

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792687 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.07.31

(22) Дата подачи заявки
2016.06.07

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИМИДАЗОПИРАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TNF

(31) 1509888.2

(32) 2015.06.08

(33) GB

(86) PCT/EP2016/062898

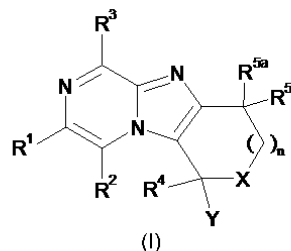
(87) WO 2016/198398 2016.12.15

(71) Заявитель:
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

(72) Изобретатель:
Джексон Виктория Элизабет, Хир
Джаг Пол (GB), Хайнелт Уве (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным конденсированным трициклическим производным имидазопиразина и его аналогов, представленных формулой (I), которые являются активными модуляторами активности TNF α человека и поэтому полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; офтальмологические нарушения и онкологические нарушения.



A1

201792687

201792687

A1

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИМИДАЗОПИРАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TNF

5

Настоящее изобретение относится к классу конденсированных производных имидазола и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным конденсированным трициклическим производным имидазопиразина и их аналогам.

10

Эти соединения являются модуляторами передачи сигнала TNF α и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, глазных нарушений и онкологических нарушений.

15

TNF α является прототипическим представителем надсемейства белков фактора некроза опухоли (TNF), которые обладают общей основной функцией, регулированием жизнеспособности клеток и гибели клеток. Одной особенностью структуры, общей для всех известных представителей надсемейства TNF, является образование тримерных комплексов, которые связываются со специфическими рецепторами надсемейства TNF и активируют их. Например, TNF α существует в растворимой и трансмембранной формах и передает сигнал через два рецептора, известные как TNFR1 и TNFR2, в разные функциональные конечные точки.

20

25

В продаже уже имеются различные продукты, обеспечивающие модулирование активности TNF α . Все они утверждены к применению для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона. Все в настоящее время утвержденные к применению продукты являются макромолекулярными и действуют путем ингибирования связывания TNF α человека с его рецептором. Типичные макромолекулярные ингибиторы TNF α включают антитела к TNF α и растворимые белки слияния рецептора TNF α . Примеры имеющихся в продаже антител к TNF α включают полные антитела человека, такие как адалимумаб (гумира®) и голимумаб

30

(симпони®), химерные антитела, такие как инфликсимаб (ремикаде®), и пэгилированные фрагменты Fab', такие как цертолизумабпегол (цимзия®). Примером имеющегося в продаже растворимого белка слияния рецептора TNF α является этанерцепт (энбрел®).

5 Представители надсемейства TNF, включая сам TNF α , участвуют в различных физиологических и патологических функциях, которые предположительно играют роль в ряде патологических состояний, имеющих важное значение в медицине (см., например, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, *Drug Discovery Today*, 2009, 14, 1082-1088; и F.S. Carneiro *et al.*, *J. Sexual*
10 *Medicine*, 2010, 7, 3823-3834).

 Поэтому соединения, предлагаемые настоящим изобретении, являющиеся активными модуляторами активности TNF α человека, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и
15 нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; офтальмологические нарушения; и онкологические нарушения

 Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при
20 разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Так, в одном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений. В альтернативном варианте осуществления некоторые соединения,
25 предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для присоединения к флуорофору с получением флуоресцентных конъюгатов, которые можно использовать при анализах (например, в исследовании поляризации флуоресценции) для обнаружения фармакологически активных соединений.

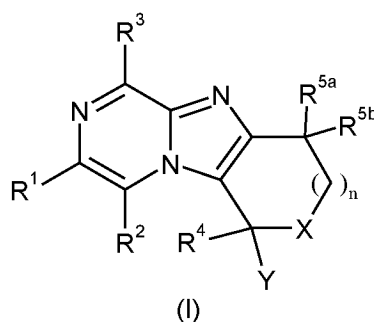
30 В заявках на международные патенты WO 2013/186229, WO 2014/009295 и WO 2014/009296 описаны конденсированные производные имидазола, которые являются модуляторами активности TNF α человека.

 В заявках на международные патенты WO 2015/086525 и WO 2015/086526, опубликованных 18 июня 2015 г., описаны конденсированные трициклические

производные имидазола, которые являются модуляторами передачи сигнала TNF α .

Однако ни в одном документе предшествующего уровня техники, имеющемся в настоящее время, не раскрыт и не предложен именно такой структурный класс конденсированных трициклических производных имидазопиразина, как предлагаемый в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу:



в которой

n обозначает целое число, равное 0 или 1;

Y обозначает C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

X обозначает кислород, серу, S(O), S(O)₂, S(O)(N-R^d), N(C(O)R^d), N(COOR^d), N(SO₂R^d) или N(R^d); или необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

R¹ обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NH₂SO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c или -S(O)(N-R^d)R^a; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₇-циклоалкенил, C₃-C₇-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, C₄-C₉-гетеробифидциклоалкил, гетероарил, гетероарил(C₁-C₆)-

алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил(C₃-C₇)-
гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)-
алкилгетероарил-, (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкил-
гетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкенилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил-
5 гетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)-
гетероциклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил-,
гетероариларил- или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкилгетероарил-, где любая из
этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R² и R³ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу,

10 нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу или -OR^a;
или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей;

R⁴ обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, -NR^bR^c,
-NR^cC(O)R^d, -(CO)-NR^cR^d, -NH-S(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-
R^d)R^a, -SO₂NR^bR^c, -OR^a, -C(O)-OR^d или -O(CO)-R^d-; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-

15 алкенил, C₂-C₆-алкинил, арил, гетероарил, где любая из этих групп
необязательно может содержать один или более заместителей; или R⁴ и Y вместе
с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают C₃-C₇-
циклоалкил или C₃-C₇-гетероциклоалкил, необязательно содержащие один или
более заместителей;

20 R^{5a} и R^{5b} независимо обозначают водород, гидроксигруппу, галоген,
трифторметил, цианогруппу, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)-NR^cR^d, -NH-S(O)₂R^e,
-S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d)R^a, -SO₂NR^bR^c, -OR^a, -C(O)-OR^d или
-O(CO)-R^d; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, арил, гетероарил,
где любая из этих групп необязательно может содержать один или более
25 заместителей; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они
присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил или -C=N-OH; и

R^a обозначает C₁-C₆-алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-
C₇-гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, где любая из этих
групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R^b и R^c независимо обозначают водород или трифторметил; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, обозначают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил, гомопиперазин-1-ил, (имино)(оксо)тиазиан-4-ил, (оксо)тиазиан-4-ил или (диоксо)тиазиан-4-ил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R^d обозначает водород; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; и

R^e обозначает C_1 - C_6 -алкил, арил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенному выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу, предназначенному для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенному выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу, предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенного выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения,

сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенное выше, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл, предназначенный для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенного выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его глюкуронидного производного, или его совместного кристалла в эффективном количестве.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенного выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его глюкуронидного производного, или его совместного кристалла в эффективном количестве.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенному выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может являться незамещенной или содержать один или более заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат один или два заместителя.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в

основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей описаны, например, в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

5 Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений, применимых
в настоящем изобретении, включают соли присоединения с кислотами, которые,
например, можно приготовить путем смешивания раствора соединения,
предлагаемого в настоящем изобретении, с раствором фармацевтически
приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота,
10 метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная
кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная
кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения, применимые в
настоящем изобретении, содержат кислотный фрагмент, например,
карбоксигруппу, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут
включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли
15 щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния; соли
аммония; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами,
например, четвертичные аммониевые соли, и соли меглумина.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I),
приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими
20 растворителями, например, углеводородными растворителями, такими как
бензол или толуол; хлорированными растворителями, такими как хлороформ или
дихлорметан; спиртовыми растворителями, такими как метанол, этанол или
изопропанол; простыми эфирными растворителями, такими как диэтиловый
эфир или тетрагидрофуран; или сложноэфирными растворителями, такими как
25 этилацетат. Альтернативно, сольваты соединений формулы (I) можно получить с
водой и в этом случае они будут являться гидратами.

В объем настоящего изобретения также входят совместные кристаллы.
Технический термин "совместный кристалл" используют для описания случая,
когда нейтральные молекулярные компоненты содержатся в кристаллическом
30 соединении при определенном стехиометрическом соотношении. Получение
фармацевтических совместных кристаллов позволяет модифицировать
кристаллическую форму активного фармацевтического ингредиента, что, в свою
очередь, может изменить его физико-химические характеристики без ухудшения
его необходимой биологической активности (см. публикацию *Pharmaceutical*

Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Типичные примеры веществ, образующих совместные кристаллы, которые могут содержаться в совместном кристалле вместе с активным фармацевтическим ингредиентом, включают L-аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, глутаровую кислоту, мочевины и никотинамид.

5 В объем настоящего изобретения входят пролекарства соединений формулы (I), приведенной выше. Обычно такие пролекарства являются функциональными производными формулы (I), которые *in vivo* легко превращаются в необходимое соединение формулы (I). Обычные методики выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в публикации *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10 Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C₁-C₆-алкильные группы, например, C₁-C₄-алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как "C₁-C₆-алкоксигруппа", "C₁-C₆-алкилтиогруппа", "C₁-C₆-алкилсульфонил" и "C₁-C₆-алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

25 Выражение "C₁-C₄-алкиленовая цепь" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры включают метилен, этилен, метилметилен, этилметилен и диметилметилен.

Подходящие C₂-C₆-алкенильные группы включают винил и аллил.

Подходящие C₂-C₆-алкинильные группы включают этинил, пропаргил и бутинил.

30 Термин "C₃-C₇-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 3 до 7 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие

C₃-C₇-циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, инданил, циклогексил и циклогептил.

5 Термин "C₄-C₇-циклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 7 атомов углерода, образованные из частично ненасыщенного моноциклического углеводорода. Подходящие C₄-C₇-циклоалкенильные группы включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил.

10 Термин "C₄-C₉-бициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 9 атомов углерода, образованные из насыщенного бициклического углеводорода. Типичные C₄-C₉-бициклоалкильные группы включают бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[3.3.1]нонанил.

Типичные (C₄-C₉)бициклоалкенильные группы включают бицикло[3.1.0]гексенил.

15 Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные карбоциклические ароматические группы, образованные из одного ароматического кольца или нескольких конденсированных ароматических колец. Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил, предпочтительно фенил.

20 Подходящие арил(C₁-C₆)алкильные группы включают бензил, фенилэтил, фенилпропил и нафтилметил.

25 Термин "C₃-C₇-гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкильные группы включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, пирролидинил, индолинил, дигидроизоиндолил, изоиндолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, 30 изотиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил, хроманил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил,

гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, гомопиперазинил, морфолинил, бензоксазинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиадиазепанил, азоканил, (имино)(оксо)тиазинанил, (оксо)тиазинанил и (диоксо)тиазинанил.

5 Термин "С₃-С₇-гетероциклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает мононенасыщенные или полиненасыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги.

10 Подходящие гетероциклоалкенильные группы включают тиазолинил, имидазолинил, дигидропиранил, дигидротиопиранил и 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

Термин "С₄-С₉-гетеробициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает С₄-С₉-бициклоалкил, определенный в настоящем изобретении, в котором один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот. Типичные гетеробициклоалкильные группы включают 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]-гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил и 3,9-диазабицикло[4.2.1]-нонанил.

25 Термин "С₄-С₉-спирогетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные бициклические кольцевые системы, содержащие от 4 до 9 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, в которых два цикла соединены общим атомом. Типичные спирогетероциклоалкильные группы включают 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро-[2.4]гептанил, 2-азаспиро[3.3]-гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро-[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанил, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил и 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканил.

30

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество атомов углерода заменены одним или

5 большим количеством гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, тиено[2,3-с]пиразолильную, тиено[3,4-б][1,4]диоксинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, 2,3-дигидро-1Н-

10 изоиндолильную, пирроло[2,3-б]пиридинильную, пирроло[3,2-с]-пиридинильную, пирроло[3,4-б]пиридинильную, пиразолильную, пиразоло[1,5-а]пиридинильную, пиразоло[3,4-д]пиримидинильную, индазолильную, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную,

15 имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-б]тиазолильную, имидазо[1,2-а]пиридинильную, имидазо[4,5-б]пиридинильную, пуринильную, имидазо[1,2-а]пиримидинильную, имидазо[1,2-а]пиразинильную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидинильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридинильную,

20 хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридинильную, пиридазинильную, циннолинильную, фталазинильную, пиримидинильную, хиназолинильную, пиразинильную, хиноксалинильную, птеридинильную, триазинильную и хроменильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает

25 атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров,

30 то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает применение всех таких энантиомеров и диастереоизомеров и их смесей в любом соотношении, включая рацематы.

Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не

указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, таутомеров кетон ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$)↔енол ($\text{CH}=\text{CHOH}$) или таутомеров амид ($\text{NHC}=\text{O}$)↔гидроксиимин ($\text{N}=\text{COH}$). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все
5 отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Иллюстративным примером таутомера, предлагаемого в настоящем изобретении, является 2-оксо-(1H)-пиридинил, который является таутомером 2-гидроксипиридинила.

10 Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом
15 водорода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде
20 атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

В одном варианте осуществления n обозначает целое число, равное 0. В другом варианте осуществления n обозначает целое число, равное 1.

В предпочтительном варианте осуществления n обозначает целое число, равное 1.

25 Обычно X обозначает кислород, серу, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})(\text{N}-\text{R}^{\text{d}})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}})$, $\text{N}(\text{COOR}^{\text{d}})$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{\text{d}})$ или $\text{N}(\text{R}^{\text{d}})$; или необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь.

Обычно X обозначает кислород, серу, $\text{S}(\text{O})$ или $\text{N}(\text{R}^{\text{d}})$; или необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь;

30 В первом варианте осуществления X обозначает кислород.

Во втором варианте осуществления X обозначает серу.

В третьем варианте осуществления X обозначает $\text{S}(\text{O})$.

В четвертом варианте осуществления X обозначает $S(O)_2$.

В пятом варианте осуществления X обозначает $S(O)(N-R^d)$.

В шестом варианте осуществления X обозначает $N(C(O)R^d)$.

В седьмом варианте осуществления X обозначает $N(COOR^d)$.

5 В восьмом варианте осуществления X обозначает $N(SO_2R^d)$.

В девятом варианте осуществления X обозначает $N(R^d)$. В

предпочтительном воплощении этого варианта осуществления X обозначает NH.

В десятом варианте осуществления X обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. В этом

10 варианте осуществления типичные значения X включают метилен ($-CH_2-$),

(метил)метилен, этилен ($-CH_2CH_2-$), (этил)метилен, (диметил)метилен,

(метил)этилен, пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), (пропил)метилен и (диметил)этилен и

любая из этих цепей необязательно может содержать один или более

заместителей. В одном воплощении этого варианта осуществления X обозначает

15 незамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. Во

втором воплощении этого варианта осуществления X обозначает

монозамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. В

третьем воплощении этого варианта осуществления X обозначает дизамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь.

20 В одиннадцатом варианте осуществления X обозначает карбонил.

Предпочтительные значения X включают метилен, кислород и NH.

В предпочтительном варианте осуществления X обозначает кислород. В другом предпочтительном варианте осуществления X обозначает метилен.

25 Обычно Y обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил, арил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно Y обозначает арил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Например, Y обозначает арил и эта группа необязательно может содержать один или более заместителей.

30 В первом варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y

обозначает незамещенный С₃-С₇-циклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный С₃-С₇-циклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный С₃-С₇-циклоалкил.

5 Во втором варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный арил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный арил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный арил.

10 В третьем варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный С₃-С₇-гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный С₃-С₇-гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный С₃-С₇-гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный С₃-С₇-гетероциклоалкил.

15 В четвертом варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный гетероарил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный гетероарил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный гетероарил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный гетероарил.

Предпочтительно, если Y обозначает бензоциклобутенил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил или пиразолил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

25 Предпочтительно, если Y обозначает фенил, тиенил или тиазолил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если Y обозначает фенил, который необязательно может содержать один или более заместителей.

30 Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагменте Y, включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, нитрогруппу, С₁-С₆-алкил,

трифторметил, гидроксигруппу, С₁-С₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, С₁-С₆-алкилтиогруппу, С₁-С₆-алкилсульфинил, С₁-С₆-алкилсульфонил, (С₁-С₆)алкилсульфонилоксигруппу, аминогруппу, С₁-С₆-алкиламиногруппу, ди(С₁-С₆)алкиламиногруппу, ариламиногруппу, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппу, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, С₃-С₆- циклоалкилкарбонил, С₃-С₆- гетероциклоалкилкарбонил, карбоксигруппу, С₂-С₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминосульфониламин, С₁-С₆-алкиламиносульфониламин и ди(С₁-С₆)алкиламиносульфониламин.

10 Примеры предпочтительных заместителей фрагмента Y включают фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, изопропил, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, 15 диметиламиногруппу, фениламиногруппу, ацетиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, циклопропилкарбонил, азетидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил, морфолинилкарбонил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, 20 аминосульфониламин, метиламиносульфониламин и диметиламиносульфониламин.

Типичные примеры конкретных заместителей фрагмента Y включают хлор, фтор, цианогруппу, метоксигруппу, метилсульфонил, трифторметоксигруппу и дифторметоксигруппу.

Типичные значения Y включают бензоциклобутенил, фенил, 25 (метилсульфонил)фенил (включая 4-метилсульфонилфенил), бензонитрил (включая 2-бензонитрил, 3-бензонитрил и 4-бензонитрил), фторфенил (включая 2-фторфенил, 3-фторфенил и 4-фторфенил), хлорфенил (включая 2-хлорфенил, 3-хлорфенил и 4-хлорфенил), дифторфенил (включая 2,6-дифторфенил), (хлор)(фтор)фенил (включая 5-хлор-2-фторфенил и 2-хлор-5-фторфенил), 30 дихлорфенил (включая 2,5-дихлорфенил и 2,6-дихлорфенил), метилфенил (включая 4-метилфенил), диметилфенил (включая 2,5-диметилфенил и 2,6-диметилфенил), (трифторметил)фенил [включая 2-(трифторметил)фенил],

(хлор)(трифторметил)фенил [включая 5-хлор-2-(трифторметил)фенил],
(метил)(трифторметил)фенил [включая 2-метил-5-(трифторметил)фенил],
бис(трифторметил)фенил [включая 2,5-бис(трифторметил)фенил], метоксифенил
(включая 2-метоксифенил), (дифторметокси)фенил [включая 2-(дифторметокси)-
5 фенил, 3-(дифторметокси)фенил и 4-(дифторметокси)фенил], (бис-
(дифторметокси))фенил [включая 2,5-(бис-(дифторметокси))фенил и включая
2,6-(бис-(дифторметокси))фенил], (дифторметокси)(фтор)фенил [включая 2-
(дифторметокси)-5-фторфенил, 2-(дифторметокси)-3-фторфенил, 2-
(дифторметокси)-4-фторфенил, 2-(дифторметокси)-5-фторфенил, 2-
10 (дифторметокси)-6-фторфенил и 5-(дифторметокси)-2-фторфенил],
(дифторметокси)(дифтор)фенил [включая 2-дифторметокси-3,5-дифторфенил и
дифторметокси-3,5-дифторфенил], (хлор)(дифторметокси)фенил [включая 2-
хлор-5-(дифторметокси)фенил, 5-хлор-2-(дифторметокси)фенил, 5-хлор-3-
(дифторметокси)фенил и 6-хлор-2-(дифторметокси)фенил], (циано)-
15 (дифторметокси) [включая 6-циано-2-(дифторметокси)фенил],
(трифторметокси)фенил [включая 2-(трифторметокси)фенил],
метилсульфонилксифенил, (хлор)(трифторметокси)фенил, [включая 3-хлор-6-
трифторметоксифенил], (амино)(хлор)фенил [включая 5-амино-2-хлорфенил],
метилтиенил [включая 3-метилтиен-2-ил], метилтиазолил (включая 2-метил-1,3-
20 тиазол-4-ил и 4-метил-1,3-тиазол-4-ил], (хлор)тиазолил [включая 4-хлор-1,3-
тиазолил], (хлор)(метил)тиазолил [включая 5-хлор-2-метил-1,3-тиазол-4-ил],
диметилтиазолил [включая 2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил], пиридинил [включая
пиридин-3-ил и пиридин-4-ил], (метил)(трифторметил)тиазолил [включая 2-
метил-4-трифторметил-1,3-тиазолил], (диметокси)пиримидинил [включая 4,6-
25 диметоксипиримидин-5-ил] и (метокси)пиразинил [включая 5-метоксипиразинил].

Выбранные значения Y включают фенил, (метилсульфонил)фенил,
бензонитрилхлорфенил, (хлор)(фтор)фенил, дихлорфенил, диметилфенил,
(трифторметил)фенил, (дифторметокси)фенил, (бис-(дифторметокси))фенил,
(дифторметокси)(фтор)фенил, (дифторметокси)(циано)фенил, (дифторметокси)-
30 (дифтор)фенил, (хлор)(дифторметокси)фенил, (хлор)(трифторметокси)фенил,
(хлор)(метил)тиазолил, (хлор)тиазолил, (метил)(трифторметил)тиазолил,
(диметокси)пиримидинил и (метокси)пиразинил.

Предпочтительные значения Y включают (дифторметокси)фенил, (дифторметокси)(фтор)фенил, (хлор)(дифторметокси)фенил и (дифторметокси)(циано)фенил.

Конкретные значения Y включают 2-дифторметоксифенил, 2-дифторметокси-5-хлорфенил, 2-дифторметокси-5-хлорфенил, 2-дифторметокси-5-фторфенил и 2-дифторметокси-5-цианофенил.

В предпочтительном варианте осуществления Y обозначает 2-(дифторметокси)фенил.

В другом предпочтительном варианте осуществления Y обозначает 2-(дифторметокси)-5-хлорфенил.

Обычно R^1 обозначает водород, галоген, цианогруппу, трифторметил; $-S(O)_2(N-R^d)$ или $-CO_2R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкинил, арил, C_3-C_7 -гетероциклоалкил, C_3-C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, (C_3-C_7) -гетероциклоалкил(C_1-C_6)алкиларил-, гетероарил- (C_3-C_7) гетероциклоалкил-, (C_3-C_7) циклоалкилгетероарил-, (C_3-C_7) циклоалкил(C_1-C_6)алкилгетероарил-, (C_4-C_7) -циклоалкенилгетероарил-, (C_4-C_9) бициклоалкилгетероарил-, (C_3-C_7) -гетероциклоалкилгетероарил-, (C_3-C_7) гетероциклоалкил(C_1-C_6)алкилгетероарил-, (C_3-C_7) гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4-C_9) гетеробициклоалкилгетероарил-, гетероариларил- или (C_4-C_9) спирогетероциклоалкилгетероарил-, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R^2 и R^3 независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу или $-OR^a$; или C_1-C_6 -алкил, необязательно содержащий один или более заместителей.

Обычно R^4 обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NH-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)R^a$ или $-O-(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкоксигруппу, C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкинил, гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R^{5a} и R^{5b} независимо обозначают водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NH-S(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)R^a$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, арил, или

гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NH-S(O)_2R^e$, $-SR^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)R^a$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, арил, гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; и R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу или трифторметил; или C_1-C_6 -алкил, который необязательно может содержать один или более заместителей.

Альтернативно, R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил, или $-C=N-OH$.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагментах R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} и R^{5b} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, галоген- (C_1-C_6) алкил, цианогруппу, циано (C_1-C_6) алкил, нитрогруппу, нитро (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, C_2-C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси (C_3-C_7) циклоалкилоксигруппу, C_1-C_3 -алкилендиоксигруппу, C_1-C_6 -алкокси (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкилтиогруппу, C_1-C_6 -алкилсульфинил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, арилсульфонил, (C_1-C_6) алкилсульфонил (C_1-C_6) алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкиламиногруппу, ди (C_1-C_6) алкиламиногруппу, гидрокси (C_1-C_6) алкиламиногруппу, C_1-C_6 -алкоксиаминогруппу, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкиламиногруппу, [(C_1-C_6) -алкокси](гидрокси) (C_1-C_6) алкиламиногруппу, [(C_1-C_6) алкилтио](гидрокси) (C_1-C_6) алкиламиногруппу, N-[(C_1-C_6)алкил]-N-[гидрокси (C_1-C_6) алкил]-аминогруппу, ди (C_1-C_6) алкиламино- (C_1-C_6) алкиламиногруппу, N-[ди (C_1-C_6) -алкиламино (C_1-C_6) алкил]-N-[гидрокси (C_1-C_6) алкил]аминогруппу, гидрокси (C_1-C_6) алкил (C_3-C_7) циклоалкиламиногруппу, (гидрокси)[(C_3-C_7) циклоалкил $(C_1-$

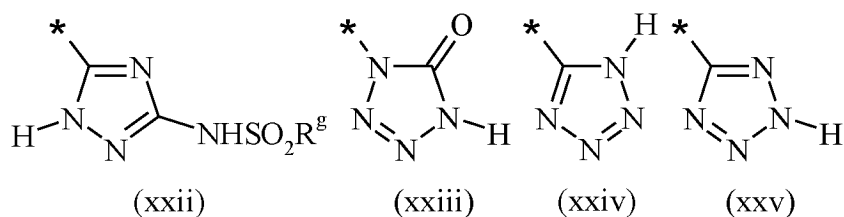
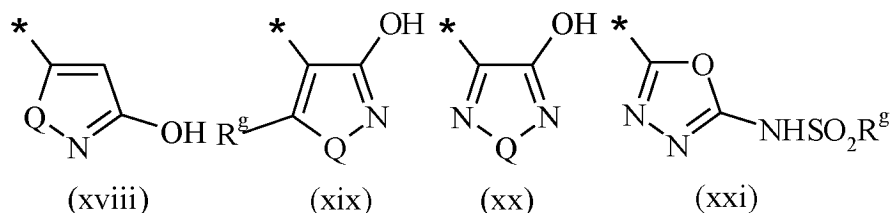
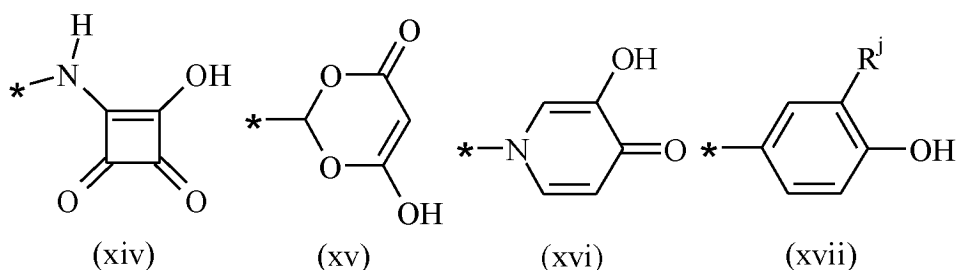
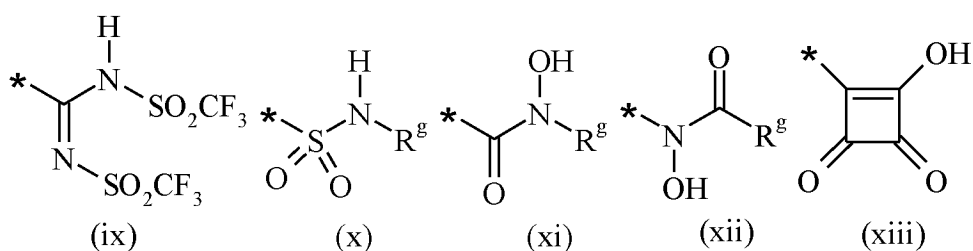
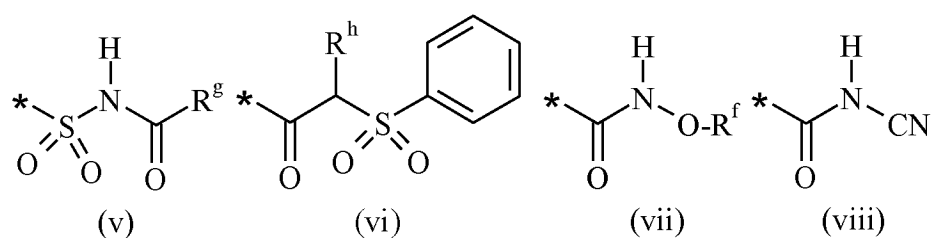
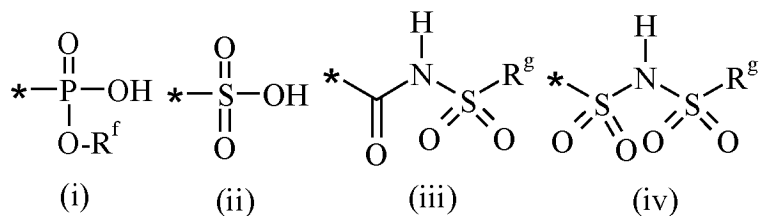
С₆)алкил]аминогруппу, (С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, оксо(С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, (С₁-С₆)-алкилгетероариламиногруппу, гетероарил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, (С₁-С₆)-алкилгетероарил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₂-С₆)алкилкарбонил]аминогруппу, (С₂-С₆)алкилкарбонил-амино(С₁-С₆)алкил, С₃-С₆- алкенилкарбониламиногруппу, бис[(С₃-С₆)-алкенилкарбонил]аминогруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₃-С₇)циклоалкил-карбонил]аминогруппу, С₂-С₆-алкоксикарбониламиногруппу, С₂-С₆-алкоксикарбонил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, С₁-С₆-алкиламинокарбонил-аминогруппу, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₁-С₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(С₁-С₆)алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[карбокси(С₁-С₆)алкил]аминогруппу, карбокси(С₃-С₇)-циклоалкиламиногруппу, карбокси-(С₃-С₇)циклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, (С₃-С₇)циклоалкилкарбонил, фенилкарбонил, (С₂-С₆)алкилкарбонилокси(С₁-С₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(С₁-С₆)алкил, С₂-С₆-алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонил(С₁-С₆)алкил, морфолинил(С₁-С₆)алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, -(С₁-С₆)алкил-Ω, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, гидроксид(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)-алкиламинокарбонил, аминокарбонил(С₁-С₆)алкил, аминсульфонил, ди(С₁-С₆)-алкиламиносульфонил, (С₁-С₆)алкилсульфоксиминил и [(С₁-С₆)алкил][N-(С₁-С₆)алкил]сульфоксиминил.

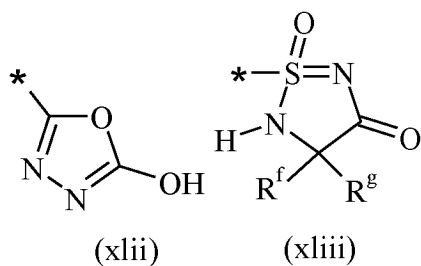
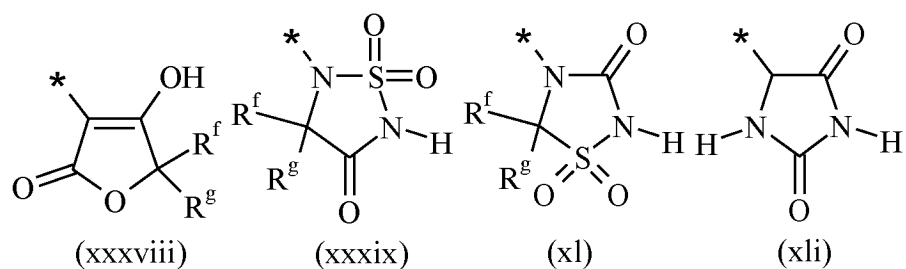
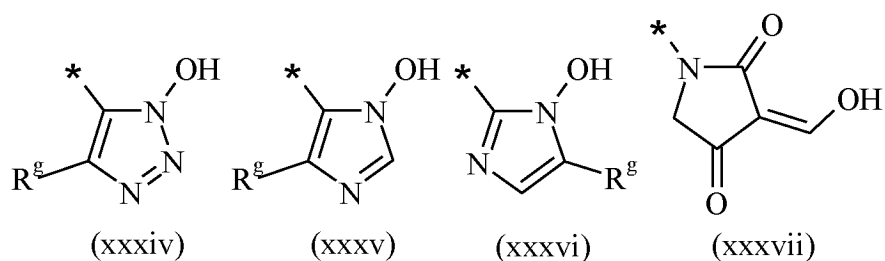
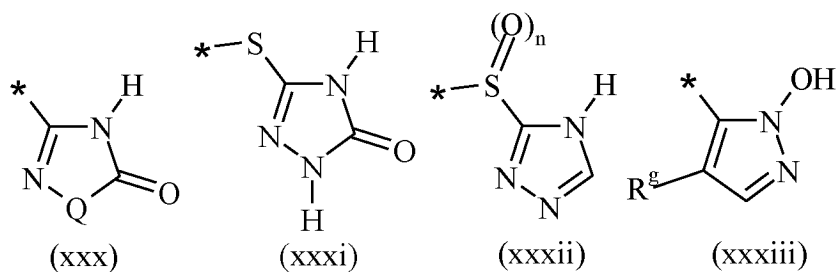
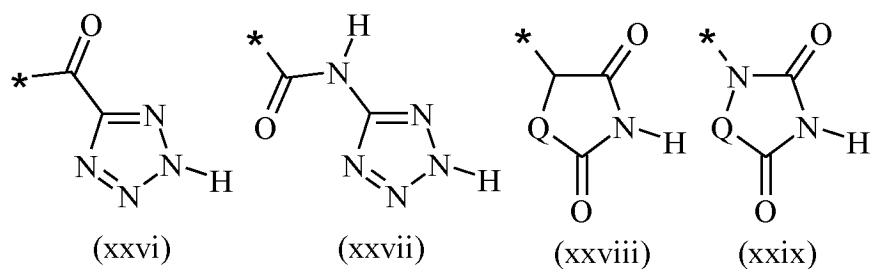
Выражение "изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент" означает любую функциональную группу, структура которой отличается от структуры фрагмента карбоновой кислоты, которую биологическая система распознает, как сходную с фрагментом карбоновой кислоты, и, таким образом, она способна имитировать фрагмент карбоновой кислоты или легко преобразовываться биологической системой во фрагмент карбоновой кислоты *in vivo*. Краткий обзор некоторых обычных изостеров карбоновых кислот приведен в публикации N.A. Meanwell in *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2529-2591 (в частности,

см. фиг. 25 и 26). Альтернативный изостер карбоновой кислоты описан в публикации N Pemberton *et al.* in *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3, 574-578.

Типичные примеры подходящих изостеров карбоновых кислот или пролекарственных фрагментов, представленных с помощью Ω, включают

5 функциональные группы формул (i)-(xliii):





- 5 в которой
- знак звездочки (*) обозначает положение присоединения к остальной части
- молекулы;
- n равно 0, 1 или 2;
- 10 Q обозначает кислород или серу;
- R^f обозначает водород, C₁-C₆-алкил или -CH₂CH(OH)CH₂OH;

R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$;

R^h обозначает водород, цианогруппу или $-CO_2R^d$, где R^d является таким, как определено выше; и

5 R^j обозначает водород или галоген.

В одном варианте осуществления n равно нулю. В другом варианте осуществления n равно 1. В другом варианте осуществления n равно 2.

В одном варианте осуществления Q обозначает кислород. В другом варианте осуществления Q обозначает серу.

10 В одном варианте осуществления R^f обозначает водород. В другом варианте осуществления R^f обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^f обозначает $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

В одном варианте осуществления R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^g обозначает трифторметил, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$. В первом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает трифторметил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CH_2F$. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CHF_2$. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CF_3$. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CF_2CF_3$.

В одном варианте осуществления R^h обозначает водород. В другом варианте осуществления R^h обозначает цианогруппу. В другом варианте осуществления R^h обозначает $-CO_2R^d$, предпочтительно метоксикарбонил.

В одном варианте осуществления R^j обозначает водород. В другом варианте осуществления R^j обозначает галоген, предпочтительно хлор.

В выбранном варианте осуществления Ω обозначает тетразолил, предпочтительно присоединенный через атом C тетразолильный фрагмент формулы (xxiv) или (xxv), представленной выше, предпочтительно группу формулы (xxiv), представленной выше.

В другом варианте осуществления Ω обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил-аминокарбонил, т.е. фрагмент формулы (iii), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

В другом варианте осуществления Ω обозначает C_1 - C_6 -алкиламино-сульфонил, т.е. фрагмент формулы (x), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

В другом варианте осуществления Ω обозначает $(C_1$ - $C_6)$ алкилкарбонил-аминсульфонил, т.е. фрагмент формулы (v), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

10 Типичные примеры необязательных заместителей для R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} и R^{5b} включают гидроксигруппу, гидроксид(C_1 - C_6)алкил и C_1 - C_6 -алкоксигруппу.

Примеры предпочтительных заместителей для R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} и R^{5b} включают фтор, хлор, бром, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, цианоизопропил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, циклобутил, циклопропил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилendioксигруппу, этилендиооксигруппу, метоксиметил, метоксиэтил, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, (гидрокси)(метил)пропиламиногруппу, метоксиаминогруппу, метоксиэтиламиногруппу, (гидрокси)(метокси)(метил)пропиламиногруппу, (гидрокси)(метилтио)бутиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, диметиламиноэтиламиногруппу, (диметиламино)(метил)пропиламиногруппу, N-(диметиламиноэтил)-N-(гидроксиэтил)-аминогруппу, гидроксиметилциклопентиламиногруппу, гидроксидциклобутил-метиламиногруппу, (циклопропил)(гидрокси)пропиламиногруппу, морфолинилэтиламиногруппу, оксопирролидинилметиламиногруппу, этилоксадиазолиламиногруппу, метилтиадиазолиламиногруппу, тиазолилметиламиногруппу, тиазолилэтиламиногруппу, пиримидинилметил-

15
20
25
30

аминогруппу, метилпиразолилметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, N-ацетил-N-метиламиногруппу, N-изопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, ацетиламинометил, этиленкарбониламиногруппу, бис(этиленкарбонил)-аминогруппу, N-циклопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, метоксикарбонил-аминогруппу, 5 этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метоксикарбонилэтиламиногруппу, этиламинокарбониламиногруппу, бутиламинокарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиметил)-N-метиламиногруппу, N-(карбоксиэтил)-N-метиламиногруппу, 10 карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, изопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, фенилкарбонил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, 15 морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфонил-аминокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, гидроксизетиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминокарбонилметил, аминосульфониламиногруппу, метиламиносульфониламиногруппу, диметиламиносульфониламиногруппу, 20 фенилсульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Иллюстративные примеры предпочтительных заместителей для R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} и R^{5b} включают оксогруппу, гидроксигруппу, гидроксизопропил и метоксигруппу.

Обычно R^1 обозначает галоген или цианогруппу; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, 25 (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил(C_3 - C_7)-гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил-(C_1 - C_6)-алкилгетероарил-, (C_4 - C_7)циклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)бициклоалкил-гетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)-гетеробициклоалкилгетероарил-, (C_4 - C_9)спирогетероциклоалкилгетероарил-, или 30

гетероариларил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R^1 обозначает галоген, (C₃-C₇)гетероциклоалкенил, арил, гетероарил, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил-гетероарил- или гетероариларил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Например, R^1 обозначает галоген; или гетероарил или (C₃-C₇)-гетероциклоалкилгетероарил-, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

10 В первом варианте осуществления R^1 обозначает водород.

Во втором варианте осуществления R^1 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает бром. Во втором воплощении R^1 обозначает хлор.

В третьем варианте осуществления R^1 обозначает цианогруппу.

15 В четвертом варианте осуществления R^1 обозначает $-CO_2R^d$.

В пятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C₁-C₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный этил.

20 В шестом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C₂-C₆-алкинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный бутинил.

25 В седьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный фенил.

В восьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный 2,3-дигидро-1H-изоиндол. В другом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает

необязательно замещенный азетидинил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинил.

В девятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил.

5 В десятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях этого варианта осуществления R^1 обозначает бензофурил, тиенил, индолил, изоиндолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, где любая из этих групп
10 необязательно может содержать один или более заместителей.

В одиннадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилметилфенил-. Во втором воплощении этого варианта
15 осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилметилфенил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилпиримидинил.

В двенадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-. В одном воплощении этого
20 варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиридинилпиперазинил-.

В тринадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
25 циклогексилпиразолил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиримидинил-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
30 циклобутилпиримидинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления

R^1 обозначает необязательно замещенный циклопентилпиримидинил-. В шестом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиримидинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный

5 циклогексилпиразинил-. В восьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиридинил. В девятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиразолил.

В четырнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-.

В пятнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₃-C₇)гетероциклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиридинил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранил-пиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиридинил-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиридинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинил-пиридинил-. В шестом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиридинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный диазепанилпиридинил-. В восьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксетанилпиримидинил-. В девятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный азетидинилпиримидинил-. В десятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидрофуранил-пиримидинил-. В одиннадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиримидинил-. В

двенадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает
необязательно замещенный тетрагидропиранилпиримидинил-. В тринадцатом
воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно
замещенный пиперидинилпиримидинил-. В четырнадцатом воплощении этого
5 варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинил-
пиримидинил-. В пятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1
обозначает необязательно замещенный морфолинилпиримидинил-. В
шестнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает
необязательно замещенный тиоморфолинилпиримидинил-. В семнадцатом
10 воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно
замещенный азепанилпиримидинил-. В восемнадцатом воплощении этого
варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксазепанил-
пиримидинил-. В девятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1
обозначает необязательно замещенный диазепанилпиримидинил-. В двадцатом
15 воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно
замещенный тиадиазепанилпиримидинил-. В двадцать первом воплощении этого
варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксетанил-
пиридинил-. В двадцать втором воплощении этого варианта осуществления R^1
обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиразинил-. В двадцать
20 третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно
замещенный тетрагидропиранилпиридинил. В двадцать четвертом воплощении
этого варианта осуществления R^1 обозначает тетрагидротиопиранил-
пиримидинил. В двадцать пятом воплощении этого варианта осуществления R^1
обозначает тетрагидротиофенилпиразолил. В двадцать шестом воплощении
25 этого варианта осуществления R^1 обозначает (имино)(оксо)тиазинанил-
пиримидинил. В двадцать седьмом воплощении этого варианта осуществления
 R^1 обозначает (оксо)тиазинанилпиримидинил. В двадцать восьмом воплощении
этого варианта осуществления R^1 обозначает (диоксо)тиазинанилпиримидинил.

В шестнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно
30 замещенный (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-. В первом

воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилметилтиенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинил-этилпиразолил-.

5 В семнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₃-C₇)гетероциклоалкенилгетероарил-.

В восемнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₄-C₉)гетеробиициклоалкилгетероарил-.

10 В девятнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₄-C₉)спирогетероциклоалкилгетероарил-.

В двадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₃-C₇)циклоалкил-(C₁-C₆)алкилгетероарил-. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилметилпиримидинил-.

15 В двадцать первом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₄-C₉)бициклоалкилгетероарил-.

В двадцать втором варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C₄-C₉)бициклоалкенилгетероарил-.

20 В двадцать третьем варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероариларил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает триазилилфенил.

Предпочтительно, если R^1 обозначает водород, хлор, бром, цианогруппу или $-CO_2R^d$; или этил, бутинил, фенил, триазилилфенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 1,2,3,6-
25 тетрагидропиридинил, 3,6-дигидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, циклогексилпиразолил, циклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил, циклобутилпиримидинил,
30 циклопентилпиримидинил, циклогексилпиримидинил, циклогексилпиразинил,

циклогексилметилпиримидинил, циклогексенилпиридинил, циклопропил-
пиридинил, циклопропилпиразолил, циклогексенилпиримидинил, бицикло-
[3.1.0]гексанилпиридинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, бицикло-
[3.1.0]гексенилпиримидинил бицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, бицикло-
5 [2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, тетрагидропиранил-
пиридинил, тетрагидротиопиранилпиримидинил, пиперидинилпиридинил,
пиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил,
дiazепанилпиридинил, оксетанилпиримидинил, азетидинилпиримидинил,
тетрагидрофуранилпиримидинил, пирролидинилпиримидинил,
10 тетрагидропиранилпиримидинил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинил-
пиримидинил, пиперазинил)гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил-
пиримидинил, морфолинилпиримидинил, тиоморфолинилпиримидинил,
азепанилпиримидинил, оксазепанилпиримидинил, diaзепанилпиримидинил,
тиадиазепанилпиримидинил, оксетанилпиридинил, пиперидинилпиразинил,
15 морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, 1,1-(диоксидо-
тетрагидротиофенил)пиразолил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, 3-
азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил-
пиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанилпиримидинил, 3-
азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил-
20 пиридинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, 2-
оксабицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил-
пиримидинил, 8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-окса-8-
азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил-
пиримидинил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, 3,7-диокса-9-
25 азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил,
5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-
окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил-
пиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро-
[3.5]нонанилпиримидинил, 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил, 3,6-
30 эпиминофуоро[3,2-b]фуранилпиримидинил, (имино)(оксо)тиазинанил-
пиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил, (диоксо)тиазинанилпиримидинил
или циклобутилпиримидинил, где любая из этих групп необязательно может
содержать один или более заместителей.

Например, R¹ обозначает бром; или пиридинил или (морфолино)-
пиримидинил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или
более заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R¹ включают 1, 2 или
5 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген,
галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-
C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу,
гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу,
карбоксии(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-
10 алкилсульфонил, арилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил,
оксогруппу, аминогруппу, амино-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-
C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)-
алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-
C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)-
15 алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, N-
[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбоксии(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, карбоксии(C₃-C₇)-
циклоалкиламиногруппу, карбоксии(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил,
карбоксиигруппу, карбоксии(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-
20 алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-
алкоксикарбонилметилденил, аминокрбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил,
аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)-
алкил]сульфоксиминил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R¹ включают 1, 2
25 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген,
гидроксигруппу, трифторметил, C₁-C₆-алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-
алкоксигруппу, C₂-C₆-алкилкарбонил, C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил,
оксикарбонил, C₂-C₆-алкилоксикарбонил, (гидрокси)-C₁-C₆-алкил, (C₃-C₇)-
циклоалкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-

C₆)алкил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, оксогруппу, карбоксигруппу и (C₁-C₆)-алкилсульфоксиминил.

Иллюстративные примеры необязательных заместителей для R¹ включают гидроксигруппу, оксогруппу и C₁-C₆-алкоксигруппу.

5 Типичные примеры предпочтительных заместителей для R¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей фтор, хлор, хлорметил, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, изопропилметил, циклобутил, циклопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, 10 гидроксизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминметил, аминоизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N- 15 (метил)аминогруппу, ацетиламинметил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этокси- 20 карбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламино-сульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксикарбонил, аминкарбонил, аминсульфонил, метилсульфоксиминил 25 и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Выбранные примеры заместителей для R¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей гидроксигруппу, метил, хлорметил, гидроксиметил, гидроксизопропил, метоксигруппу, циклопропил, циклобутил, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, 30 метилсульфонилэтил, ацетиламинметил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонил, метилсульфоксиминил, цианоизопропил и фторизопропил.

Иллюстративные примеры заместителей для R¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей гидроксигруппу, гидроксиизопропил, метоксигруппу и оксогруппу.

5 В предпочтительном варианте осуществления R¹ замещен гидроксис(C₁-C₆)алкилом. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ замещен гидроксиизопропилом, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-илом.

Во втором предпочтительном варианте осуществления R¹ замещен C₁-C₆-алкоксигруппой. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ замещен метоксигруппой.

10 В третьем предпочтительном варианте осуществления R¹ замещен гидроксигруппой.

Типичные значения R¹ включают водород, бром, хлор, цианогруппу, -CO₂R^d, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, гидроксипропил, хлорфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил, (метилсульфонил)-метилфенил, (метилсульфонил)этилфенил, аминометилфенил, аминоизопропилфенил, ацетиламинометилфенил, ацетилфенил, метоксикарбонилфенил, аминокарбонилфенил, аминосульфонилфенил, ацетиламиносульфонилфенил, (ди-(трифторметил))(гидроксифенил), цианоизопропилфенил, метоксиазетидинил, метоксипирролидинил, (метоксикарбонил)(метил)пирролидинил, (метоксиметил)пирролидинил, хлорпиридинил, (хлорметил)пиридинил, оксопиперидинил, (карбокси)пиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, морфолинил, метилсульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, метоксикарбонилметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, метилпиразолил, метилсульфонилпиразолил, метилсульфонилэтилпиразолил, диметилпиразолил, (метил)[N-метил-N-(метилсульфонил)амино]пиразолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил, гидроксиизопропилтиазолил, метилимидазолил, диметилимидазолил, пиридинил, тетрагидропиранилпиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)(метил)пиридинил, диметилпиридинил, циклопропилпиридинил, трифторметилпиридинил, этенилпиридинил, гидроксиизопропилпиридинил,

15
20
25
30

гидроксиметилпиридинил, метоксипиридинил, (метокси)(метил)пиридинил, изопропоксипиридинил, трифторэтоксипиридинил, (метил)(трифторэтокси)-пиридинил, метилсульфонилпиридинил, метилсульфонилметилпиридинил, оксопиридинил, (метил)(оксо)пиридинил, (диметил)(оксо)пиридинил, 5 аминопиридинил, метиламинопиридинил, диметиламинопиридинил, метоксиэтиламинопиридинил, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминопиридинил, метилсульфонаминопиридинил, [бис(метилсульфонил)амино]пиридинил, карбоксипиридинил, хинолинил, гидроксипиридазинил, пиримидинил, 10 изопропилпиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксиизопропилпиримидинил, метоксипиримидинил, карбоксициклобутилоксипиримидинил, метилтиопиримидинил, метилсульфонилпиримидинил, оксопиримидинил, аминопиримидинил, диметиламинопиримидинил, метоксиэтиламино-пиримидинил, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминопиримидинил, карбоксициклопентиламинопиримидинил, карбоксициклопропилметиламино- 15 пиримидинил, ацетоксиизопропилпиримидинил, этоксикарбонилэтилпиримидинил, гидроксипиразинил, гидроксиизопропилпиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, карбоксициклогексилпиразолил, карбоксициклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил, фторметилциклопропилпиримидинил, 20 ацетиламинометилциклопропилпиримидинил, гидроксиметилпиримидинил, гидроксциклобутилпиримидинил, (метил)циклобутилдиолпиримидинил, карбоксициклопентилпиримидинил, карбоксициклогексилпиримидинил, (карбокси)(метил)циклогексилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)-циклогексилпиримидинил, карбоксиметилциклогексилпиримидинил, 25 этоксикарбонилциклогексилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)-циклогексилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексилпиримидинил, карбоксициклогексилпиразинил, карбоксициклогексилметилпиримидинил, карбоксициклогексенилпиридинил, карбоксициклогексенилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексенилпиримидинил, карбоксибицикло[3.1.0]- 30 гексанилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексенилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]-гексанилпиримидинил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, карбоксибицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, гидроксипирролидинилпиридинил, гидрокситетрагидропиранилпиридинил,

пиперидинилпиридинил, ацетилпиперидинилпиридинил, (карбоксо)(метил)-
пиперидинилпиридинил, [(карбоксо)(метил)пиперидинил](фтор)пиридинил,
[(карбоксо)(метил)пиперидинил](хлор)пиридинил, пиперазинилпиридинил,
(метил)(пиперазинил)пиридинил, цианоэтилпиперазинилпиридинил,
5 трифторэтилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилпиперазинилпиридинил,
метилсульфонилэтилпиперазинилпиридинил, оксопиперазинилпиридинил,
ацетилпиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)пиридинил,
(трет-бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)пиридинил, метилпиперазинил-
пиридил, карбоксиметилпиперазинилпиридинил, карбоксоэтилпиперазинил-
10 пиридинил, этоксикарбонилметилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонил-
этилпиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил,
(трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидропиридин, оксопиоморфолинилпиридинил,
диоксопиоморфолинилпиридинил, оксодиазепанилпиридинил, тетрагидро-
пиранилпиримидинил, фтороксетанилпиримидинил, гидроксиксетанил-
15 пиримидинил, гидроксизетидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)-
азетидинилпиримидинил, (гидрокси)(трифторметил)азетидинилпиримидинил,
карбоксоазетидинилпиримидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)-
азетидинилпиримидинил, тетразолилазетидинилпиримидинил, гидроксо-
тетрагидрофуранилпиримидинил, гидроксипирролидинилпиримидинил,
20 карбоксопирролидинилпиримидинил, (карбоксо)(метил)пирролидинил-
пиримидинил, карбоксиметилпирролидинилпиримидинил, этоксикарбонил-
пирролидинилпиримидинил, фтортетрагидропиранилпиримидинил,
гидрокситетрагидропиранилпиримидинил, (гидрокси)диоксидотетрагидро-
тиопиранил)пиримидинил, пиперидинилпиримидинил, дифторпиперидинил-
25 пиримидинил, (циано)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)-
(нитрометил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинил-
пиримидинил, (гидрокси)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил,
(гидроксиметил)(метил)пиперидинилпиримидинил, метилсульфонил-
пиперидинилпиримидинил, оксопиперидинилпиримидинил, (формил)(метил)-
30 пиперидинилпиримидинил, карбоксопиперидинилпиримидинил, (карбоксо)-
(фтор)пиперидинилпиримидинил, (карбоксо)(метил)пиперидинилпиримидинил,
(карбоксо)(этил)пиперидинилпиримидинил, (карбоксо)(трифторметил)-
пиперидинилпиримидинил, (карбоксо)(гидрокси)пиперидинилпиримидинил,
(карбоксо)(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (карбоксо)(метокси)-

пиперидинилпиримидинил, (амино)(карбокси)пиперидинилпиримидинил, карбоксиметилпиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинил-пиримидинил, этоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)-(фтор)пиперидинилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)пиперидинил-пиримидинил, (этил)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (изопропил)-(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинил-пиримидинил, (этоксикарбонил)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (метокси)-
5 (метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)-пиперидинилпиримидинил, (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)пиперидинил-пиримидинил, этоксикарбонилметилпиперидинилпиримидинил, метил-сульфониламинокарбонилпиперидинилпиримидинил, ацетилпиперидинил-пиримидинил, ацетиламиносульфонилпиперидинилпиримидинил,
10 метоксиаминокарбонилпиперидинилпиримидинил, тетразолилпиперидинил-пиримидинил, гидроксидиазолилпиперидинилпиримидинил, аминсульфонилпиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил, метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинилпиримидинил, карбоксипиперазинилпиримидинил, карбоксиэтилпиперазинилпиримидинил,
20 трет-бутоксикарбонилпиперазинилпиримидинил, тетразолилметилпиперазинил-пиримидинил, триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиперазинил-пиримидинил, морфолинилпиримидинил, диметилморфолинилпиримидинил, гидроксиметилморфолинилпиримидинил, карбоксиморфолинилпиримидинил, (карбокси)(метил)морфолинилпиримидинил, карбоксиметилморфолинил-
25 пиримидинил, тиоморфолинилпиримидинил, оксопиоморфолинилпиримидинил, диоксопиоморфолинилпиримидинил, карбоксиазепанилпиримидинил, карбоксиоксазепанилпиримидинил, оксодиазепанилпиримидинил, (оксодиазепанил)(трифторметил)пиримидинил, (оксодиазепанил)(метокси)-пиримидинил, (метил)(оксо)диазепанилпиримидинил, диоксодиазепанил-
30 пиримидинил, гидроксидиазепанилпиперазинил, (карбокси)(метил)пиперидинил-пиперазинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиперазинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, изопропилметил-пиразолил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиперидинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанил-

пиримидинил, (карбоксо)(метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанилпиримидинил, карбоксо-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептанилпиримидинил, карбоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, карбоксо-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, карбоксо-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-азабицикло-[4.1.0]гептанилпиримидинил, (гидроксо)(метил)-(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, карбоксо-3-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, этоксикарбонилметилденил-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-карбоксо-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-(диметиламинокарбонил)-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, карбоксо-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, карбоксо-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, (карбоксо)(метил)-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, карбоксо-5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, карбоксо-2-азаспиро[3.3]-гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил, 3,6-эпиминофуоро[3,2-b]фуранилпиримидинил, 5-(метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил, дигидроизоиндолил, (метилсульфонил)-дигидроизоиндолил (тетрагидротиофенил)пиразолил, метилсульфоксиминил-фенил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил и (диоксо)тиазинанилпиримидинил.

Иллюстративные значения R^1 включают бром, (метокси)пиримидинил, морфолинилпиримидинил и 2-оксо-(1Н)-пиримидинил. Иллюстративные значения R^1 дополнительно включают гидроксиизопропилпиримидинил, предпочтительно, 2-гидроксипроп-2-илпиримидинил.

Обычно R^2 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил.

В первом варианте осуществления R^2 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^2 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает фтор.

В третьем варианте осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В другом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает метил.

В предпочтительном варианте осуществления R^2 обозначает водород.

Обычно R^3 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил.

В первом варианте осуществления R^3 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^3 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает фтор.

В третьем варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В другом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает метил.

В предпочтительном варианте осуществления R^3 обозначает водород.

Обычно R^4 обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)R^a$ или $-O-(CO)-R^d$; или C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R^4 обозначает водород, гидроксигруппу, галоген или трифторметил.

В предпочтительном варианте осуществления R^4 обозначает водород.

В альтернативном варианте осуществления R^4 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают C_3 - C_7 -циклоалкил.

В другом альтернативном варианте осуществления R^4 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В одном предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают дигидробензофуран. Во втором предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

обозначают 3H-бензофуранон. В третьем предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают дигидроизоиндол. В четвертом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают дигидроизоиндолон.

Обычно R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, $-NR^bR^c$, $S(O)_2R^a$, $-OR^a$ или $-O-(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил и эта группа необязательно может являться замещенной.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R^{5a} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, трифторметил, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкоксигруппу, C_2-C_6 -алкилкарбонил, C_2-C_6 -алкилоксикарбонил, (гидрокси)- C_1-C_6 -алкил, (C_3-C_7)циклоалкил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, (C_1-C_6)алкилсульфонил(C_1-C_6)алкил, ди(C_1-C_6)алкиламинокарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для R^{5a} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, изопропилметил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминметил, аминоизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинметил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил,

гидроксиоксидазолил, аминокарбонил, аминосульфони́л, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

В первом варианте осуществления R^{5a} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу. В третьем варианте осуществления R^{5a} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает фтор. В четвертом варианте осуществления R^{5a} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-NR^bR^c$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-NH_2$. В шестом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-NR^cC(O)R^d$. В седьмом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-C(O)-NR^cR^d$. В восьмом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-NHS(O)_2R^e$. В девятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S-R^a$. В десятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)-Ra$. В одиннадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)_2R^a$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)_2-CH_3$. В двенадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)(N-R^d)R^a$. В тринадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)_2(N-R^d)$. В четырнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-OR^a$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает необязательно замещенный арил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает гетероарил. В пятнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-O-(CO)-R^d$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-O-(CO)-CH_3$. В шестнадцатом варианте осуществления $-C(O)-OR^d$. В семнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает замещенный C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает незамещенный C_1-C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает метил. В восемнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает

необязательно замещенный C₂-C₆-алкинил. В девятнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный гетероарил.

В двадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный арил. В двадцать первом варианте осуществления R^{5a} обозначает
5 необязательно замещенный C₂-C₆-алкенил.

В двадцать втором варианте осуществления R^{5a} обозначает цианогруппу.

В выбранном варианте осуществления R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу или -OR^a.

В предпочтительном варианте осуществления R^{5a} обозначает водород.

10 Обычно R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, -NR^bR^c, -S(O)₂R^a, -OR^a или -O-(CO)-R^d; или C₁-C₆-алкил, который необязательно может быть замещенным.

Предпочтительно, если R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу или трифторметил; или C₁-C₆-алкил, который необязательно может
15 содержать один или более заместителей.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R^{5b} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, трифторметил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₂-C₆-алкилкарбонил, C₂-C₆-алкилоксикарбонил, (гидрокси)-C₁-C₆-алкил, (C₃-
20 C₇)циклоалкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для R^{5b} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил,
25 изопропил, изопропилметил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу,
30 диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-

(метил)аминогруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, 5 этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, 10 метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксадиазолил, аминокарбонил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)-сульфоксиминил.

В первом варианте осуществления R^{5b} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{5b} обозначает гидроксигруппу. В третьем варианте 15 осуществления R^{5b} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает фтор. В четвертом варианте осуществления R^{5b} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-NR^bR^c$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает $-NH_2$. В шестом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-NR^cC(O)R^d$. В седьмом 20 варианте осуществления R^{5b} обозначает $-C(O)-NR^cR^d$. В восьмом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-NHS(O)_2R^e$. В девятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S-R^a$. В десятом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)-R^a$. В одиннадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)_2R^a$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает 25 $-S(O)_2-CH_3$. В двенадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)(N-R^d)R^a$. В тринадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)_2(N-R^d)$. В четырнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-OR^a$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления 30 R^a обозначает необязательно замещенный арил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает гетероарил. В пятнадцатом варианте

осуществления R^{5b} обозначает $-O-(CO)-R^d$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-O-(CO)-CH_3$. В шестнадцатом варианте осуществления $-C(O)-OR^d$. В семнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает замещенный C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает незамещенный C_1-C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает метил. В восемнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный C_2-C_6 -алкинил. В девятнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный гетероарил. В двадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный арил. В двадцать первом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный C_2-C_6 -алкенил. В двадцать втором варианте осуществления R^{5b} обозначает цианогруппу.

15 В предпочтительном варианте осуществления R^{5b} обозначает водород.

В альтернативном варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил или $-C=N-OH$.

20 В одном воплощении этого альтернативного варианта осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил.

Во втором воплощении этого альтернативного варианта осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают тиокарбонил.

25 В другом воплощении этого альтернативного варианта осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают $-C=N-OH$.

30 Типичные примеры подходящих заместителей для R^a , R^b , R^c , R^d или R^e , или гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1-C_6 -

алкокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, амино(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкилкарбонилоксигруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридинаминогруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил.

10 Типичные примеры конкретных заместителей для R^a, R^b, R^c, R^d или R^e, или гетероциклического фрагмента -NR^bR^c включают фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метоксиметил, метилтиогруппу, этилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксигруппу, гидроксиметил, 15 гидроксиэтил, аминметил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацэтоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридинаминогруппу, ацетиламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, ацетиламинметил, 20 метилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, метиламинокарбонил и диметиламинокарбонил.

Предпочтительно, если R^a обозначает C₁-C₆-алкил, арил(C₁-C₆)алкил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

25 Выбранные значения R^a включают метил, этил, бензил и изоиндолилпропил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^a включают C₁-C₆-алкоксигруппу и оксогруппу. Дополнительные примеры подходящих 30 заместителей для R^a включают аминокарбонил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^a включают метоксигруппу и оксогруппу. Дополнительные выбранные примеры подходящих заместителей для R^a включают аминокарбонил. В одном варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления в идеальном случае R^a обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом воплощении этого варианта осуществления в идеальном случае R^a обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный арил(C_1 - C_6)алкил, в идеальном случае незамещенный арил(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно бензил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный гетероарил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_1 - C_6)алкил, например, диоксоизоиндолилпропил. В другом варианте осуществления R^a обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R^a обозначает C_3 - C_7 -гетероциклоалкил,

Конкретные значения R^a включают метил, метоксиэтил, бензил и диоксоизоиндолилпропил.

В предпочтительном объекте R^b обозначает водород или трифторметил; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные значения R^b включают водород; или C_1 - C_6 -алкил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные значения R^b включают водород и C_1 - C_6 -алкил.

Например, R^b обозначает водород или трифторметил; или метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, 2-метилпропил, трет-бутил, пентил, гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, фенил, бензил, фенилэтил, азетидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, азетидинилметил, тетрагидрофурилметил, пирролидинилметил, пирролидинилэтил, пирролидинилпропил, тиазолидинилметил, имидазолидинилэтил, пиперидинилметил, пиперидинилэтил, тетрагидрохинолинилметил, пиперазинилпропил, морфолинилметил, морфолинилэтил, морфолинилпропил, пиридинил, индолилметил, пиразолилметил, пиразолилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, бензимидазолилметил, триазолилметил, пиридинилметил или пиридинилэтил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные значения R^b включают водород; или метил, этил, н-пропил, бензил, пирролидинил или морфолинилпропил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^b включают C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, цианогруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, ди- $(C_1$ - $C_6)$ алкиламиногруппу и C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^b включают метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксигруппу, цианогруппу, трет-бутоксикарбонил, диметиламиногруппу и трет-бутоксикарбониламиногруппу.

Конкретные значения R^b включают водород, метил, метоксиэтил, метилтиоэтил, метилсульфинилэтил, метилсульфонилэтил, гидроксиэтил, цианоэтил, диметиламиноэтил, трет-бутоксикарбониламиноэтил, дигидроксипропил, бензил, пирролидинил, трет-бутоксикарбонилпирролидинил и морфолинилпропил.

В одном варианте осуществления R^b обозначает водород. В другом варианте осуществления R^b обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если R^c обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил. В одном варианте осуществления R^c обозначает водород. В другом варианте осуществления R^c обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил или этил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^c обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Выбранные значения R^c включают водород; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В предпочтительном объекте R^c обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_7 -циклоалкил.

Типичные значения R^c включают водород; или метил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидропиранил и пиперидинил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^c включают C_2 - C_6 -алкилкарбонил и C_2 - C_6 -алкоксикарбонил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^c включают ацетил и трет-бутоксикарбонил.

Конкретные значения R^c включают водород, метил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидропиранил, ацетилпиперидинил и трет-бутоксикарбонилпиперидинил,

Альтернативно, фрагмент $-NR^bR^c$ предпочтительно может обозначать азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил, гомопиперазин-1-ил, (имино)(оксо)тиазианан-4-ил, (оксо)тиазианан-4-ил или (диоксо)тиазианан-4-ил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1-C_6)алкил, амино(C_1-C_6)алкил, цианогруппу, оксогруппу, C_2-C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2-C_6 -алкоксикарбонил, 5 аминогруппу, C_2-C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_2-C_6 -алкилкарбониламино(C_1-C_6)алкил, C_2-C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1-C_6 -алкилсульфониламиногруппу и аминокарбонил.

Выбранные примеры конкретных заместителей гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают метил, метилсульфонил, гидроксигруппу, 10 гидроксиметил, аминметил, цианогруппу, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, этоксикарбонил, аминогруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинметил, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу и аминокарбонил.

Конкретные значения фрагмента $-NR^bR^c$ включают азетидин-1-ил, гидроксизетидин-1-ил, гидроксиметилазетидин-1-ил, 15 (гидрокси)(гидроксиметил)азетидин-1-ил, аминметилазетидин-1-ил, цианоазетидин-1-ил, карбоксизетидин-1-ил, аминазетидин-1-ил, аминкарбонилазетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, аминметилпирролидин-1-ил, оксопирролидин-1-ил, ацетиламинметилпирролидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил, оксооксазолидин-3-ил, 20 гидроксизоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, оксотиазолидин-3-ил, диоксоизотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, гидроксипиперидин-1-ил, гидроксиметилпиперидин-1-ил, аминпиперидин-1-ил, ацетиламинопиперидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил, метилсульфониламинопиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, метилпиперазин-1-ил, 25 метилсульфонилпиперазин-1-ил, оксопиперазин-1-ил, ацетилпиперазин-1-ил, этоксикарбонилпиперазин-1-ил, оксогомопиперазин-1-ил, (имино)(оксо)-тиазинан-4-ил, (оксо)тиазинан-4-ил или (диоксо)тиазинан-4-ил.

Предпочтительно, если R^d обозначает водород; или C_1-C_6 -алкил, арил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или 30 более заместителей.

Выбранные примеры подходящих значений R^d включают водород, метил, этил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, фенил,

тиазолидинил, тиенил, имидазолил и тиазолил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

5 Выбранные примеры подходящих заместителей для R^d включают галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонилксигруппу и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу.

Выбранные примеры предпочтительных заместителей для R^d включают фтор, метил, метоксигруппу, оксогруппу, ацетоксигруппу и диметиламиногруппу.

10 В одном варианте осуществления R^d обозначает водород. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления в идеальном случае R^d обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метил, этил, изопропил, 2-метилпропил или трет-бутил, предпочтительно метил. В другом воплощении этого варианта осуществления в идеальном случае R^d обозначает замещенный
15 C_1 - C_6 -алкил, например, замещенный метил или замещенный этил, включая ацетоксиметил, диметиламинометил и трифторэтил.

В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^d обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении
20 этого варианта осуществления R^d обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^d обозначает дизамещенный арил, например, диметоксифенил.

В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный гетероарил, например, тиенил, хлортиенил, метилтиенил,
25 метилимидазолил или тиазолил. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил, например, циклопропил или циклобутил.

В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, например, тиазолидинил или
30 оксотиазолидинил.

Выбранные примеры конкретных значений R^d включают водород, метил, ацэтоксиметил, диметиламинометил, этил, трифторэтил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, фенил, диметоксифенил, тиазолидинил, оксотиазолидинил, тиенил, хлортиенил, метилтиенил, метилимидазолил и тиазолил.

Предпочтительные примеры выбранных значений R^d включают водород и метил.

Выбранные значения R^{5a} включают водород, гидроксигруппу, фтор, трифторметил, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CO)CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-O-(CO)-CH_3$, метил, метоксигруппу и (аминокарбонил)метилоксигруппу.

Выбранные значения R^{5b} включают водород, гидроксигруппу, фтор, трифторметил, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CO)CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-O-(CO)-CH_3$, метил и метоксигруппу.

Иллюстративные значения R^{5a} включают водород, гидроксигруппу и (аминокарбонил)метилоксигруппу.

Предпочтительные значения R^{5b} включают водород.

В предпочтительном варианте осуществления R^{5a} является таким, как определено выше и R^{5b} обозначает водород. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^{5a} является таким, как определено выше и R^{5b} обозначает C_1-C_4 -алкил, предпочтительно метил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу.

В другом предпочтительном варианте осуществления, R^{5a} и R^{5b} независимо обозначают водород.

В еще одном варианте осуществления R^{5a} обозначает (аминокарбонил)-метилоксигруппу и R^{5b} обозначает водород.

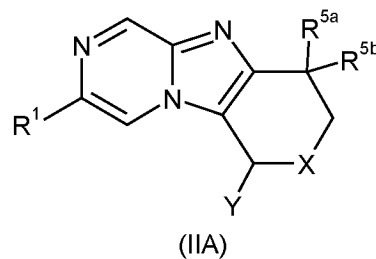
Предпочтительно, если R^c обозначает C_1-C_6 -алкил или арил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^e включают C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

В одном варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, в идеальном случае незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метил или пропил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^e обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^e обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный гетероарил.

Выбранные значения R^e включают метил, пропил и метилфенил.

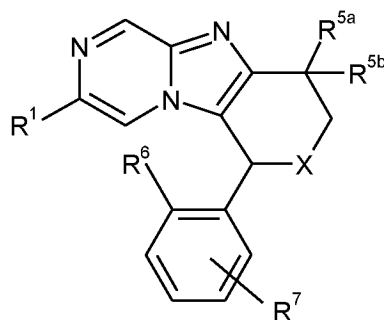
Один подкласс соединений формулы (I), предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIA) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



в которой

R^1 , R^{5a} , R^{5b} , X и Y являются такими, как определено выше.

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (IIA) представлена соединениями формулы (IIA-A) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



(IIA-A)

в которой

R^6 и R^7 независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, ариламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, C_3 - C_6 -циклоалкилкарбонил, C_3 - C_6 -гетероциклоалкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминикарбонил, C_1 - C_6 -алкиламиникарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламиникарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил или ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил; и

X , R^1 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено выше.

Обычно R^6 и R^7 независимо могут обозначать водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, изопропил, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, ацетиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, циклопропилкарбонил, азетидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил, морфолинилкарбонил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламиникарбонил, диметиламиникарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Типичные значения R^6 включают водород, галоген, C_1-C_6 -алкил, трифторметил, C_1-C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу и трифторметоксигруппу.

5 В первом варианте осуществления R^6 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^6 обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R^6 обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^6 обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^6 обозначает C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^6 обозначает метил. В четвертом варианте осуществления R^6 обозначает
10 трифторметил. В пятом варианте осуществления R^6 обозначает C_1-C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^6 обозначает метоксигруппу. В шестом варианте осуществления R^6 обозначает дифторметоксигруппу. В седьмом варианте осуществления R^6 обозначает трифторметоксигруппу.

15 Выбранные значения R^6 включают водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу и трифторметоксигруппу.

Например, R^6 обозначает дифторметоксигруппу.

Типичные значения R^7 включают водород, галоген, цианогруппу, C_1-C_6 -алкил, трифторметил, дифторметоксигруппу и аминогруппу.

20 В первом варианте осуществления R^7 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^7 обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R^7 обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^7 обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^7 обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R^7 обозначает
25 C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^7 обозначает метил. В пятом варианте осуществления R^7 обозначает трифторметил. В шестом варианте осуществления R^7 обозначает дифторметоксигруппу. В седьмом варианте осуществления R^7 обозначает аминогруппу.

Выбранные значения R^7 включают водород, фтор, хлор, цианогруппу, метил, трифторметил, дифторметоксигруппу и аминогруппу.

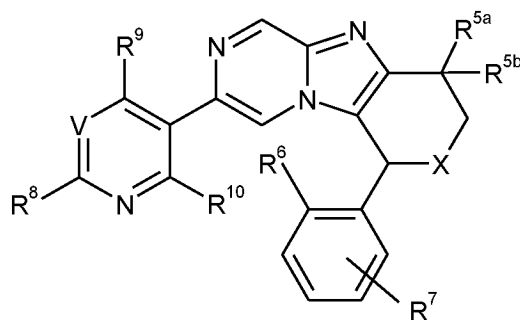
Например, R^7 обозначает водород.

5 В предпочтительном варианте осуществления R^7 присоединен к фенильному кольцу в пара-положении по отношению к фрагменту R^6 .

В другом варианте осуществления R^6 и R^7 присоединены к фенильному кольцу в положениях 2 и 6.

В еще одном варианте осуществления R^6 и R^7 присоединены к фенильному кольцу в положениях 2 и 5.

10 Предпочтительная подгруппа соединений формулы (IIA-A), приведенной выше, представлена соединениями формулы (IIA-AB) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



(IIA-AB)

15 в которой

V обозначает C- R^{11} или N;

R^8 обозначает водород, галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, циано(C_1 - C_6)алкил, нитро(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, C_2 - C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкилоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, арилсульфонил, (C_1 - C_6)-алкилсульфонил(C_1 - C_6)алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино-(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)-алкиламиногруппу, N-[(C_1 - C_6)алкил]-N-[гидрокси(C_1 - C_6)алкил]аминогруппу,

20

(C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметилденил, аминокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил или [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил; (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, (C₄-C₇)циклоалкенил, (C₄-C₉)бициклоалкил, (C₄-C₉)бициклоалкилен, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкенил, (C₄-C₉)гетеробициклоалкил или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил, или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R⁹ и R¹⁰ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, -NR^bR^c или -OR^a; или C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкилсульфонил;

R¹¹ обозначает водород, галоген или C₁-C₆-алкил; и

X, R^a, R^b, R^c, R^{5a}, R^{5b}, R⁶ и R⁷ являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления V обозначает C-R¹¹. В другом варианте осуществления V обозначает N.

Обычно R⁸ обозначает водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, аминокгруппу, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-

N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)-алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)-циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, морфолинил(C₁-C₆)-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметилденил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил или (C₁-C₆)-алкилсульфоксиминил; или R⁹ обозначает (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)-циклоалкил-(C₁-C₆)алкил, (C₄-C₇)циклоалкенил, (C₄-C₉)бициклоалкил, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил, (C₄-C₉)гетеробициклоалкил (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил, (C₄-C₉)бициклоалкилен или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R⁸ обозначает (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (гидрокси)-C₁-C₆-алкил, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, арилсульфонил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил, карбоксигруппу, оксогруппу или C₂-C₆-алкилоксикарбонил; или R⁸ обозначает (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В первом варианте осуществления R⁸ обозначает (гидрокси)-C₁-C₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R⁸ обозначает (гидрокси)-изопропил.

Во втором варианте осуществления R⁸ обозначает гидроксигруппу.

В третьем варианте осуществления R⁸ обозначает C₁-C₆-алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R⁸ обозначает метоксигруппу.

В четвертом варианте осуществления R⁸ обозначает (C₃-C₇)-гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R⁸ обозначает морфолинил.

В пятом варианте осуществления R^8 обозначает (амино)- C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^8 обозначает (амино)-изопропил

Предпочтительно, если R^8 обозначает гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил, (гидрокси)- C_1 - C_6 -алкил и (амино)- C_1 - C_6 -алкил.

Например, R^8 обозначает гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу или (C_3 - C_7)гетероциклоалкил. Например, R^8 дополнительно обозначает (гидрокси)- C_1 - C_6 -алкил.

Выбранные значения R^8 включают водород, изопропил, изопропилметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, аминоизопропил, хлорметил, метоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метиламиногруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, метилсульфоксиминил, этоксикарбонилэтил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогексенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.1.0]гексенил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил-пиримидинил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-a]пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиадиазепанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]-гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло-[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]-нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил, 2-азаспиро-[3.3]гептанил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, эпиминофуоро[3,2-b]фуранил, (имино)(оксо)тиазинанил, (оксо)тиазинанил, (диоксо)тиазинанил или триазолил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагменте R^8 , включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из

группы, включающей галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано-(C₁-C₆)алкил, нитрогруппу, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, 5 трифторэтоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)-алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбонил-аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино-(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₁-10 C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, морфолинил-(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминокарбонил, C₁-C₆-15 алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил.

Выбранные примеры необязательных заместителей для R⁸ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, 20 цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил, C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Подходящие примеры предпочтительных заместителей для R⁸ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей фтор, 25 фторметил, хлор, бром, цианогруппу, цианометил, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, циклопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, 30 оксогруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу,

ацетиламиногруппу, ацетиламинометил, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-
5 бутоксикарбонил, морфолинилэтоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, этоксикарбонилметилениденил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, метилсульфониламинокарбонил, аминосульфониламинокарбонил, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, метилсульфоксиминил и
10 (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Выбранные примеры предпочтительных заместителей для R⁸ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей гидроксигруппу, метил, трифторметил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, метилсульфоксиминил, оксогруппу и карбоксигруппу.
15

Обычно R⁸ обозначает водород, фтор, фторизопропил, цианогруппу, метил, хлорметил, изопропил, трифторметил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, этоксикарбонилэтил, циклопропил, фторметилциклопропил, ацетиламинометилциклопропил, гидроксикарбонилциклопропил, карбоксициклопентил, карбоксициклогексил, (карбокси)(метил)циклогексил, (карбокси)(гидрокси)-циклогексил, карбоксиметилциклогексил, этоксикарбонилциклогексил, (метоксикарбонил)(метил)циклогексил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексил, карбоксициклогексилметил, карбоксициклогексенил, этоксикарбонилциклогексенил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]гексанил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанил, карбоксибицикло-[2.2.2]октанил,
20
25
30

фтороксетанил, гидроксиксетанил, гидроксизетидинил, (гидрокси)(метил)-азетидинил, карбоксизетидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)азетидинил, тетразолилазетидинил, гидрокситетрагидрофуранил, пирролидинил, гидроксипирролидинил, карбоксипирролидинил, (карбокси)(метил)-

5 пирролидинил, карбоксиметилпирролидинил, этоксикарбонилпирролидинил, фтортетрагидропиранил, тетрагидропиранил, гидрокситетрагидропиранил, пиперидинил, дифторпиперидинил, (циано)(метил)пиперидинил, (гидрокси)-(нитрометил)пиперидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинил, (гидрокси)-(трифторметил)пиперидинил, (гидроксиметил)(метил)пиперидинил,

10 метилсульфонилпиперидинил, оксопиперидинил, (формил)(метил)пиперидинил, ацетилпиперидинил, карбоксипиперидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинил, (карбокси)(метил)пиперидинил, (карбокси)(этил)пиперидинил, (карбокси)-(трифторметил)пиперидинил, (карбокси)(гидрокси)пиперидинил, (карбокси)-(гидроксиметил)пиперидинил, (карбокси)(метокси)пиперидинил, (амино)-

15 (карбокси)пиперидинил, карбоксиметилпиперидинил, метоксикарбонилпиперидинил, (метоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (этил)(метоксикарбонил)-пиперидинил, (изопропил)(метоксикарбонил)пиперидинил, (метокси)-(метоксикарбонил)пиперидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)пиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, (этоксикарбонил)(фтор)пиперидинил,

20 (этоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (этоксикарбонил)(трифторметил)-пиперидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил)пиперидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)-пиперидинил, этоксикарбонилметилпиперидинил, метилсульфониламинокарбонилпиперидинил, ацетиламиносульфонилпиперидинил, метоксиаминокарбонилпиперидинил, тетразолилпиперидинил, гидрокси-

25 оксадиазолилпиперидинил, аминосульфонилпиперидинил, пиперазинил, метилпиперазинил, цианоэтилпиперазинил, трифторэтилпиперазинил, метилсульфонилпиперазинил, метилсульфонилэтилпиперазинил, оксопиперазинил, ацетилпиперазинил, карбоксипиперазинил, трет-

30 бутоксикарбонилпиперазинил, карбоксиметилпиперазинил, карбоксиэтилпиперазинил, этоксикарбонилметилпиперазинил, этоксикарбонилэтилпиперазинил, (трет-бутоксикарбонил)пиперазинил, тетразолилметилпиперазинил, триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиперазинил, морфолинил, диметилморфолинил, гидроксиметилморфолинил,

карбоксиморфолинил, (карбоксо)(метил)морфолинил, карбоксиметил-
морфолинил, тиоморфолинил, оксотiomорфолинил, диоксотiomорфолинил,
карбоксиязепанил, карбоксииоксазепанил, оксодиазепанил, (метил)(оксо)-
5 диазепанил, диоксотиадiazепанил, карбоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексанил,
(карбоксо)(метил)-3-азабицикло-[3.1.0]гексанил, метоксикарбонил-3-
азабицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-
5-азабицикло[2.2.1]гептанил, карбоксо-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил,
карбоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, карбоксо-3-азабицикло-[4.1.0]гептанил,
метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанил, этоксикарбонил-3-
10 азабицикло[4.1.0]гептанил, (гидрокси)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]-
октанил, карбоксо-3-азабицикло[3.2.1]октанил, метоксикарбонил-3-
азабицикло[3.2.1]октанил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]октанил, этоксикарбонил-
метилиденил-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил,
оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, карбоксо-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]-
15 нонанил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, карбоксо-5-азаспиро[2.3]-
гексанил, (карбоксо)(метил)-5-азаспиро-[2.3]гексанил, карбоксо-5-азаспиро[2.4]-
гептанил, карбоксо-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-
окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро-
[3.5]нонанил, (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканил, 3,6-эпиминофуоро-
20 [3,2-b]фуранилпиримидинил, метилсульфоксиминил, (метил)циклобутилдиол,
(имино)(оксо)тиазинанил, (оксо)тиазинанил. (диоксо)тиазинанил или
(метил)триазолил.

Предпочтительно, если R^8 обозначает гидроксигруппу, метоксигруппу,
морфолинил, гидроксиизопропил и аминоксипропил.

25 Например, R^8 обозначает гидроксигруппу, метоксигруппу или морфолинил.
Например, R^8 дополнительно обозначает гидроксиизопропил.

В одном варианте осуществления R^9 обозначает водород. Во втором
варианте осуществления R^9 обозначает галоген. В третьем варианте
осуществления R^9 обозначает цианогруппу. В четвертом варианте
30 осуществления R^9 обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления
 R^9 обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R^9 обозначает
-NR^bR^c. В одном воплощении этого варианта осуществления R^9 обозначает

-NH₂. В седьмом варианте осуществления R⁹ обозначает -OR^a. В одном воплощении этого варианта осуществления R⁹ обозначает метоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R⁹ обозначает C₁-C₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R⁹ обозначает метил. В девятом варианте осуществления R⁹ обозначает C₁-C₆-алкилсульфонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R⁹ обозначает метилсульфонил.

В одном варианте осуществления R¹⁰ обозначает водород. Во втором варианте осуществления R¹⁰ обозначает галоген. В третьем варианте осуществления R¹⁰ обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R¹⁰ обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R¹⁰ обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R¹⁰ обозначает -NR^bR^c. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹⁰ обозначает -NH₂. В седьмом варианте осуществления R¹⁰ обозначает -OR^a. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹⁰ обозначает метоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R¹⁰ обозначает C₁-C₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹⁰ обозначает метил. В девятом варианте осуществления R¹⁰ обозначает C₁-C₆-алкилсульфонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹⁰ обозначает метилсульфонил.

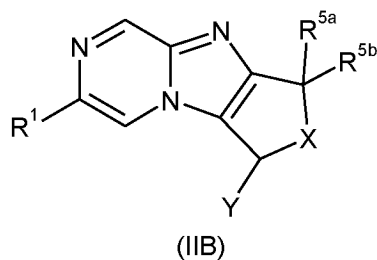
В предпочтительном варианте осуществления R⁹ и R¹⁰ независимо обозначают водород.

Обычно R¹¹ обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

Предпочтительные значения R¹¹ включают водород и метил.

В предпочтительном варианте осуществления R¹¹ обозначает водород.

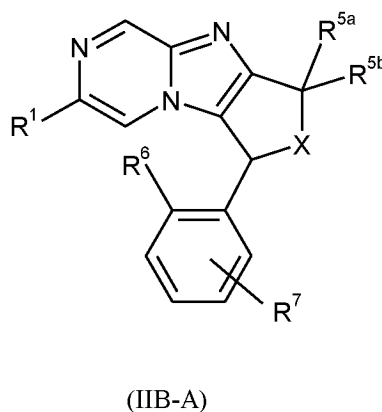
Другой подкласс соединений формулы (I), предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIВ) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



в которой

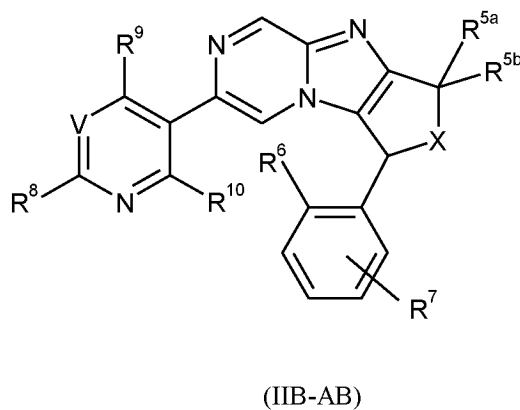
R^1 , R^{5a} , R^{5b} , X и Y являются такими, как определено выше.

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (IIB) представлена соединениями формулы (IIB-A) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



в которой X, R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 и R^7 являются такими, как определено выше.

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (IIA-A), приведенной выше, представлена соединениями формулы (IIA-AB) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



в которой X, R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} являются такими, как определено выше.

Конкретные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и их совместные кристаллы.

5 Поэтому, предпочтительным объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые выбраны из группы, включающей

1-[2-(дифторметокси)фенил]-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин;

10 1-[2-(дифторметокси)фенил]-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин;

5-{1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил}пиридин-2(1Н)-он;

(1S)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пирозин;

15 (1R)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пирозин;

(1S)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пирозин;

20 (1R)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пирозин;

(6R,8R)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пирозин-6-ол;

(6S,8S)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пирозин-6-ол;

25 2-[[6R,8R)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пирозин-6-ил]окси]ацетамид; и

30 2-[[6S,8S)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пирозин-6-ил]окси]ацетамид.

Соединения, предлагаемые настоящим изобретении, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-

сосудистые нарушения; метаболические нарушения; офтальмологические нарушения; и онкологические нарушения.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (SLE), псориаз, псориатическую артропатию, васкулит, полимиозит, склеродермию, рассеянный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (включая его олигосуставный и полисуставный типы), анемию при хроническом заболевании (ACD), болезнь Стилла (возникающую в юности и/или у взрослых), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреоидит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, острое повреждение почек (AKI; включая индуцированную цисплатином AKI), диабетическую нефропатию (DN), обструктивную уропатию (включая индуцированную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера, опосредуемый иммунным комплексом гломерулонефрит и ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) гломерулонефрит), волчаночный нефрит (LN), болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, колит неопределенной этиологии и паучит), пузырчатку, атопический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению, самопроизвольное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дистрофию и/или разрушение хрящей, фиброзные нарушения (включая различные типы фиброза печени и легких), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), респираторный дистресс-синдром, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (включая мышечную дистрофию Дюшенна) и отторжение трансплантата органа (включая отторжение аллотрансплантата почки).

Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, ишемию, удар, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

5 Сердечно-сосудистые нарушения включают тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности) и сексуальные нарушения (включая эректильную дисфункцию и женскую половую дисфункцию). Модуляторы функции TNF α также можно
10 применять для лечения и/или предупреждения инфаркта миокарда (см. J.J. Wu *et al.*, *JAMA*, 2013, 309, 2043-2044).

Метаболические нарушения включают диабет (включая инсулино-зависимый сахарный диабет и юношеский диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

15 Офтальмологические нарушения включают ретинопатию (включая диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретролентальную фиброплазию), отек желтого пятна (включая диабетический отек желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна (ARMD), васкуляризацию (включая васкуляризацию роговицы и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и разные типы увеита
20 и кератита.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак и связанные с раком осложнения (включая осложнения со стороны скелета, кахексию и анемию). Конкретные категории рака включают гематологические
25 злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечноклеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает
30 лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (СLL), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный

крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, MALT1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц. Модуляторы функции TNF α также можно использовать для повышения безопасности активного противоракового воздействия TNF (см. F.V. Nauwermeiren *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2013, 123, 2590-2603).

Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдувания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для

перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно
5 приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

10 Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

15 Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

20 Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в стеклянных ампулах или содержащих множество доз
20 контейнерах, например, в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства.

25 Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

30 В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением

или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

5 При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

10 В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, 15 предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, 20 воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым 25 значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например, фенилмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

30 В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной

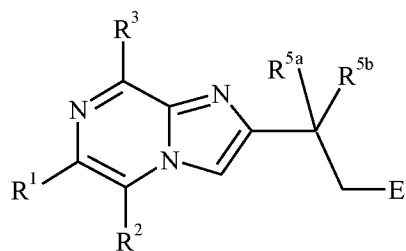
температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдувания.

При необходимости соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить совместно с другим фармацевтически активным средством, например, противовоспалительным средством, таким как метотрексат или преднизолон.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что существуют разные пути синтеза, которые могут привести к получению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Приведенные ниже методики предназначены для иллюстрации некоторых из этих путей синтеза, но их никоим образом не следует рассматривать, как налагающие ограничение на то, как следует получать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении.

Соединения формулы (I), приведенной выше, в которой n обозначает целое число, равное 1, X обозначает $-NH$ или кислород, E обозначает $-NH_2$ или $-OH$ соответственно, R^4 обозначает водород и R^1, R^2, R^3, R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено выше, можно получить по методике, которая включает реакцию промежуточного продукта формулы (III) с соединением формулы $Y-(CO)-H$, в которой Y является таким, как определено выше, или с его соответствующим диалкилацеталем, например, диметилацеталем.



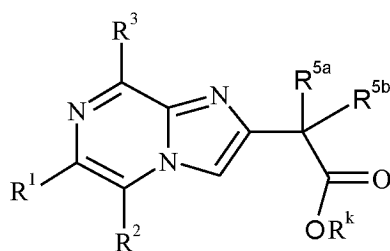
(III)

Если R^{5a} и R^{5b} обозначают водород и E обозначает -NH₂, то превращение
обычно проводят в присутствии кислоты, например, пара-толуолсульфоновой
кислоты, или в присутствии соли, например, хлорида магния, в подходящем
5 растворителе например, толуоле или ацетонитриле, при повышенной
температуре.

Альтернативно, если используют диметилацеталь соединения Y-(CO)-H, то
реакцию обычно можно провести в присутствии пиридилий-пара-
толуолсульфоната в подходящем растворителе, например, ацетонитриле, с
10 использованием микроволнового излучения по окса-реакции Пикте-Шпенглера.

Диметилацеталь соединения Y-(CO)-H обычно можно получить, например,
по реакции Y-(CO)-H с триметилортоформиатом в присутствии хлорида аммония
в подходящем растворителе, например, метаноле.

Промежуточные продукты, описывающиеся формулой (III), в которой E
15 обозначает -OH, можно получить по методике, которая включает восстановление
промежуточного продукта, описывающегося формулой (IV), в которой R^k
обозначает C₁-C₆-алкил и R¹, R², R³, R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено
выше.



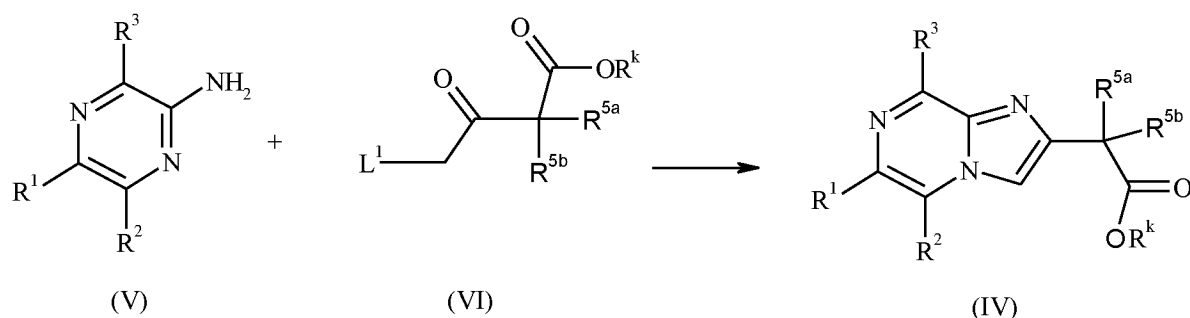
(IV)

20 Реакцию обычно проводят путем обработки подходящим
восстановительным реагентом, например, диизобутилалюминийгидридом, в
подходящем растворителе, например, в ТГФ (тетрагидрофуран).

Промежуточные продукты формулы (III), в которой E обозначает -NH₂, получают из промежуточных продуктов формулы (III), в которой E обозначает -OH, по методике, включающей двустадийную реакцию.

5 Первую стадию проводят путем обработки промежуточного продукта формулы (III), в которой E обозначает -OH, фталимидом, трифенилфосфином и диизопропилазидкарбоксилатом в подходящем растворителе, например, в ТГФ. Полученное таким образом соединение дополнительно обрабатывают гидразином в подходящем растворителе, например, метаноле, при повышенной температуре и получают искомый промежуточный продукт формулы (III), в
10 которой E обозначает -NH₂.

Промежуточные продукты формулы (IV), определенной выше, можно получить по методике, включающей реакцию промежуточных продуктов формулы (V), в которой R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше, с промежуточными продуктами формулы (VI), в которой R^{5a}, R^{5b} и R^k являются
15 такими, как определено выше, и L¹ обозначает подходящую отщепляющуюся группу, например, атом галогена.

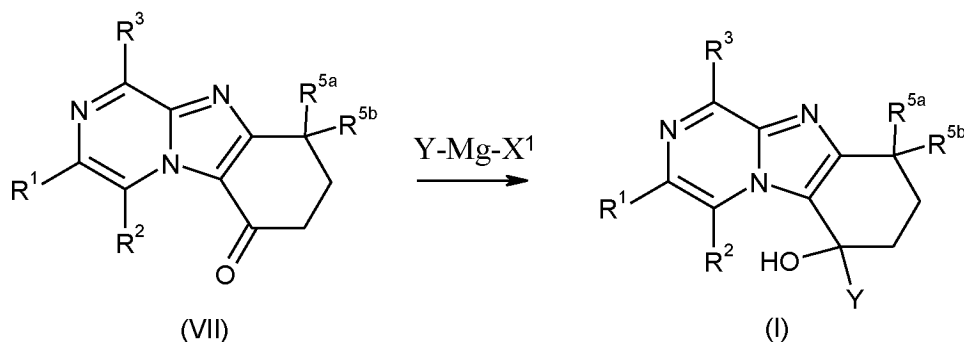


20 Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C₁-C₄-алканоле, таком как этанол, или простом эфире, таком как 1,4-диоксан или диметоксиэтан.

Промежуточные продукты формулы (IV), в которой R¹ обозначает водород, можно превратить в соответствующий промежуточный продукт, в котором R¹ обозначает бром или хлор, путем обработки N-хлор- или N-бромсукцинимидом в подходящем растворителе, например, ацетонитриле.

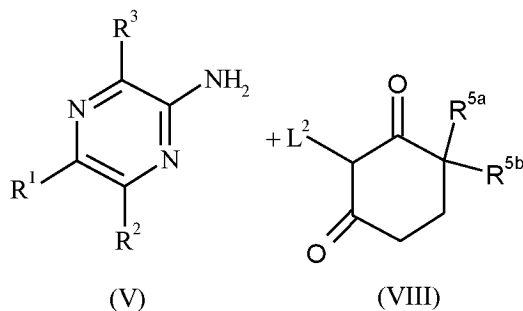
25 Соединения формулы (I), приведенной выше, в которой n обозначает целое число, равное 1, X обозначает метилен и R⁴ обозначает гидроксигруппу, можно получить по методике, которая включает реакцию промежуточного продукта

формулы (VII) с соединением формулы $Y-Mg-X^1$, в которой X^1 обозначает галоген, например, хлор, при использовании условий реакции Гриньяра, известных специалисту в данной области техники.



5 Соединения формулы (I), в которой R^4 обозначает гидроксигруппу, затем можно превратить в соединения формулы (I), в которой R^4 обозначает водород, путем деоксигенирования по методике, аналогичной описанной в публикации Barton, D. H. R. et al. in *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*(1975), 16: 1574–1585, или по любой другой методике, известной специалисту в данной области техники.

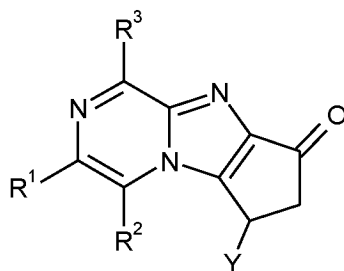
10 Соединения формулы (VII) можно получить по методике, которая включает реакцию промежуточного соединения формулы (V) с промежуточным соединением формулы (VIII), в которой L^2 обозначает отщепляющуюся группу, например, галоген, предпочтительно бром.



15 Реакцию обычно проводят в полярном растворителе, таком как этанол, при повышенной температуре.

Соединения формулы (I), приведенной выше, в которой n обозначает целое число, равное 0, X обозначает метилен, R^4 обозначает водород, R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно получить из промежуточных продуктов формулы (IX),

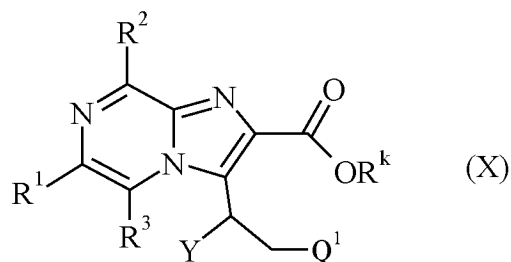
20



(IX)

в которой R^1 , R^2 , R^3 и Y являются такими, как определено выше; путем восстановления карбонильного фрагмента по методикам, известным специалисту в данной области техники.

- 5 Промежуточные продукты формулы (IX) можно получить по методике, которая включает внутримолекулярную циклизацию промежуточного продукта формулы (X),

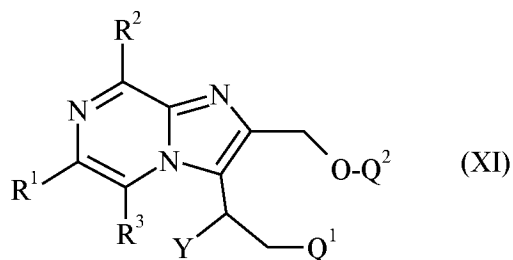


(X)

- 10 в которой Q^1 обозначает электрооакцепторную группу, предпочтительно сложноэфирный фрагмент, R^k , R^1 , R^2 , R^3 и Y являются такими, как определено выше.

Реакцию обычно проводят в присутствии основания в подходящем растворителе при повышенной температуре.

- 15 Промежуточные продукты формулы (X) можно получить по многостадийной методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (XI),



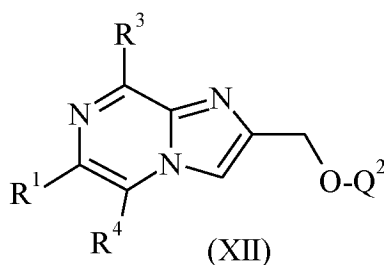
(XI)

в которой Q^1 обозначает $-COOH$, Q^2 обозначает защитную группу и R^1 , R^2 , R^3 и Y являются такими, как определено выше.

На первой стадии у промежуточного продукта формулы (XI) удаляют защитную группу и затем полученный алкоксильный фрагмент окисляют и получают соответствующий карбоксильный фрагмент.

Полученный промежуточный продукт формулы (XI), в которой Q^1 является таким, как определено выше, и $-CH_2-OQ^2$ обозначает $-COOH$, этерифицируют по методикам, известным специалисту в данной области техники, и получают соответствующий промежуточный продукт формулы (X).

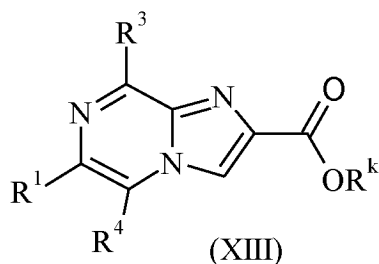
Промежуточные продукты формулы (XI), описанной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию промежуточного продукта формулы (XII),



в которой R^1 , R^3 , R^4 и Q^2 являются такими, как определено выше; с промежуточным продуктом формулы $Y-CO-H$, в присутствии кислоты Мельдрума, по методике, аналогичной описанной в заявке на международный патент WO 2009/156091, или в публикации M. Kerr et al. in *J. Org. Chem* 2013, 78, 10534.

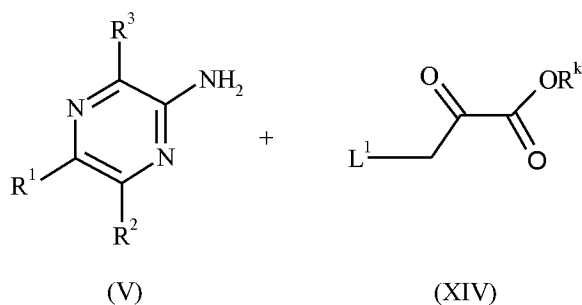
Реакцию обычно проводят в подходящем растворителе например, ацетонитриле, в присутствии кислоты Льюиса, например, трифлата скандия, или в присутствии органического катализатора, например, пролина, и сульфата магния при повышенной температуре, например, при $80^\circ C$.

Промежуточные продукты формулы (XII) можно получить по методике, включающей восстановление промежуточного продукта формулы (XIII),



в которой R^1 , R^3 , R^4 и R^k являются такими, как определено выше, с последующим введением в полученный спирт подходящей защитной группы по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (XIII) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (V) с промежуточным продуктом формулы (XIV),



в которой L^1 , R^1 , R^2 , R^3 и R^k являются такими, как определено выше.

Реакцию обычно проводят по методике, аналогичной описанной для реакции промежуточного продукта формулы (V) с промежуточным продуктом формулы (VI).

Указание на соединение формулы (I), приведенное ниже в настоящем изобретении, следует понимать, как включающее указание на все возможные подклассы и подгруппы, описанные выше.

Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, с использованием, например, три-втор-бутил-борогидрида лития или борогидрида натрия, в подходящем растворителе, например, в ТГФ.

Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает трифторметил и R^{5b} обозначает гидроксигруппу, путем обработки трифторметилсиланом при комнатной температуре в подходящем растворителе, например, диметоксиэтано.

Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает (C₁-C₆-алкил)сульфониларилокситрифторметил и R^{5b} обозначает водород, путем обработки (C₁-C₆-алкил)сульфонилфенолом, в присутствии диизопропил-1,2-диазендикарбоксилата, в подходящем растворителе, например, в ТГФ.

Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают -C=N-OH, путем обработки, например, гидроксиламинхлоридом в присутствии пиридина и в присутствии подходящего растворителя, такого как этанол.

Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} и R^{5b} обозначают водород, например, путем обработки йодтриметилсиланом в подходящем растворителе, например, ацетонитриле.

Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает -NH₂ и R^{5b} обозначает водород, по двустадийной методике, например, путем (i) обработки дифенилфосфорилазидом и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном. Эту реакцию обычно проводят при 0°C в ТГФ; (ii) последующей аза-реакции Виттига с использованием PPh₃ в подходящем растворителе, например, в смеси воды и толуола.

Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает -F и R^{5b} обозначает водород, путем обработки диэтиламинотрифторидом серы в подходящем растворителе, например, в ТГФ.

Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b}

обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает C_1 - C_4 -алкил, например, метил, и R^{5b} обозначает водород, путем обработки, например, алкилмагниибромидом в подходящем растворителе, например, диэтиловом эфире.

5 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает C_1 - C_4 -алкоксигруппу, например, метоксигруппу, и R^{5b} обозначает водород, путем обработки основанием например, гидридом натрия, в 10 подходящем растворителе, например, в ТГФ, в присутствии подходящего алкилирующего реагента, такого как алкилгалогенид, например, метилйодид.

Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом в присутствии основания, например, гидрида натрия или оксида серебра.

15 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее фторзамещенное соединение путем обработки диэтиламинотрифторидом серы (ДАТС) или бис(2-метоксиэтил)аминотрифторидом серы (БАТС).

20 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно превратить можно превратить в соответствующее дифторзамещенное соединение по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку окислительным реагентом, например, диоксидом марганца; и (ii) обработку полученного таким образом карбонилсодержащего соединения с помощью ДАТС.

25 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), содержащее (аминокарбонил)метоксигруппу, по двустадийной методике, которая включает (i) обработку бромацетонитрилом в подходящем растворителе 30 например, в ТГФ, при низкой температуре в присутствии гидрида натрия и (ii) обработку полученного таким образом нитрилсодержащего соединения раствором бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом, обычно при повышенной температуре в органическом растворителе, таком как ацетонитрил; или при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Альтернативно, соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилтозилатом в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как гидрид натрия, или органического основания, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ).

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно метилировать путем обработки формальдегидом в присутствии восстановительного реагента, например, триацетоксиборогидрида натрия.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно ацилировать путем обработки подходящим хлорангидридом кислоты, например, ацетилхлоридом, или подходящим ангидридом карбоновой кислоты, например, уксусным ангидридом, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно превратить в соответствующее соединение, в котором атом азота замещен C₁-C₆-алкилсульфонильной группой, например, метилсульфонильной группой, путем обработки подходящим C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, например, метансульфонилхлоридом, или подходящим ангидридом C₁-C₆-алкилсульфоновой кислоты, например, ангидридом метансульфоновой кислоты, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение формулы (I), замещенное аминогруппой (-NH₂), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппой, например, метилсульфониламиногруппой или бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппой, например, бис(метилсульфонил)-

аминогруппой, например, бис(метилсульфонил)аминогруппу, путем обработки подходящим C₁-C₆-алкилсульфонилгалогенидом, например, C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид. Аналогичным образом, соединение формулы (I), замещенное гидроксигруппой (-OH), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C₁-C₆-алкилсульфонилоксигруппой, например, метилсульфонилоксигруппой, путем обработки подходящим C₁-C₆-алкилсульфонилгалогенидом, например, C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид.

Соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S(O)-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)₂-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Альтернативно, соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)₂-, путем обработки оксоном® (пероксимоносульфат калия).

Соединение формулы (I), содержащее ароматический атом азота, можно превратить в соответствующее N-оксидное производное путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой.

Соединение формулы (I), которое содержит карбонил, можно превратить в соответствующий спирт путем обработки подходящим борогидридом, например, три-втор-бутил-борогидридом лития или борогидридом натрия, в подходящем растворителе, например, в ТГФ.

Бромфенильное производное формулы (I) можно превратить в соответствующее необязательно замещенное 2-оксопирролидин-1-илфенильное или 2-оксооксазилидин-3-илфенильное производное путем обработки пирролидин-2-оном или оксазолидин-2-оном, или его надлежащим образом замещенным аналогом. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии йодида меди(I), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и неорганического основания, такого как карбонат калия.

Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает

необязательно замещенный арильный или гетероарильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенной арил- или гетероарилбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, полученным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию
5 обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), комплекса бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как
10 карбонат натрия или карбонат калия, или фосфат калия. Эту реакцию обычно можно провести в 1,4-диоксане с использованием или без использования микроволнового излучения. Альтернативно, указанную выше реакцию можно провести в присутствии комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана в
15 полярном растворителе, например, н-бутаноле, при высокой температуре.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает
необязательно замещенный арильный, гетероарильный или
гетероциклоалкенильный фрагмент, по двустадийной методике, которая
20 включает: (i) реакцию с бис(пинаколято)дибором или бис(неопентилгликолято)-дибором; и (ii) реакцию полученного таким образом соединения с соответствующим образом функционализированным галоген- или тозилоксизамещенным арильным, гетероарильным или гетероциклоалкенильным производным. Стадию (i) обычно проводят в присутствии катализатора на
25 основе переходного металла, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан. Стадию (ii) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)-
30 циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкинильный фрагмент, путем обработки соответствующим образом замещенным алкиновым производным, например, 2-гидроксипут-3-ином. Реакцию обычно проводят с использованием катализатора на основе переходного металла, например, тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0), обычно в присутствии йодида меди(I) и основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный имидазол-1-ильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенным производным имидазола, обычно в присутствии ацетата меди(II) и органического основания, такого как N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА).

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 2-(метоксикарбонил)этил, по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию с метилакрилатом; и (ii) каталитическое гидрирование полученного таким образом алкенильного производного, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в атмосфере водорода. Стадию (i) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, ацетата палладия(II) или бис(дибензилиденацетон)палладия(0), и реагента, такого как три(орто-толил)фосфин.

Обычно соединение формулы (I), содержащее группу $-C=C-$, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее группу $-CH-CH-$, путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в атмосфере водорода, необязательно в присутствии основания, например, гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает 6-метоксипиридин-3-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 2-

оксо-(1H)-пиридинил, путем обработки пиридингидрохлоридом; или путем нагревания с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота. Путем использования аналогичной методики соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает 6-метокси-4-метилпиридин-3-ил, можно превратить в

5 соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил; и соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает 6-метокси-5-метилпиридин-3-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает 2-оксо-1,2-
10 дигидропиридин-5-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 2-оксопиперидин-5-ил, путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки водородом в присутствии катализатора гидрирования, такого как оксид платины(IV).

Соединение формулы (I), содержащее сложноэфирный фрагмент, например,
15 C_2 - C_6 -алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонильная или этоксикарбонильная группа, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу ($-CO_2H$), путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота.

Соединение формулы (I), содержащее N-(трет-бутоксикарбонильный)
20 фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Соединение формулы (I), содержащее сложноэфирный фрагмент, например,
25 C_2 - C_6 -алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонильная или этоксикарбонильная группа, альтернативно можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу ($-CO_2H$), путем обработки основанием, например, гидроксидом щелочного металла, выбранным из группы, включающей гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия;
30 или органическим основанием, таким как метоксид натрия или этоксид натрия.

Соединение формулы (I), содержащее карбоксигруппу ($-CO_2H$), можно превратить в соответствующее соединение, содержащее амидный фрагмент,

путем обработки подходящим амином в присутствии конденсирующего реагента, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид.

Соединение формулы (I), содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент
5 -C(CH₃)(OH)-, путем обработки метилмагнийбромидом. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CF₃)(OH)-, путем обработки (трифторметил)триметилсиланом и фторидом цезия.

Соединение формулы (I), карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в
10 соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CH₂NO₂)(OH)-, путем обработки нитрометаном.

Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее формильный (-CHO) фрагмент, путем обработки окислительным реагентом, таким как
15 перйодинан Десса-Мартина. Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу, путем обработки окислительным реагентом, таким как тетрапропиламмонийперрутат.

Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота, такой что заместитель связан с
20 остальной частью молекулы через атом азота, можно получить по реакции соединения формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, с соответствующим соединением формулы R¹-H [например, 1-(пиридин-3-ил)пиперазином или морфолином]. Реакцию обычно проводят с использованием катализатора на основе переходного металла, например,
25 трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), в присутствии лиганда для аминирования, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP), или Хантphos, и основания, например, неорганического основания,
30 такого как трет-бутоксид натрия или фторид цезия. Альтернативно, реакцию можно провести с использованием диацетата палладия, в присутствии реагента, такого как [2',6'-бис(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил](дициклогексил)фосфан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат цезия.

Соединение формулы (I), содержащее оксогруппу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее этоксикарбонилметиленовый фрагмент, путем обработки триэтилфосфоацетатом в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

5 Соединение формулы (I), содержащее фрагмент С-ОН, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент С-F, путем обработки дифтор(морфолино)сульфонийтетрафторборатом, в подходящем растворителе, например, дихлорметане, при низкой температуре.

10 Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомый продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

15 Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например, соли можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например, хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по 20 любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования 25 подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического ферментативного биологического превращения, например, гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой

образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют активность TNF α в имеющихся в продаже полученных из НЕК-293 клетках репортерной линии, известной как НЕК-BlueTM CD40L. Клетки этой линии являются стабильными трансфектантами, экспрессирующими SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза) при регулировании минимальным промотором IFN β , слитым с 5 связывающими центрами NF- κ B. Секреция SEAP этими клетками с помощью TNF α стимулируется зависимым от концентрации образом. По данным биологического исследования НЕК-293, также называющегося в настоящем изобретении исследованием репортерного гена, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC₅₀, равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 25 нМ или менее (специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение).

Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют связывание флуоресцирующего конъюгата с TNF α при исследовании с помощью анализа поляризации флуоресценции, описанного в

настоящем изобретении. В действительности, при исследовании с помощью этого, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значением IC_{50} , равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 25 нМ или менее (как и выше, специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что меньшее значение IC_{50} характеризует более активное соединение).

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Соединения приведенные в примерах, исследовали с помощью одной или обеих описанных ниже методик анализа.

Анализ поляризации флуоресценции

Получение соединения (А)

1-(2,5-Диметилбензил)-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-2-(пиридин-4-илметил)-1Н-бензимидазол – ниже в настоящем изобретении называющийся "соединением (А)" – можно получить по методике, описанной в примере 499 в WO2013/186229 (опубликована 19 декабря 2013 г.); или по аналогичной методике.

Получение флуоресцирующего конъюгата

Соединение (А) (27,02 мг, 0,0538 ммоль) растворяли в ДМСО (2 мл). 5-(-6)-Карбоксифлуоресцеинсукциниловый эфир (24,16 мг, 0,0510 ммоль) (Invitrogen catalogue number: C1311) растворяли в ДМСО (1 мл) и получали ярко-желтый раствор. Эти два раствора смешивали при комнатной температуре, смесь приобретала красный цвет. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Вскоре после смешивания отбирали аликвоту объемом 20 мкл и разбавляли в 80:20 смеси $AcOH:H_2O$ для анализа с помощью ЖХ-МС с использованием системы 1200RR-6140 LC-MS. На хроматограмме обнаружены 2 близких по времени элюирования пика при временах удерживания, равных 1,42 и 1,50 мин, оба отвечающих массе $(M+H)^+ = 860,8$ ат. ед. массы, соответствующие двум продуктам, образовавшимся с 5- и 6-замещенными карбоксифлуоресцеиновой группой. Другой пик при времени удерживания, равном 2,21 мин, соответствовал массе $(M+H)^+ = 502,8$ ат. ед. массы, соответствующему

соединению (А). Не обнаружены пики непрореагировавшего 5(-6)карбоксифлуоресцеинсукцинилового эфира. Площади пиков составляли 22,0%, 39,6% и 31,4% для трех сигналов, что указывало на равную 61,6% степень превращения этих двух изомеров искомого флуоресцирующего конъюгата в этот момент времени. Дополнительные аликвоты объемом 20 мкл отбирали через несколько часов и затем после перемешивания в течение ночи, разбавляли, как и выше, и анализировали с помощью ЖХ-МС. В эти моменты времени степень превращения была найдена равной 79,8% и 88,6% соответственно. Смесь очищали с помощью препаративной системы ВЭЖХ с УФ-детектированием. Объединенные очищенные фракции сушили вымораживанием для удаления избытка растворителя. После сушки вымораживанием выделяли оранжевое твердое вещество (23,3 мг), эквивалентное 0,027 ммоль флуоресцирующего конъюгата, что соответствовало полному выходу реакции и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ, равному 53%.

15 Ингибирование связывания флуоресцирующего конъюгата с TNF α

Соединения исследовали при 10 концентрациях, начиная с 25 мкМ, при конечной концентрации ДМСО при анализе, равной 5%, путем предварительного инкубирования с TNF α в течение 60 мин при температуре окружающей среды в 20 mM Tris (Tris - трис(гидрокси метиламинометан)), 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, затем добавляли флуоресцирующий конъюгат и дополнительно инкубировали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Конечные концентрации TNF α и флуоресцирующего конъюгата равнялись 10 нМ и 10 нМ соответственно при полном объеме исследуемого раствора, равном 25 мкл. Планшеты считывали в считывающем устройстве для планшетов, способном регистрировать поляризацию флуоресценции (например, в считывающем устройстве Analyst HT; или в считывающем устройстве Envision). Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

Установлено, что по данным исследования с помощью анализа поляризации флуоресценции все соединения прилагаемых примеров обладали значениями IC₅₀, равными 50 мкМ или менее.

Исследование репортерного гена

Ингибирование индуцированной с помощью TNF α активации NF- κ B

Стимулирование клеток HEK-293 с помощью TNF α приводит к активации пути NF- κ B. Линию репортерных клеток, использующуюся для определения активности TNF α , приобретали у фирмы InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L является линией стабильных трансфицированных клеток HEK-293, экспрессирующих SEAP (секретированная эмбриональная щелочная фосфатаза) под контролем IFN β минимального промотора, слитого с пятью связывающими центрами NF- κ B. Секретирование SEAP этими клетками стимулируется зависимым от концентрации образом с помощью TNF α при EC₅₀, равной 0,5 нг/мл для TNF α человека. Разведения соединений готовили из 10 мМ исходных растворов в ДМСО (конечная концентрация ДМСО при анализе равна 0,3%) и получали построенную по 10 точкам зависимость для 3-кратных серийных разведений (например, конечные концентрации, равные от 30000 нМ до 2 нМ). Разведенное соединение предварительно инкубировали с TNF α в течение 60 мин и затем помещали в 384-луночный планшет для микротитрования и инкубировали в течение 18 ч. Конечная концентрация TNF α в планшете для анализа равнялась 0,5 нг/мл. Активность SEAP определяли в надосадочной жидкости с использованием субстрата для колориметрического исследования, например, среды для детектирования QUANTI-Blue™ или HEK-Blue™ (InvivoGen). Ингибирование в процентах для разведений соединения рассчитывали в диапазоне от контрольного ДМСО и максимального ингибирования (при избытке контрольного соединения) и значения IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

Установлено, что по данным исследования с помощью анализа репортерного гена некоторые соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладали значениями IC₅₀, равными 50 мкМ или менее.

ПРИМЕРЫ

Номенклатура

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) version 12.0.

Аббревиатуры

ДХМ: дихлорметан

EtOAc: этилацетат

| | | |
|----|---------------------|---|
| | ДМФ: | N,N-диметилформаид |
| | MeOH: | метанол |
| | DMCO: | диметилсульфоксид |
| | SiO ₂ : | диоксид кремния |
| 5 | Et ₂ O: | диэтиловый эфир |
| | ч: | час(ы) |
| | ТГФ: | тетрагидрофуран |
| | AcOH: | уксусная кислота |
| | КТ: | комнатная температура |
| 10 | ВУ: | время удерживания |
| | br.: | широкий |
| | MeCN: | ацетонитрил |
| | М: | масса |
| | EtOH: | этанол |
| 15 | рассол: | насыщенный водный раствор хлорида натрия |
| | ВЭЖХ: | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| | ЖХМС: | жидкостная хроматография-масс-спектрометрия |
| | ЭР+: | ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов |
| | ТЭА: | триэтиламин |
| 20 | ДИПЭА: | N,N-диизопротилэтиламин |
| | ДИАД: | диизопротил-(Е)-1,2-диазендикарбоксилат |
| | КДИ: | карбонилдиимидазол |
| | ДИБАЛ-Н: | диизобутилалюминийгидрид |
| | bs.: | широкий синглет |
| 25 | Вос ₂ О: | ди-трет-бутилдикарбонат |
| | ДМЭ | диметоксиэтан |
| | ТСХ | тонкослойная хроматография |

Метанольный раствор аммиака получали путем смешивания 100 мл водного раствора NH₄OH (37% мас./мас.) и 900 мл MeOH.

30 Условия проведения анализа

Все спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) снимали при 300 МГц или при 400 МГц.

Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды.

5 Данные ЖХМС для всех соединений получали с использованием приведенной ниже методики.

Методика 1:

Waters Acquity-SQD, колонка Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиата аммония + 0,1% аммиака

Подвижная фаза В: 95% MeCN + 5% H₂O + 0,1% аммиака

10 Программа градиентного режима (скорость потока: 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C):

| Время | А, % | В, % |
|-------|------|------|
|-------|------|------|

| | | |
|------|----|---|
| 0,00 | 95 | 5 |
|------|----|---|

| | | |
|------|----|---|
| 0,50 | 95 | 5 |
|------|----|---|

15

| | | |
|------|---|----|
| 1,75 | 5 | 95 |
|------|---|----|

| | | |
|------|---|----|
| 2,00 | 5 | 95 |
|------|---|----|

| | | |
|------|----|---|
| 2,25 | 95 | 5 |
|------|----|---|

Методика 2 (M2):

Waters Acquity-SQD, колонка Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм

20 Подвижная фаза А: вода + 0,05% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: MeCN + 0,035% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима (скорость потока: 0,9 мл/мин, температура колонки: 55°C):

| Время | А, % | В, % |
|-------|------|------|
|-------|------|------|

25

| | | |
|------|----|---|
| 0,00 | 95 | 5 |
|------|----|---|

| | | |
|------|---|----|
| 2,00 | 5 | 95 |
|------|---|----|

| | | |
|------|---|----|
| 2,60 | 5 | 95 |
|------|---|----|

| | | |
|------|----|---|
| 2,70 | 95 | 5 |
|------|----|---|

| | | |
|------|----|---|
| 3,00 | 95 | 5 |
|------|----|---|

30 Методика 3

Колонка: Waters XSelect (C18, 30×2,1 мм, 3,5 мкм)

Скорость потока: 1 мл/мин, температура колонки: 35°C

Элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в воде

Линейный градиентный режим: t=0 мин 5% А, t=1,6 мин 98% А, t=3 мин 98% А

Детектирование: ДДМ (детектор с диодной матрицей) (220-320 нм)

Детектирование: ДФМ (детектор с фотодиодной матрицей) (200-400 нм)

- 5 Детектирование: МСД (масс-селективный детектор) (ИЭР (ионизация электрораспылением) в режиме положительных/отрицательных ионов), диапазон масс: 100 - 800.

10 Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что при использовании разных условий анализа с помощью ЖХМС можно получить разные значения времен удерживания (ВУ).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1

Этил-2-(6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)ацетат

- 15 К раствору 5-бром-2-аминопирозина (2,59 г, 14,89 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли этил-4-хлор-3-оксобутаноат (2,62 г, 15,93 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду (200 мл), смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×200 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение в виде коричневого твердого вещества (0,65 г, 20 15%). ЖХМС (ЭР+): 284,0/286,0 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2

2-(6-Бромимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)этанол

- 25 К раствору промежуточного продукта 1 (1,0 г, 3,52 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78°C по каплям добавляли ДИБАЛ-Н (9,00 мл, 9,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре, равной от -78 до -40°C, в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывали избытком Na₂SO₄·10H₂O и разбавляли с помощью ДХМ (200 мл) и i-PrOH (100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде коричневого масла (0,68 г, 80%).

- 30 ЖХМС (ЭР+): 242,0/244,0 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 3

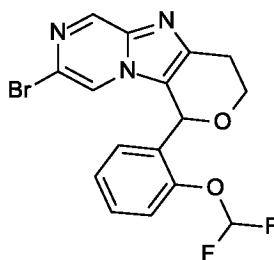
1-(Дифторметокси)-2-(диметоксиметил)бензол

К раствору 2-(дифторметокси)бенальдегида (5,51 г, 29,05 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли триметилортоформиат (4,13 мл, 37,76 ммоль) и LiBF₄ (0,08 г, 0,87 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (6,30 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (dd, J 7,6, 1,5 Гц, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,08 (d, J 8,1 Гц, 1 H), 6,40 (t, J 74,6 Гц, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 3,32 (s, 6 H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 4

1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-бром-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пирозин



К раствору промежуточного продукта 2 (0,19 г, 0,78 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли пара-толуолсульфоновую кислоту (0,01 г, 0,78 ммоль) и промежуточный продукт 3 (0,17 г, 0,78 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали с помощью EtOAc (80 мл) и промывали водой (3×10 мл). Органические вещества промывали рассолом (50 мл) и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 0-3% MeOH/ДХМ (10% NH₄OH)) и получали искомое соединение в виде коричневого твердого вещества (0,06 г, 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,16 (t, J 7,3 Гц, 1 H), 6,91 (d, J 7,6 Гц, 1 H), 6,58 (dd, J₁ 75,3 Гц, J₂ 72,2 Гц, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H). ЖХМС (ЭР+): 396,0/398,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 5

Этил-6-бромимидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат

2-Амино-5-бромпирозин (100 г, 575 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (2 л) и при механическом перемешивании к раствору добавляли этилбромпируват (155 г, 636 ммоль, 100 мл). Смесь нагревали при 95°C и перемешивали в течение ночи.

Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (69,8 г, 690 ммоль, 96 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч.

Смесь фильтровали через кизельгур и промывали смесью ДХМ/EtOH (9:1). Фильтрат концентрировали и выпаривали с Et₂O. Полученный остаток растирали с водой и фильтровали, твердые вещества промывали водой и с помощью Et₂O и получали неочищенное твердое вещество, которое очищали фильтрованием через толстый слой диоксида кремния (~1 кг). Элюентом являлась смесь ДХМ/EtOH состава 95:5 и после выпаривания растворителей получали искомое соединение в виде бежевого твердого вещества (80 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 - 9,03 (m, 1H), 8,93 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

ЖХМС, методика 3, ВУ 1,61 мин, m/z 270, 272 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 6

(6-Бромимидазо[1,2-а]пирозин-2-ил)метанол

При механическом перемешивании суспензию промежуточного продукта 5 (98,4 г, 364 ммоль) в безводном ТГФ (1800 мл) охлаждали в атмосфере азота до -70/-74°C. В атмосфере азота в течение ~2 ч по каплям добавляли 1М раствор ДИБАЛ-Н в гексанах (800 ммоль, 800 мл). В ходе добавления ДИБАЛ-Н температуру реакционной смеси поддерживали равной не более -70°C. После завершения добавления ДИБАЛ-Н реакционную смесь выдерживали при температуре, равной менее -70°C, в течение примерно 30 мин и затем охлаждающую баню удаляли и реакционной смеси в течение нескольких часов давали медленно нагреться до комнатной температуры.

Реакцию останавливали путем проводимого при охлаждении смесью лед/вода медленного добавления декагидрата сульфата натрия (392 г, 1218 ммоль). Смесь медленно перемешивали в течение ночи, поддерживая температуру, равной <25°C. Смесь фильтровали через воронку с фильтром из

пористого стекла и остаток несколько раз промывали смесью ДХМ/МеОН состава 1:1 и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и выпаривали с толуолом и получали 78,2 г твердого вещества песочного цвета.

Твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром и получали
5 твердое вещество, которое выделяли фильтрованием и промывали холодным диизопропиловым эфиром. Фильтраты концентрировали в вакууме и остаток повторно растирали с диизопропиловым эфиром и получали дополнительную порцию твердого вещества. Объединенные твердые вещества представляли собой искомое соединение в виде бежевого порошкообразного вещества (66,8 г).

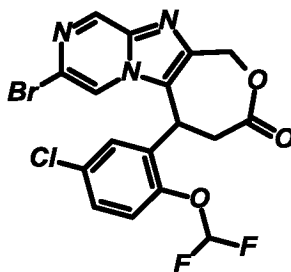
10 ЖХМС, методика 3, ВУ 0,43 мин, m/z 228, 230 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 7

5-Хлор-2-(дифторметокси)бензальдегид

К раствору 5-хлор-2-гидроксибензальдегида (200 г, 1277 ммоль) в 1,4-диоксане (800 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (307 г, 7664 ммоль) в
15 воде (800 мл) и дитионит натрия (22,24 г, 128 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C и при энергичном механическом перемешивании в течение ~30-40 мин через реакционную смесь продували хлордифторметан (133 г, 1533 ммоль). После завершения реакции (определяли по количеству использованного хлордифторметана) смесь сразу охлаждали до температуры окружающей среды
20 смесью лед/вода. Водный и органические слои разделяли и водный слой 3 раза экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде оранжевого масла (136 г).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 8



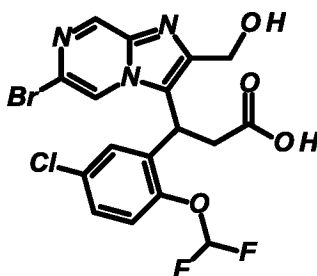
25 3-Бром-6-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-6,10-дигидрооксепино-
[3',4':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин-8(7H)-он

Раствор промежуточного продукта 6 (66,5 г, 292 ммоль), промежуточного продукта 7 (113 г, 437 ммоль), кислоты Мельдрума (63г, 431 ммоль, 1,5 экв.) и

(S)-пирролидин-2-карбоновой кислоты (1,68 г, 14,58 ммоль) в безводном ацетонитриле (1000 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в атмосфере азота в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток переносили в EtOAc. Смесь фильтровали через воронку с фильтром из пористого
5 стекла и остаток промывали с помощью EtOAc. Фильтрат дважды промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде темного маслообразного твердого вещества и его использовали на следующей стадии без обработки.

ЖХМС, методика 3, ВУ 2,06 мин, m/z 460 (M+H)⁺.

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 9

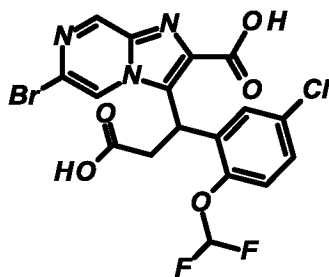


3-[6-Бром-2-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]пропановая кислота

Промежуточный продукт 8 (225 г, 338 ммоль) перемешивали в 2М водном
15 растворе гидроксида натрия (2000 мл) в течение 60 мин до растворения всего вещества. Раствор декантировали и подкисляли до pH=6 концентрированным водным раствором HCl (434 г, 4400 ммоль, 361 мл, 37%). Раствор
нейтрализовали путем добавления твердого NaHCO₃ (до прекращения выделения
газа) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (1 л). Водный слой повторно
20 подкисляли до pH=6 и дополнительно экстрагировали с помощью 2×1000 мл
EtOAc, органические вещества сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
концентрировали в вакууме, выпаривали с ДХМ и получали искомое соединение
в виде желтого/коричневого твердого вещества (169 г). Твердое вещество
растирали с диизопропиловым эфиром и получали искомое соединение в виде
25 желтого твердого вещества (125 г, 77%).

ЖХМС, методика 3, ВУ 1,99 мин, m/z 478 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 10



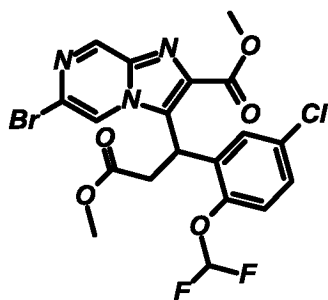
6-Бром-3-[1-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-3-гидрокси-3-оксопропил]имидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоновая кислота

Промежуточный продукт 9 (125 г, 262 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (1 л) и воде (9,45 г, 524 ммоль, 9,45 мл). Смесь охлаждали до 0°C затем одной порцией добавляли йодную кислоту (239 г, 1049 ммоль) и триоксид хрома (0,524 г, 5,24 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем ей давали нагреться до комнатной температуры. Смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между водой (1 л) и Et₂O (750 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью Et₂O (750 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали досуха и получали 124 г коричневого твердое вещество.

Твердое вещество растирали с EtOAc и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (72 г).

ЖХМС, методика 3, ВУ 1,90 мин, m/z 492 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 11



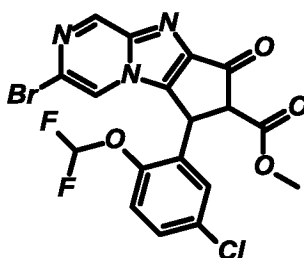
Метил-6-бром-3-[1-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-3-метокси-3-оксопропил]имидазо[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат

Йодметан (41,7 г, 293 ммоль, 18,35 мл) при перемешивании добавляли к смеси промежуточного продукта 10 (72 г, 147 ммоль) и карбоната калия (60,8 г,

440 ммоль) в N,N-диметилформамиде (500 мл). Через 2,5 ч дополнительно добавляли карбонат калия (15,21 г, 110 ммоль) и йодметан (10,41 г, 73,4 ммоль, 4,59 мл). Реакционную смесь выливали в воду (2,5 л) и получали белую суспензию. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили и получали искомое соединение (70,6 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС, методика 3, ВУ 2,10 мин, m/z 520 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 12

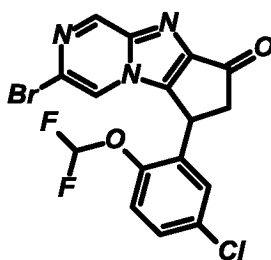


10 Метил-3-бром-6-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-8-оксо-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]имидазо[1,2-a]пиразин-7-карбоксилат

Промежуточный продукт 11 (17 г, 32,8 ммоль) суспендировали в толуоле (250 мл) и охлаждали до 0°C. Одной порцией добавляли трет-бутоксид натрия (7,87 г, 82 ммоль). Смесь становилась темно-зеленой и перемешивание продолжали при 0°C. Через 90 мин добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (400 мл) и смесь энергично перемешивали. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали досуха и получали неочищенное твердое вещество. Твердое вещество растирали со смесью Et₂O и iPr₂O состава 1:1 и получали красное твердое вещество. Дополнительное количество вещества можно выделить из маточных растворов с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (40% EtOAc в гептане) и получить искомое соединение в виде красного/коричневого твердого вещества (5,5 г).

25 ЖХМС, методика 3, ВУ 2,06 мин, m/z 488 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 13



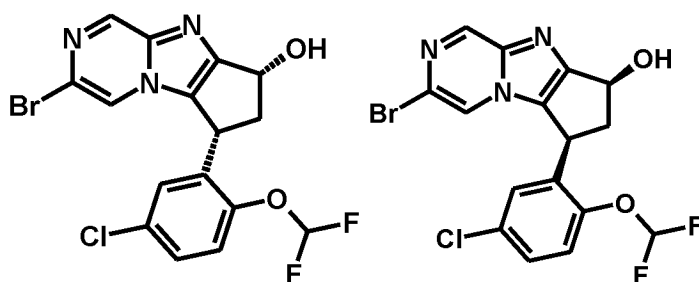
3-Бром-6-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-6,7-дигидро-8Н-циклопента[4,5]имидазо[1,2-а]пиазин-8-он

Промежуточный продукт 12 (1 г, 2,06 ммоль) растворяли в ДМСО (20 мл) затем добавляли хлорид натрия (0,132 г, 2,26 ммоль) и воду (0,06 мл). Смесь перемешивали при 100°C до тех пор, пока ЖХМС не указывала на завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (400 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли в вакууме и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества.

ЖХМС, методика 3, ВУ 2,02 мин, m/z 428 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ 14 и 15

(6R,8R)-2-Бром-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиазин-6-ол и (6S,8S)-2-бром-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиазин-6-ол



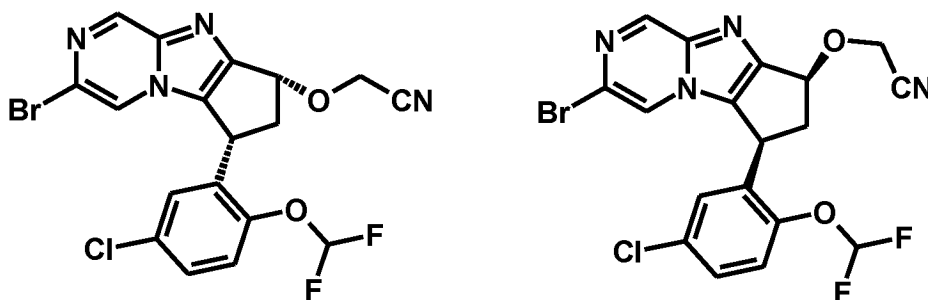
Промежуточный продукт 13 (410 мг, 0,96 ммоль) в атмосфере аргона растворяли в ТГФ (15 мл). После охлаждения до -78°C при перемешивании по каплям добавляли L-селектрид (956 мкл, 1 М раствор в ТГФ). Через 30 мин дополнительно добавляли L-селектрид (23 мкл). Через 2,5 ч добавляли метанол (2,5 мл), затем 1 н. раствор гидроксида натрия (2,5 мл). После нагревания до комнатной температуры водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (24 г SiO₂, ДХМ/EtOH, от 100/0 до 90/10 за 65 мин) и получали искомые соединения в виде рацемической смеси (209 мг, 51%).

5 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,72 (d, 1 H), 5,14 (ddd, 1 H), 4,75 (dd, 1 H), 3,38-3,49 (m, 1 H), 2,10 (dt, 1 H). ЖХМС-М2 (ЭР+): 1,68 мин, 430,0/432,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ 16 и 17

10 2-[[[(6R,8R)-2-Бром-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиазин-6-ил]окси]ацетонитрил и 2-[[[(6S,8S)-2-бром-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиазин-6-ил]окси]ацетонитрил



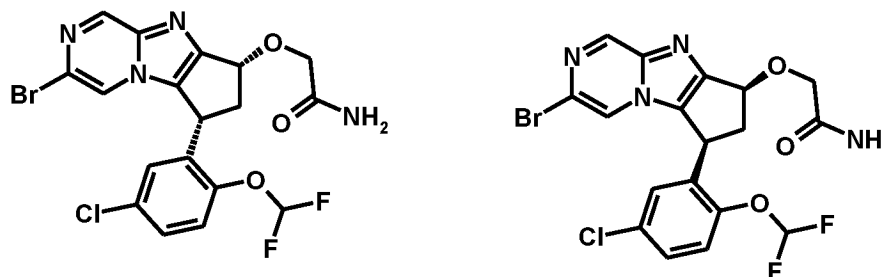
15 К раствору промежуточных продуктов 14 и 15 (105 мг, 240 мкмоль) в ТГФ (5 мл) при перемешивании при 0°C добавляли гидрид натрия (22 мг, 60%). Через 1 ч по каплям добавляли бромацетонитрил (70 мкл, 980 мкмоль). Баню со льдом удаляли и реакцию смесь выдерживали в течение ночи. Для завершения реакции смесь повторно охлаждали до 0°C и обрабатывали дополнительным количеством гидрида натрия (22 мг, 60%).
20 Затем баню со льдом удаляли и через 2 ч добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 ×) и объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (4 г SiO₂, ДХМ/EtOH, от 100/0 до 90/10 за 65 мин) и
25 выделенный продукт лиофилизировали из смеси вода/MeCN и получали искомые соединения в виде рацемической смеси (71 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 5,75 (s, 1H), 5,15 (dd, 1 H), 4,82 (dd, 1 H),

4,63-4,75 (m, 2 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 2,26 (dt, 1 H). ЖХМС-М2 (ЭР+): 1,83 мин, 469,0/471,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ 18 и 19

2-[[[(6R,8R)-2-Бром-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиазин-6-ил]окси]ацетамид и 2-[[[(6S,8S)-2-бром-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиазин-6-ил]окси]ацетамид

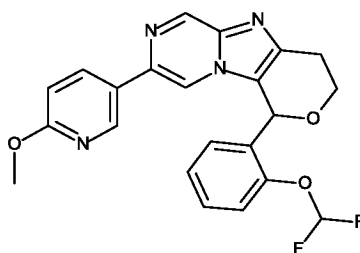


К раствору промежуточных продуктов 16 и 17 (81 мг, 170 мкмоль) при перемешивании добавляли раствор HBr в уксусной кислоте (1,5 мл, 45 мас.%). Через 1 ч для нейтрализации реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. После экстракции с помощью ДХМ объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (4 г SiO₂, ДХМ/EtOH, от 100/0 до 90/10 за 65 мин) и получали искомые соединения в виде рацемической смеси (46 мг, 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (d, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,27 (br s, 1 H), 7,09 (br s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,05 (dd, 1 H), 4,79 (dd, 1 H), 4,09-4,18 (m, 2 H), 3,42-3,53 (m, 1 H), 2,34 (dt, 1 H). ЖХМС-М2 (ЭР+): 1,65 мин, 487,0/489,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 1

1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиазин

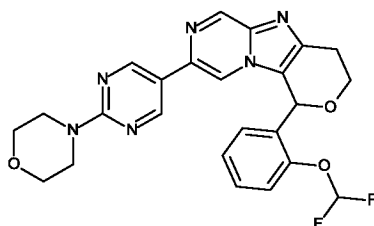


К раствору промежуточного продукта 4 (0,22 г, 0,63 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (4,5/0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (0,27 г, 1,25 ммоль), (6-метокси-3-пиридил)бороновую кислоту (0,14 г, 0,94 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,0057 г, 0,0063 ммоль, 0,01 экв.) и реакционную смесь нагревали при $85^\circ C$ в течение 5 ч.

5 Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали водой (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл), органические вещества промывали рассолом (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-3% MeOH/ДХМ (NH_4OH 10%)) и получали искомое соединение в виде оранжевого твердого вещества (75 мг, 28%). ЖХМС (ЭР+): ВУ 1,45 мин, 425,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 2

1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиазин

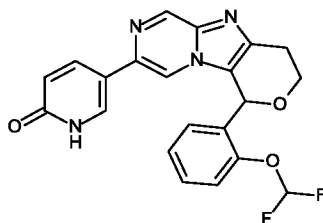


15 Искомое соединение получали из промежуточного продукта 4 и 2-морфолинопиримидин-5-илбороновой кислоты по методике, аналогичной описанной для получения соединения примера 1.

ЖХМС (ЭР+): ВУ 1,41 мин, 481,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 3

20 5-{1-[2-(Дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиазин-8-ил}пиридин-2(1H)-он



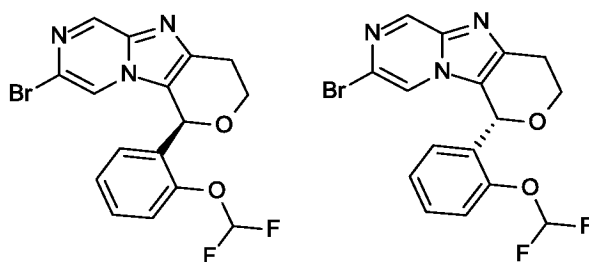
25 К раствору соединения примера 1 (0,07 г, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли NBr (0,15 мл, 0,6 ммоль, 48% водный раствор). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при $125^\circ C$ в течение 0,3 ч. Затем

реакционную смесь переносили в EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,03 (d, 1 H, J 0,6 Гц), 7,94 (dd, J 1,5, 0,7 Гц, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,22 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 6,39 (d, J 0,5 Гц, 1H), 4,29 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H). ЖХМС (ЭР+): ВУ 1,21 мин, 411,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕРЫ 4 и 5

- 10 Энантиомер 1: (1S или R)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин; энантиомер 2: (1R или S)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин



- 15 Искомые соединения выделяли путем очистки 60 мг промежуточного продукта 4 при условиях проведения НЖХ (надкритическая жидкостная хроматография) с использованием WhelkO-01 (R,R) (50×227 мм×мм, скорость потока: 360 мл/мин, 25°C, CO₂ + 20% i-PrOH, инжектировали 5 мл раствора при концентрации, равной 20 г/л).

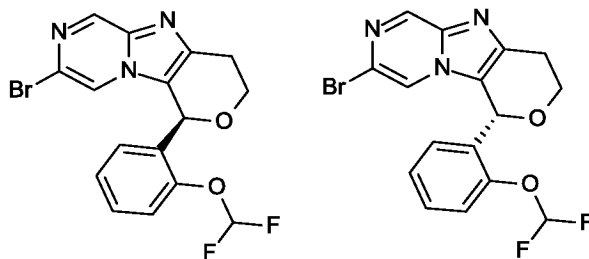
- 20 Энантиомер, элюирующийся первым (ВУ 7,31 мин), собирали и фракции выпаривали и получали (энантиомер 1) ((1S или R)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин (16 мг, 27%, соединение примера 4). ЖХМС (ЭР+): ВУ 1,40 мин, 396,0/398,0 (M+H)⁺.

- 25 Энантиомер, элюирующийся вторым (ВУ 8,99 мин), собирали и фракции выпаривали и получали (энантиомер 2) (1R или S)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин

(13 мг, 22%, соединение примера 5). ЖХМС (ЭР+): ВУ 1,40 мин, 396,0/398,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕРЫ 6 и 7

Энантиомер 1: (1S или R)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-
5 1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин; энантиомер 2: (1R или S)-8-бром-1-
[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-
а]пирозин



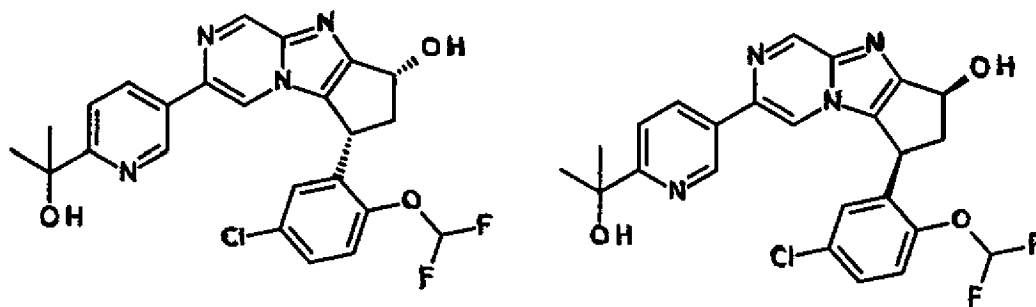
Искомые соединения выделяли путем очистки 60 мг промежуточного
10 продукта 4 при условиях проведения НЖХ с использованием WhelkO-01 (R,R)
(50×227 мм×мм, скорость потока: 360 мл/мин, 25°C, CO₂ + 20% i-PrOH,
инжектировали 5 мл раствора при концентрации, равной 20 г/л).

Энантиомер, элюирующийся первым (ВУ 7,31 мин), собирали и фракции
выпаривали и получали (энантиомер 1) ((1S или R)-8-бром-1-[2-
15 (дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин
(16 мг, 27%, соединение примера 4). ЖХМС (ЭР+): ВУ 1,40 мин, 396,0/398,0
(M+H)⁺.

Энантиомер, элюирующийся вторым (ВУ 8,99 мин), собирали и фракции
выпаривали и получали (энантиомер 2) (1R или S)-8-бром-1-[2-
20 (дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пирозин
(13 мг, 22%, соединение примера 5). ЖХМС (ЭР+): ВУ 1,40 мин, 396,0/398,0
(M+H)⁺.

ПРИМЕРЫ 8 и 9

Энантиомер 1: (6R,8R)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-
25 гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[1,2]имидазо[3,4-
b]пирозин-6-ол; энантиомер 2: (6S,8S)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-
(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6Н-
циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пирозин-6-ол



К раствору промежуточных продуктов 14 и 15 (85 мг, 200 мкмоль) в смеси ДМЭ/вода (4/1 мл) добавляли Na_2CO_3 (84 мг, 790 мкмоль), 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (109 мг, 390 мкмоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорида с дихлорметаном (32 мг, 40 мкмоль) и реакцию смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (4 г SiO_2 , ДХМ/EtOH, от 100/0 до 90/10 за 65 мин) и получали искомые соединения в виде рацемической смеси (93 мг), для которой требовалась дополнительная очистка. После колоночной хроматографии с обращенной фазой (колонок: Agilent Prep-C18 (21,5×250 мм), 10 мкм, скорость потока: 40 мл/мин; градиентный режим: MeCN/вода, 10/90 (0 мин), 90/10 (12,5 мин), 90/10 (15 мин)) получали 55 мг рацемата.

Искомые соединения выделяли путем разделения рацемата на колонке Chiralpak IC [(250×30 мм×мм), 5 мкм, скорость потока: 30 мл/мин, КТ, смесь гептан:EtOH:MeOH состава 5:1:1 + 0,02% ТФК (трифторуксусная кислота)].

Энантиомер, элюирующийся первым (ВУ 15,7 мин), собирали и объединенные фракции выпаривали и лиофилизировали из смеси MeCN/вода. Остаток обрабатывали смесью воды, насыщенного раствора бикарбоната натрия и ДХМ. После экстракции водного раствора с помощью ДХМ (3×) объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После дополнительной колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок: Agilent Prep-C18 (21,5×250 мм), 10 мкм, скорость потока: 40 мл/мин; градиентный режим: MeCN/вода, 10/90 (0 мин), 90/10 (12,5

мин), 90/10 (15 мин)] и лиофилизации из смеси вода/MeCN получали энантиомер 1, (6R,8R)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиразин-6-ол (17 мг, 18%, соединение примера 8).

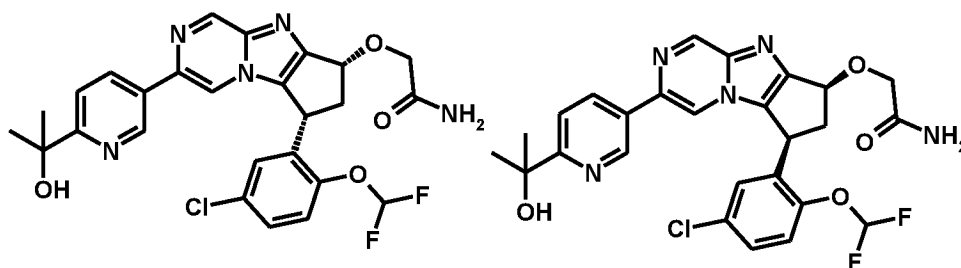
5 ^1H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 9,19 (d, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 5,70 (br d, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 3,43-3,53 (m, 1 H), 2,14 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6 H). ЖХМС-М2 (ЭР+): ВУ 1,50 мин, 487,2 (M+H)⁺.

10 Энантиомер, элюирующийся вторым (ВУ 22,7 мин), собирали и обрабатывали так, как описано для энантиомера 1, и получали энантиомер 2, (6S,8S)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиразин-6-ол (19 мг, 20%, соединение примера 9).

15 ^1H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 9,19 (d, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 5,70 (d, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 3,43-3,52 (m, 1 H), 2,15 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6 H). ЖХМС-М2 (ЭР+): ВУ 1,50 мин, 487,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕРЫ 10 и 11

20 Энантиомер 1: 2-[[[(6R,8R)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиразин-6-ил]окси]ацетамид; энантиомер 2: 2-[[[(6S,8S)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пиразин-6-ил]окси]ацетамид



25 К раствору промежуточных продуктов 18 и 19 (44 мг, 90 мкмоль) в смеси ДМЭ/вода (4/1 мл) добавляли Na₂CO₃ (39 мг, 360 мкмоль), 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (50 мг, 180 мкмоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорида

с дихлорметаном (15 мг, 20 мкмоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (4 г SiO₂, ДХМ/EtOH, от 100/0 до 85/15 за 65 мин) и получали искомые соединения в виде рацемической смеси (48 мг).

И Искомые соединения выделяли путем разделения рацемата на колонке Chiralpak IF [(250×30 мм×мм), 5 мкм, скорость потока: 30 мл/мин, КТ, смесь гептан:EtOH:MeOH состава 2:1:1 + 0,1% диэтиламина].

Энантиомер, элюирующийся первым (ВУ 13,4 мин), собирали и объединенные фракции выпаривали и лиофилизировали из смеси MeCN/вода и получали энантиомер 1, (6R,8R)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пирозин-6-ол (16 мг, 32%, соединение примера 10).

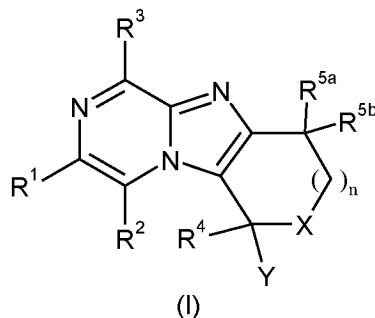
¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,24 (d, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,28 (br s, 1 H), 7,10 (br s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,07 (dd, 1 H), 4,86 (dd, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 2,38 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6 H). ЖХМС-М2 (ЭР+): ВУ 1,48 мин, 544,2 (M+H)⁺.

Энантиомер, элюирующийся вторым (ВУ 16,4 мин), собирали и фракции выпаривали и лиофилизировали из смеси MeCN/вода и получали энантиомер 2, 2-[[[(6S,8S)-8-[5-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-пиридил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[1,2]имидазо[3,4-b]пирозин-6-ил]окси]ацетамид (16 мг, 33%, соединение примера 11).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,24 (d, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,28 (br s, 1 H), 7,10 (br s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,07 (dd, 1 H), 4,86 (dd, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 2,32-2,41 (dt, 1 H), 1,45 (s, 6 H). ЖХМС-М2 (ЭР+): ВУ 1,48 мин, 544,2 (M+H)⁺.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл:



в которой

n обозначает целое число, равное 0 или 1;

Y обозначает C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

X обозначает гетероатом, карбонил, S(O), S(O)₂, S(O)(N-R^d), N(C(O)R^d), N(COOR^d), N(SO₂R^d) или N(R^d); или необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

R¹ обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c или -S(O)(N-R^d)R^a; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₇-циклоалкенил, C₃-C₇-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, C₄-C₉-гетеробициклоалкил, гетероарил, гетероарил(C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил(C₃-C₇)-гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)-алкилгетероарил-, (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкенилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил-

гетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)-гетероциклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил-, гетероариларил- или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкилгетероарил-, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

5 R² и R³ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу или -OR^a; или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей;

R⁴ обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)-NR^cR^d, -NH-S(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d)R^a, -SO₂NR^bR^c, -OR^a, -C(O)-OR^d или -O(CO)-R^d-; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, арил, гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или R⁴ и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают C₃-C₇-циклоалкил или C₃-C₇-гетероциклоалкил, необязательно содержащие один или более заместителей;

15 R^{5a} и R^{5b} независимо обозначают водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, цианогруппу, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)-NR^cR^d, -NH-S(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d)R^a, -SO₂NR^bR^c, -OR^a, -C(O)-OR^d или -O(CO)-R^d; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, арил, гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил или -C=N-OH; и

20 R^a обозначает C₁-C₆-алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

25 R^b и R^c независимо обозначают водород или трифторметил; или C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или

30

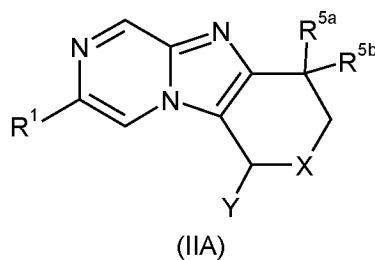
R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, обозначают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил, гомопиперазин-1-ил, (имино)(оксо)тиазианан-4-ил, (оксо)тиазианан-4-ил или (диоксо)тиазианан-4-ил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R^d обозначает водород; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; и

R^e обозначает C_1 - C_6 -алкил, арил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

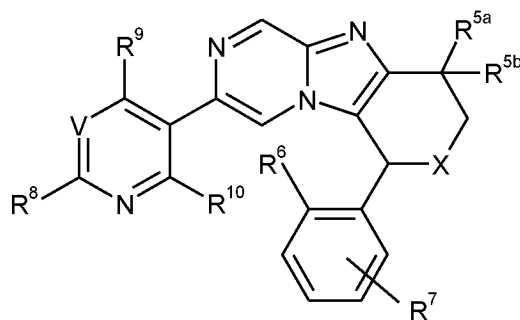
2. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^1 обозначает галоген; или гетероарил или (C_3 - C_7)гетероциклоалкилгетероарил-, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

3. Соединение по п. 1 формулы (IIA) или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл,



в которой X, Y, R^1 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение по п. 3 формулы (IIA-AB) или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл,



(IA-AB)

в которой

V обозначает C-R¹¹ или N;

R⁶ и R⁷ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу,

- 5 алкил, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ариламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-
10 C₆-алкилкарбонил, C₃-C₆-циклоалкилкарбонил, C₃-C₆-гетероциклоалкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминикарбонил, C₁-C₆-алкиламиникарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламиникарбонил, аминосульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил или ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил;

R⁸ обозначает водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу,

- 15 циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (C₁-C₆)-алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино-(C₁-C₆)алкил,
20 C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(C₁-C₆)-

алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)-
алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)-
циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)-
алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-
5 алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)-
алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметиленидил, аминокарбонил, ди(C₁-
C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил или
[(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)-
циклоалкил(C₁-C₆)алкил, (C₄-C₇)циклоалкенил, (C₄-C₉)бициклоалкил, (C₄-C₉)-
10 бициклоалкилен, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)-
алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкенил, (C₄-C₉)гетеробициклоалкил, (C₄-C₉)-
спирогетероциклоалкил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно
может содержать один или более заместителей;

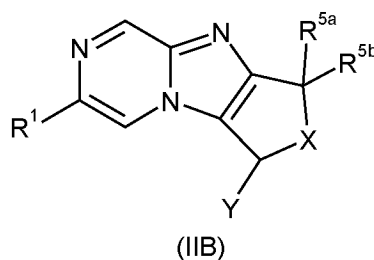
R⁹ и R¹⁰ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу,
15 трифторметил, гидроксигруппу, -NR^bR^c или -OR^a; или C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-
алкилсульфонил;

R¹¹ обозначает водород, галоген или C₁-C₆-алкил; и

X, R^a, R^b, R^c, R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 1.

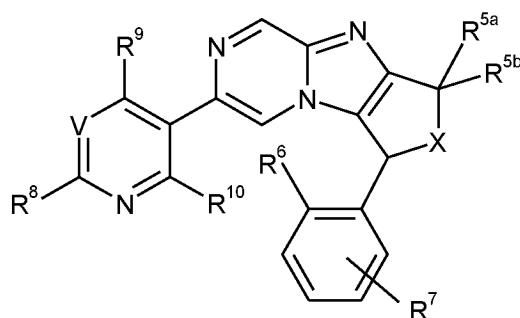
20 5. Соединение по любому из п.п. 3 и 4, в котором X обозначает кислород.

6. Соединение по п. 1 формулы (IIB) или его N-оксид, или его
фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное
производное, или его совместный кристалл,



25 в которой X, Y, R¹, R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 1.

7. Соединение по п. 6 формулы (ПВ-АВ) или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл,



(ПВ-АВ)

5 в которой X, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ являются такими, как определено выше в п. 4.

8. Соединение по любому из п.п. 6 и 7, в котором X обозначает метиленовую группу.

10

9. Соединение по любому из п.п. 4 и 7, в котором R⁶ обозначает водород, галоген, C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу или трифторметоксигруппу.

15 10. Соединение по любому из п.п. 4 и 7, в котором R⁷ обозначает водород, галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, дифторметоксигруппу или аминогруппу.

20 11. Соединение по любому из п.п. 4 и 7, в котором R⁸ обозначает гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (гидрокси)-C₁-C₆-алкил или (амино)-C₁-C₆-алкил.

12. Соединение по любому из п.п. 4 и 7, в котором R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо обозначают водород.

25

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, $-NR^bR^c$, $S(O)_2R^a$, $-OR^a$ или $-O-(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, который необязательно может быть замещенным.

5

14. Соединение по любому предыдущему пункту, в котором R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу или $-OR^a$.

15. Соединение по любому предыдущему пункту, в котором R^a обозначает
10 необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу или трифторметил; или C_1-C_6 -алкил, который необязательно может содержать один или более
15 заместителей.

17. Соединение по любому предыдущему пункту, в котором R^{5b} обозначает водород.

20 18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Y обозначает арил или гетероарил, где любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

25 19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Y обозначает необязательно замещенный арил.

20. Соединение по п. 1, специально раскрытое в настоящем изобретении в любом из примеров.

30 21. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

22. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

5

23. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

10

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

15

25. Применение соединения формулы (I), определенной выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

20

26. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

25

27. Способ лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

30

28. Способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.