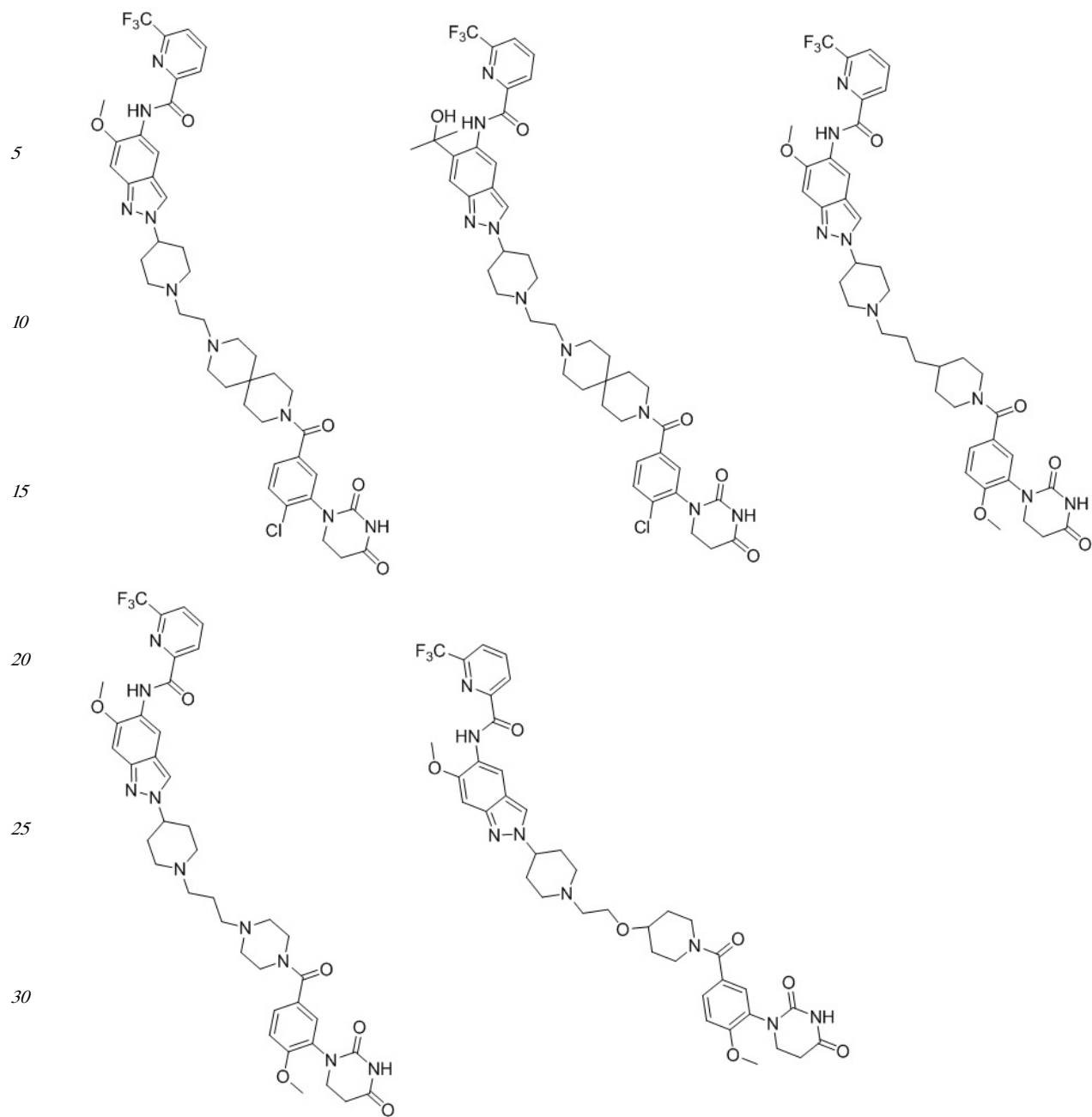


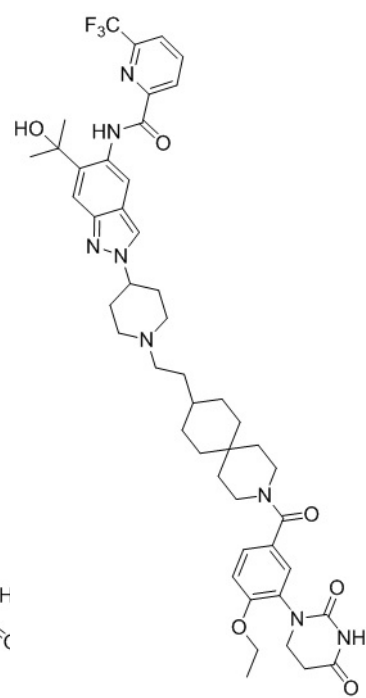
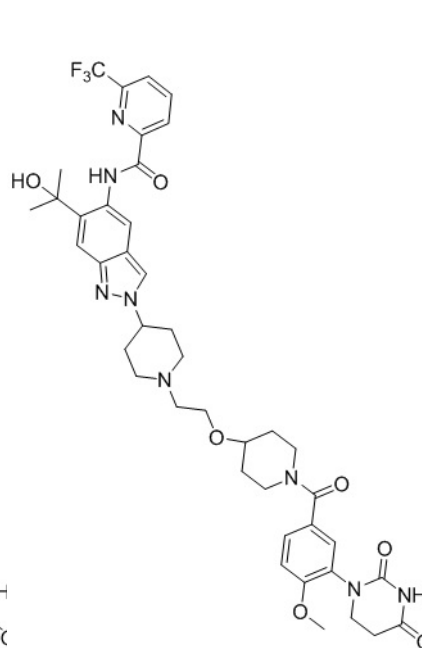
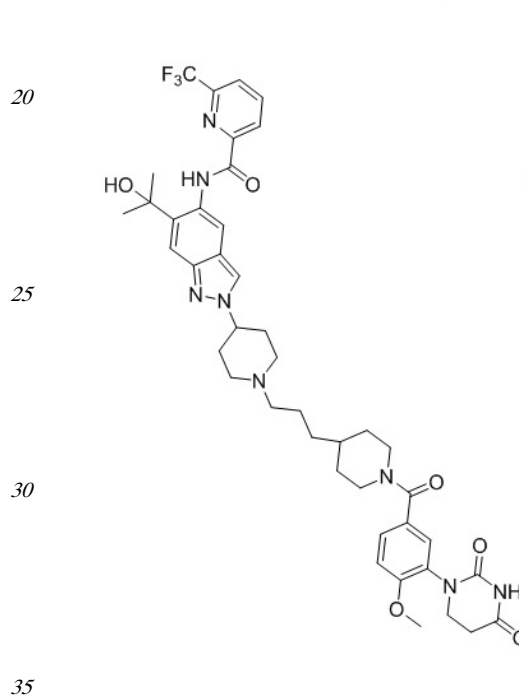
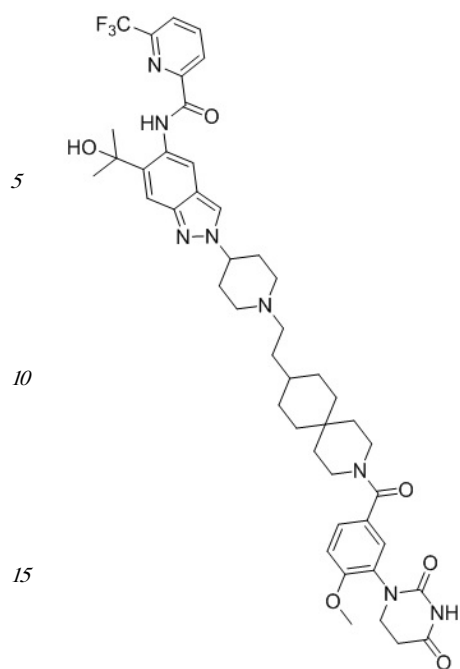




40

45





40

45

5

10

15

20

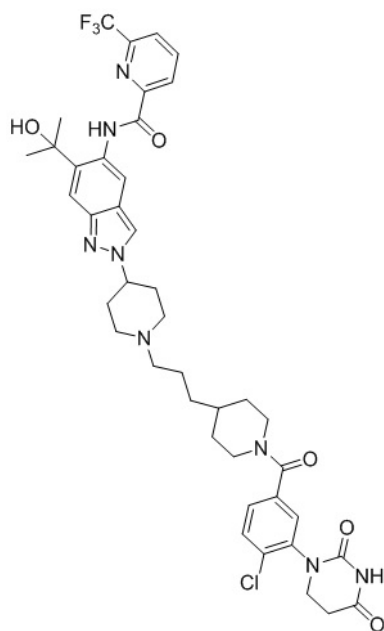
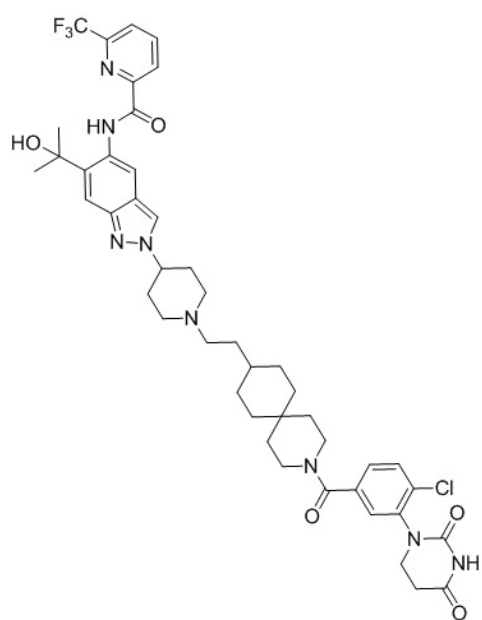
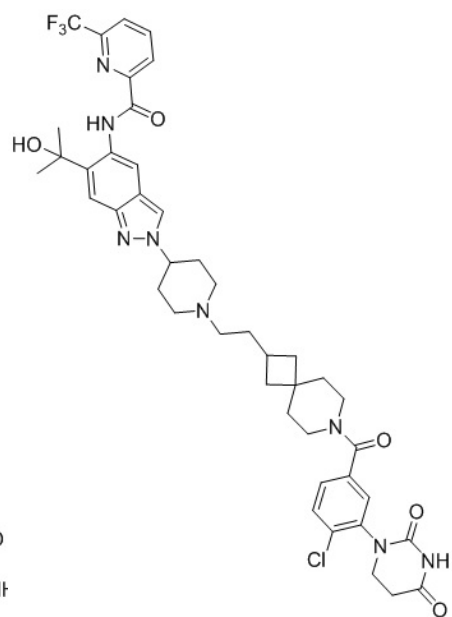
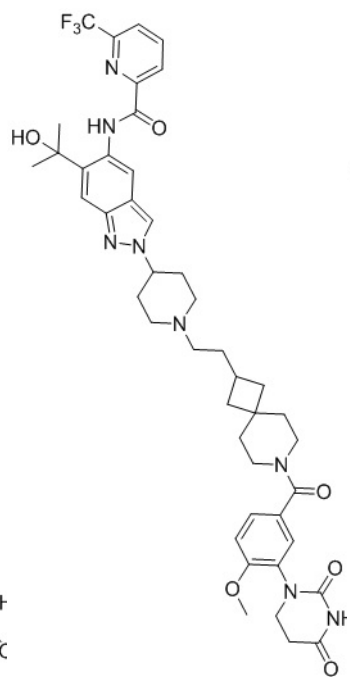
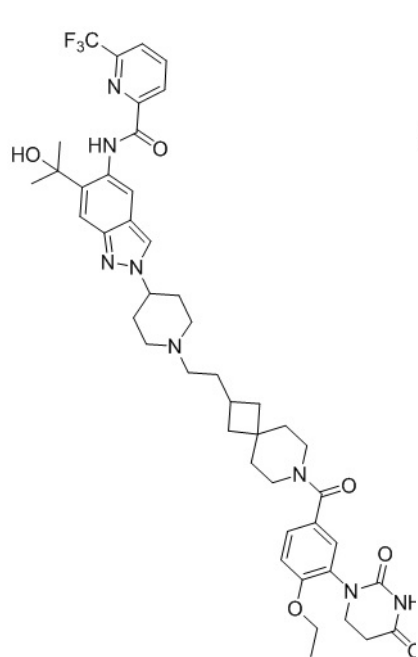
25

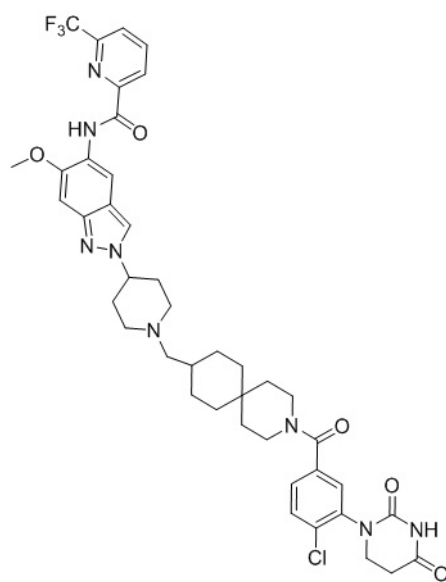
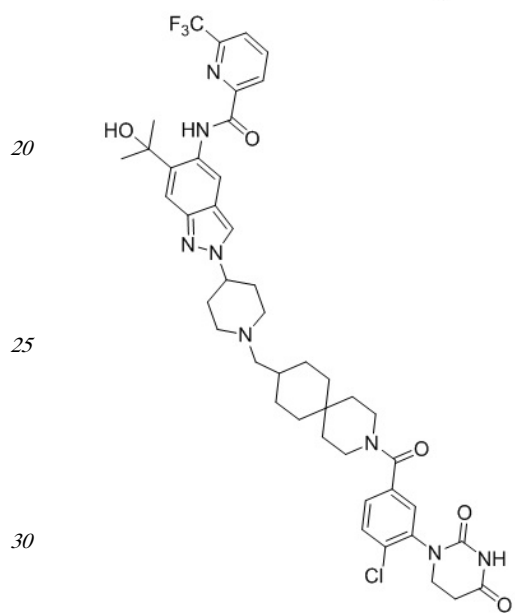
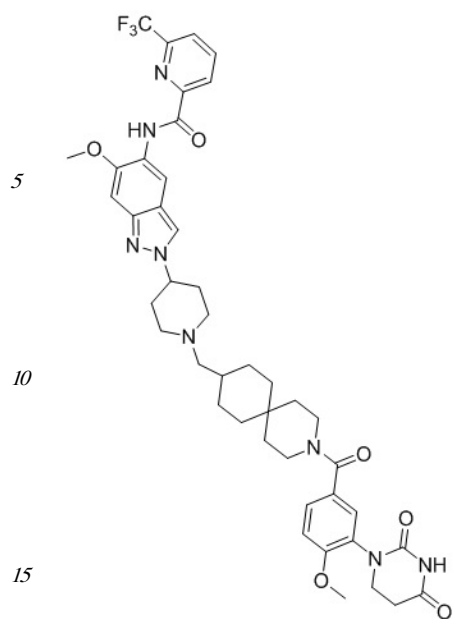
30

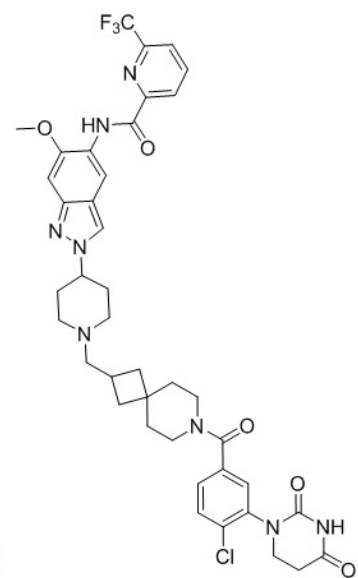
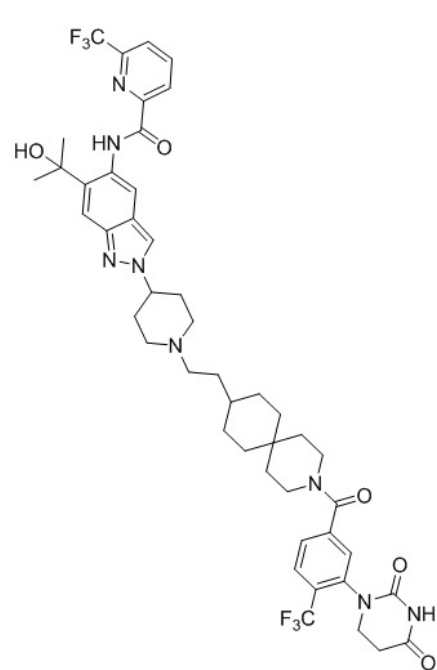
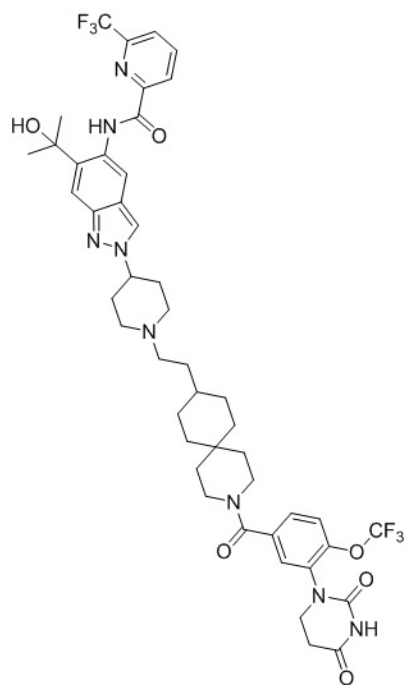
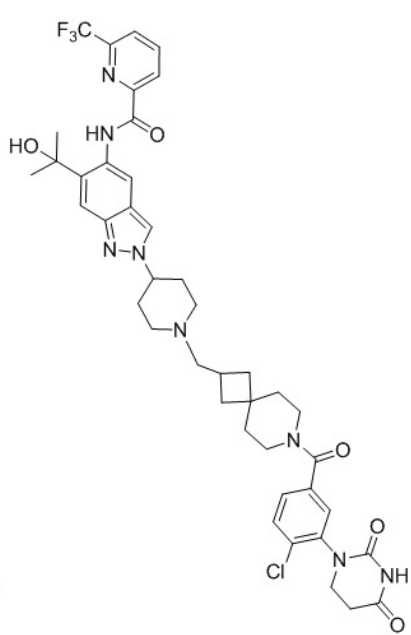
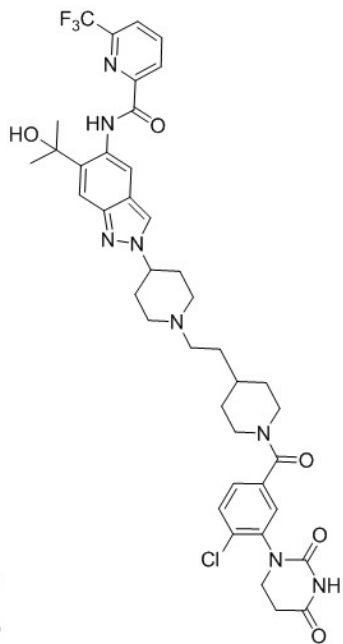
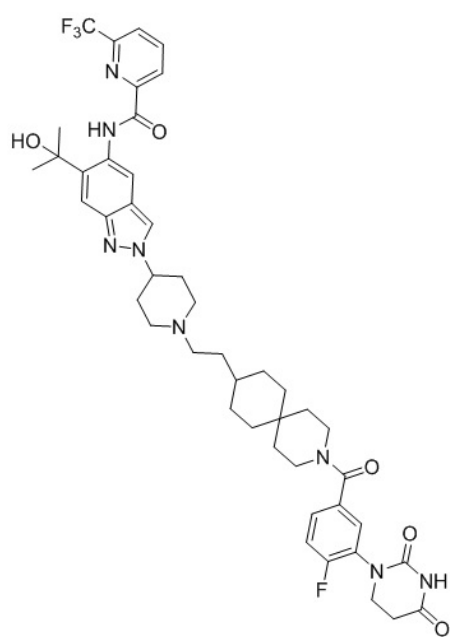
35

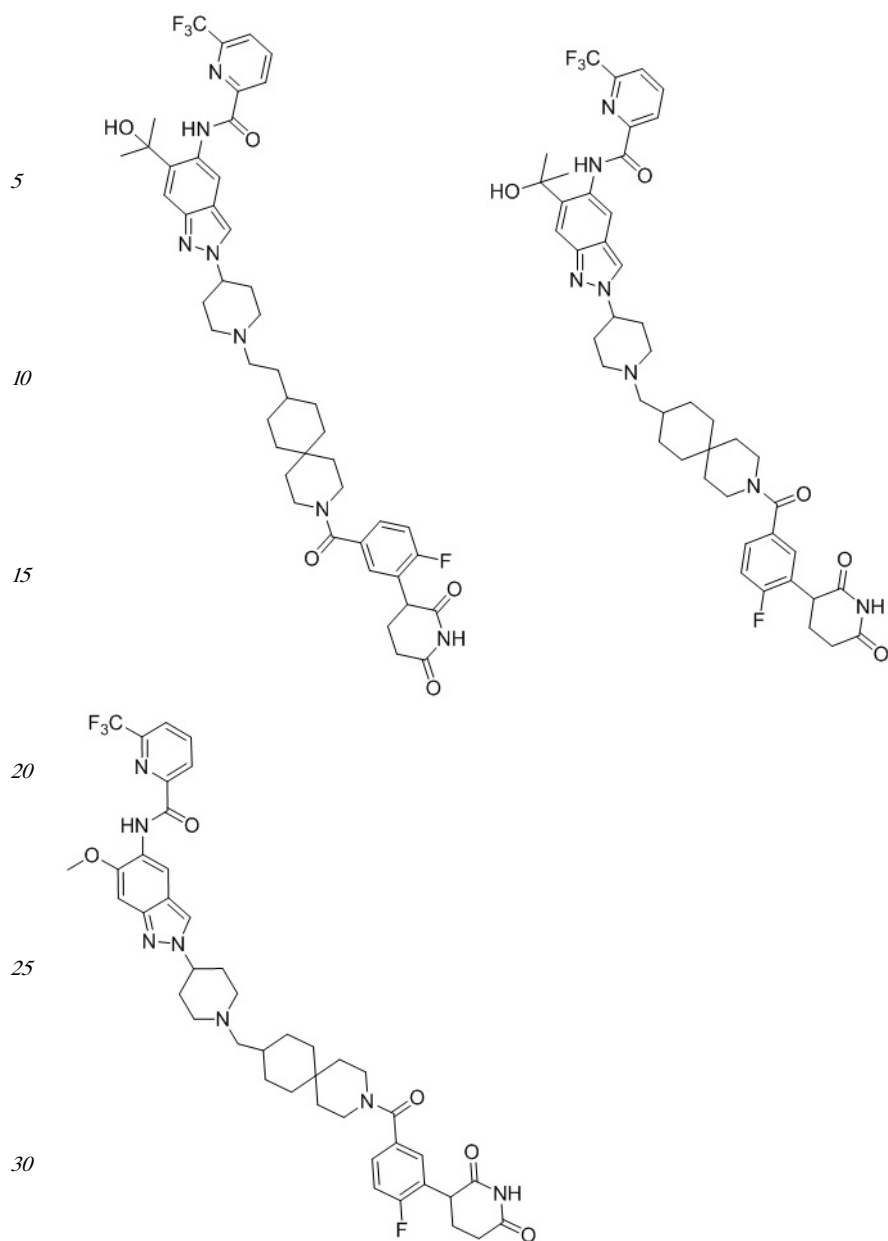
40

45









5

10

15

20

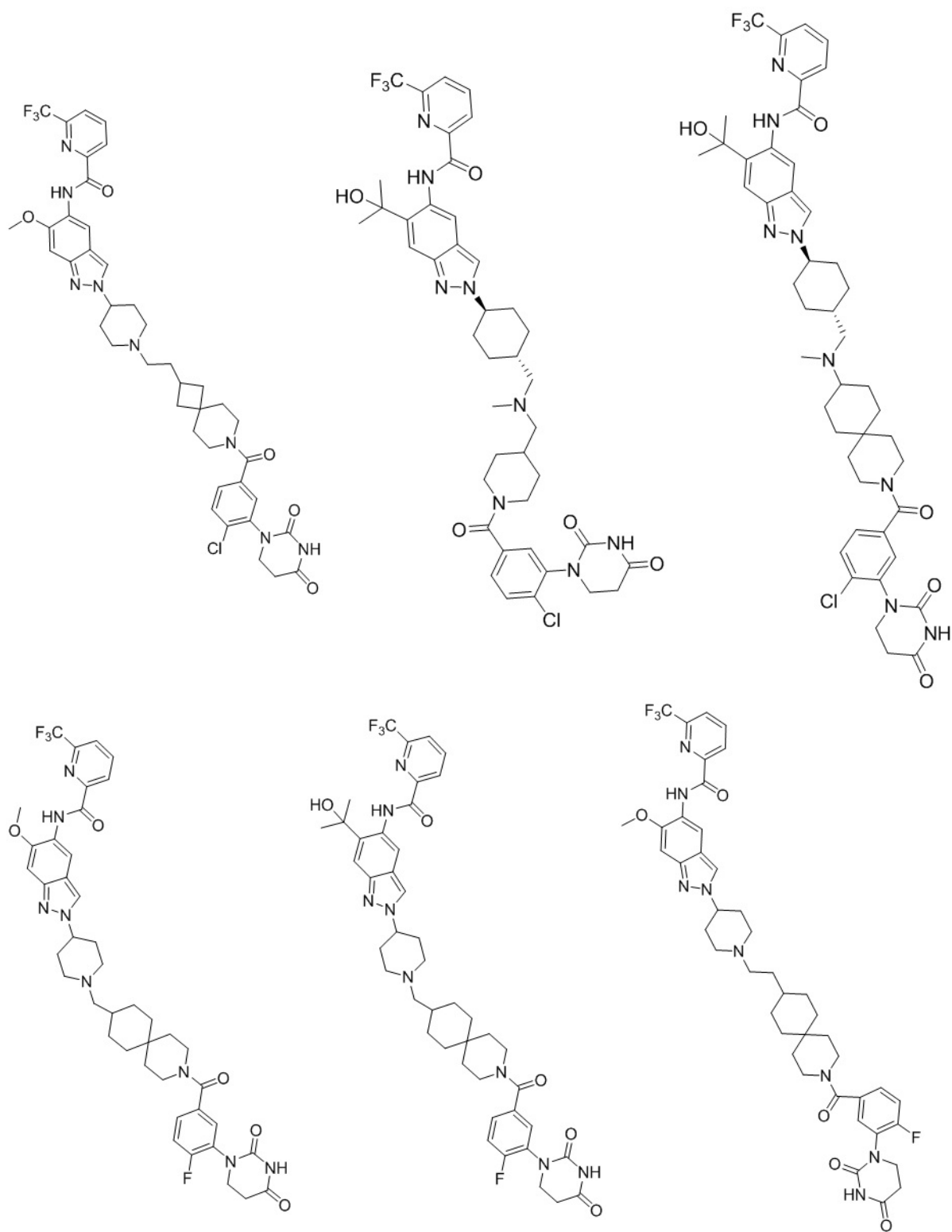
25

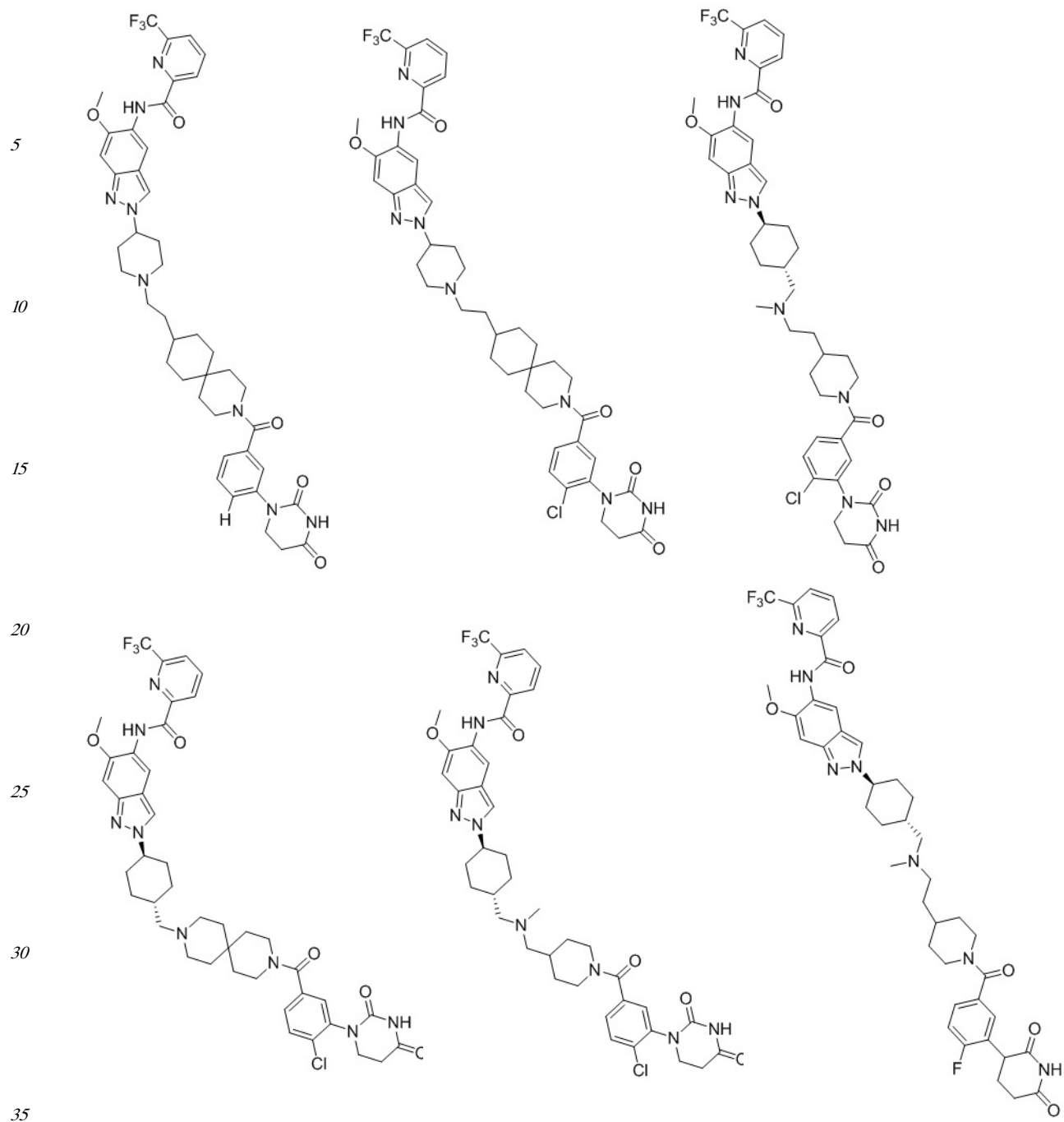
30

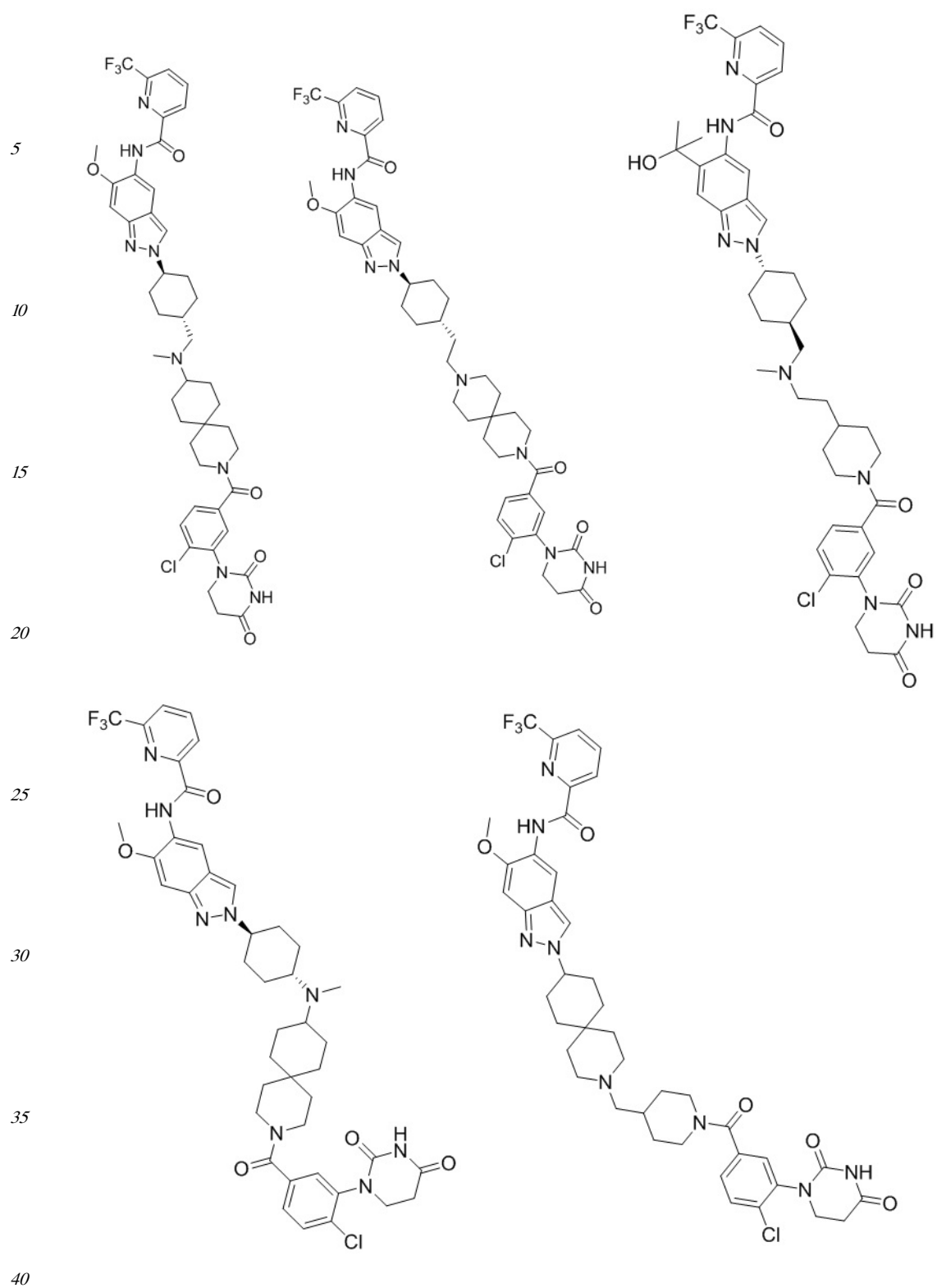
35

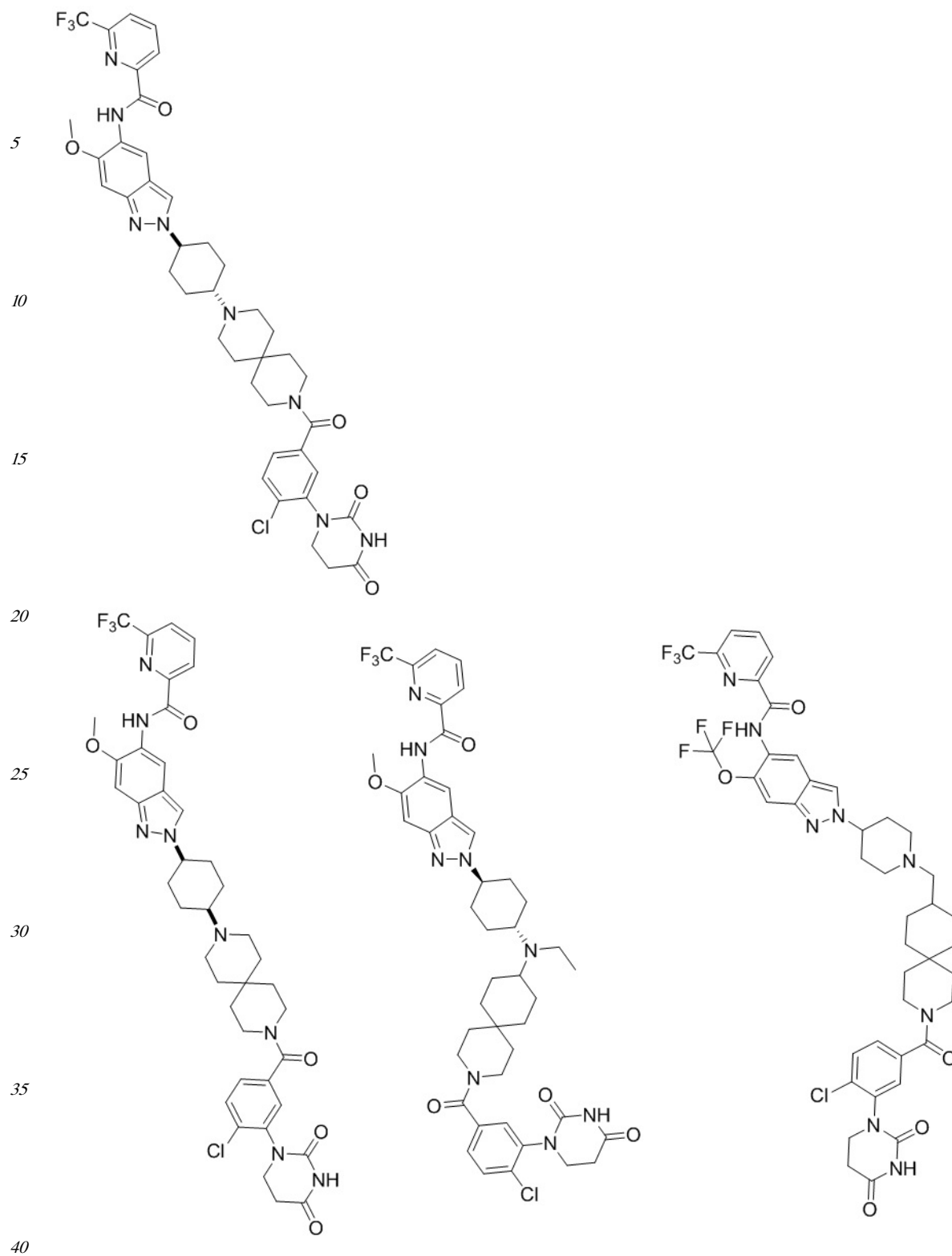
40

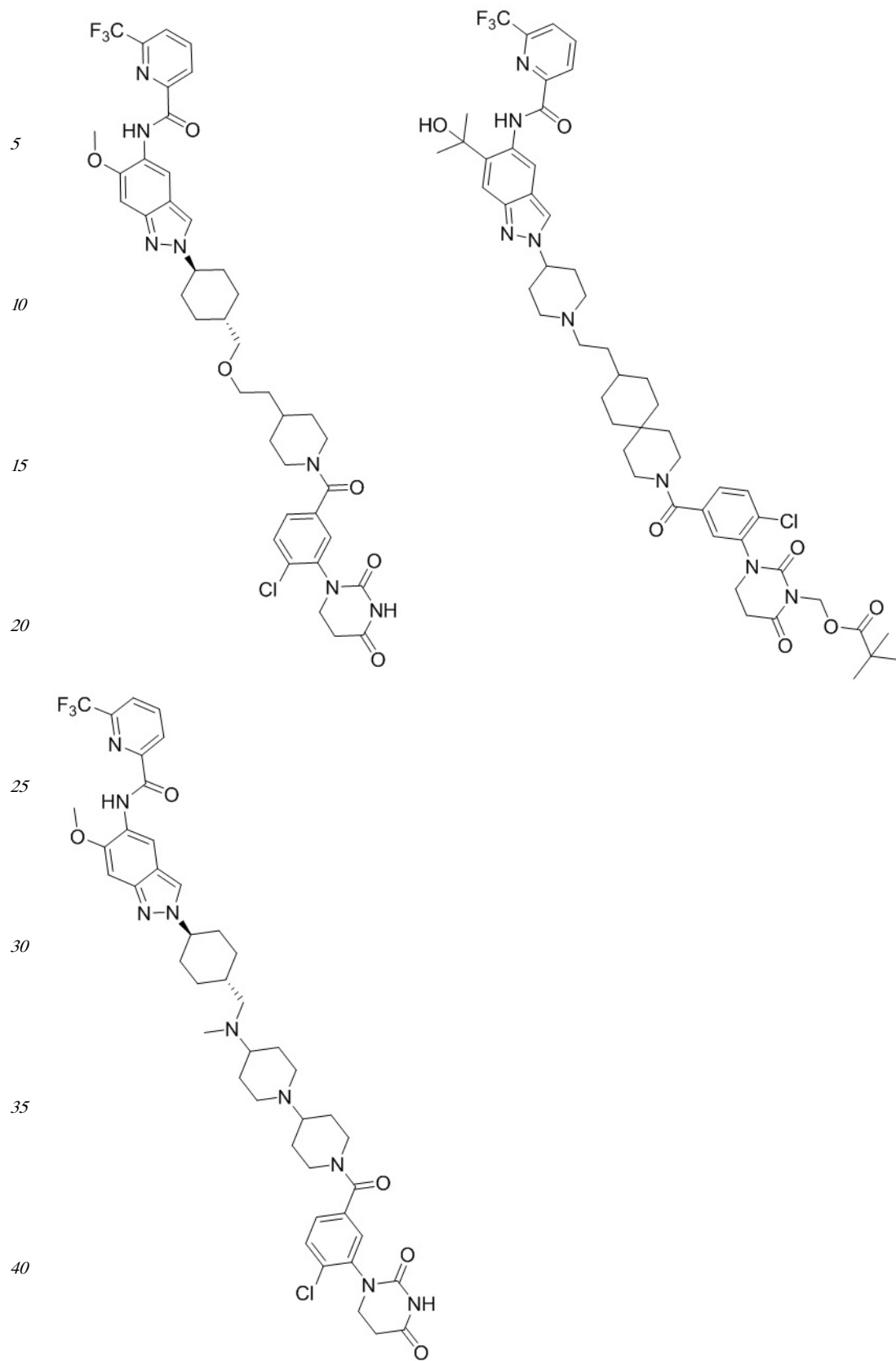
45

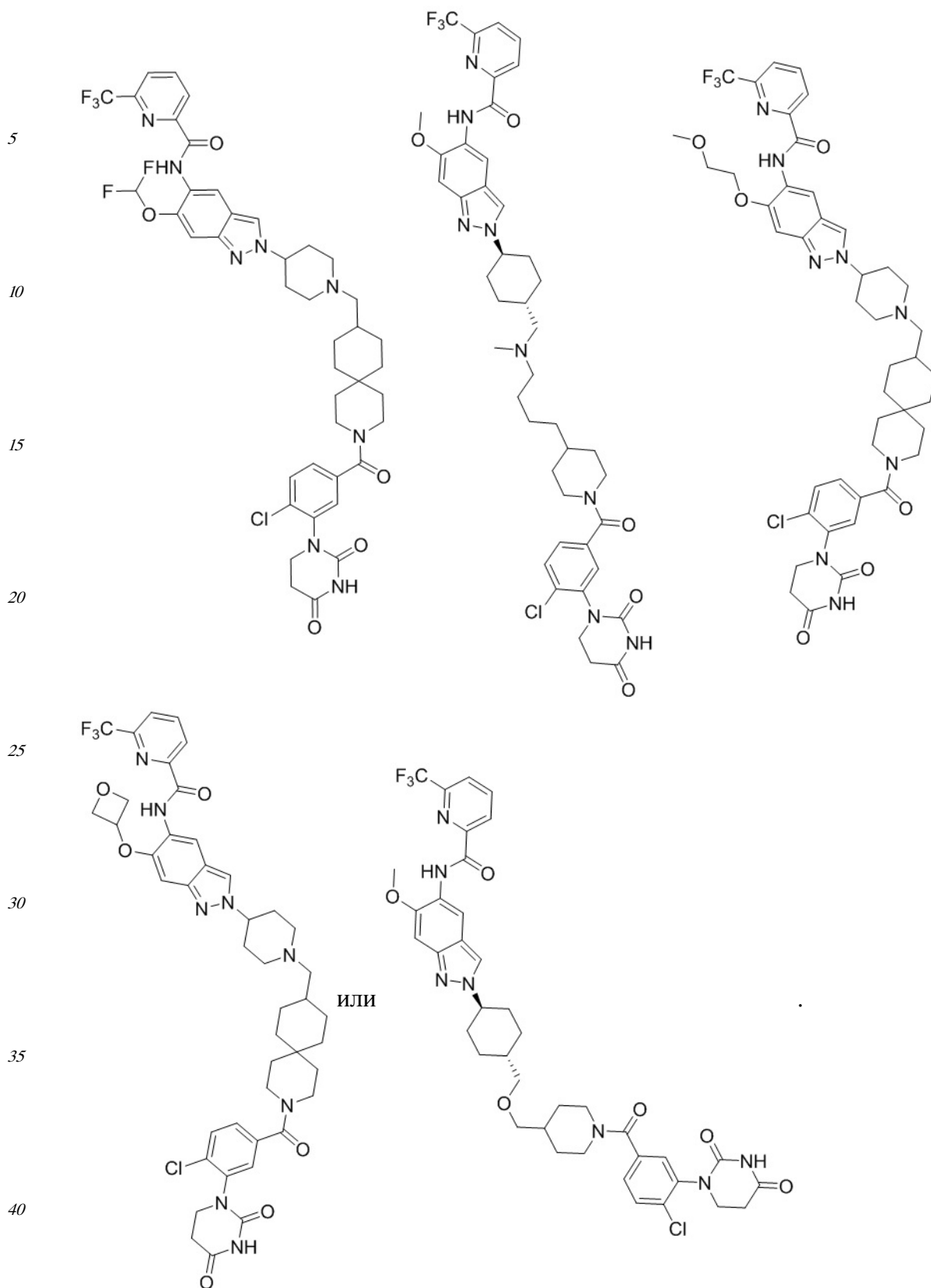












24. Фармацевтическая композиция для лечения и/или предотвращения IRAK4-опосредованных заболеваний или состояний, содержащая соединение по любому из пп. 1-23 и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или вспомогательное вещество.

25. Применение соединения по любому из пп. 1-23 в изготовлении лекарственных средств для лечения и/или предотвращения IRAK4-опосредованных заболеваний или

состояний;

где IRAK4-опосредованные заболевания или состояния выбраны из группы, состоящей из аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний.

26. Применение по п. 25, где IRAK4-опосредованные заболевания или состояния
5 выбраны из группы, состоящей из аутоиммунных гематологических заболеваний, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии, дерматомиозита, аутоиммунного воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, системного ювенильного идиопатического артрита, острого респираторного дистресс-синдрома, заболеваний легких, аллергии, дерматита, энтерита, гнойного воспаления
10 потовых желез, псориаза, перикардита, пневмонии, увеита, очаговой алопеции, острой и хронической подагры, ювенильного ревматоидного артрита или заболеваний группы остеоартритов.

27. Применение по п. 26, где энтерит выбирается из группы, состоящей из болезни Крона, воспалительных заболеваний кишечника и язвенного колита.

15 28. Применение по п. 26, где пневмония является очаговой пневмонией.

29. Применение по п. 26, где заболевание легких выбрано из группы, состоящей из интерстициальной болезни легкого, астмы, острого повреждения легких, ХОБЛ и интерстициального легочного фиброза.

20 30. Применение по п. 26, где острая и хроническая подагра представляет собой хронический подагрический артрит.

25

30

35

40

45