

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392492** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.01.31**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.08.09**

(51) Int. Cl. *C07D 491/10* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01)  
*A61K 31/438* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **ИНГИБИТОРЫ RTPN11**

(31) **62/717,588; 62/773,921**

(32) **2018.08.10; 2018.11.30**

(33) **US**

(62) **202190492; 2019.08.09**

(71) Заявитель:  
**НАВИР ФАРМА, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Джоунз Филип, Чако Барбара,  
Кэрролл Кристофер Л., Мандал  
Пийус, Кросс Джейсон (US)**

(74) Представитель:  
**Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Изобретение касается соединений, которые можно применять в качестве ингибиторов RTPN11 для лечения или предотвращения рака и других RTP-опосредуемых заболеваний. В настоящем изобретении раскрыты новые соединения и соединения на основе пиразолопирозинов и их применение в качестве фармацевтических средств для лечения заболевания.

**A1**

**202392492**

**202392492**

**A1**

## ИНГИБИТОРЫ RTPN11

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Для настоящего изобретения испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/717,588, поданной 10 августа 2018 года, и по предварительной заявке на патент США № 62/773,921, поданной 30 ноября 2018 года, содержание каждой из которых включено в настоящий текст посредством ссылки во всей полноте.

Положение о правах на изобретения, сделанные в ходе спонсируемого правительством исследования и разработки

Неприменимо

Ссылка на “список последовательностей”, таблицу или компьютерную программу с перечислением приложений, поданных на компакт-диске

Неприменимо

Предпосылки создания изобретения

В настоящем документе раскрыты новые соединения и соединения на основе пиримидинонов, а также их применение в качестве фармацевтических средств для лечения заболевания. Также раскрыты способы ингибирования активности RTPN11 (SHP2) у человека или животного для лечения заболеваний, таких как рак, включая лейкоз и меланому, и раки груди, легких и кишечника.

Фосфорилирование тирозина регулирует клеточные процессы у человека, от дифференциации клеток до роста, апоптоза и т.п. Фосфорилирование тирозина регулируется протеин-тирозин-киназами (РТК) и протеин-тирозин-фосфатазами (РТР). Считается, что нарушение регуляции, которой управляет работа РТК и РТР, приводит к возникновению рака. Ингибиторы РТК были разработаны как потенциальные средства терапии рака. Недавние исследования раскрыли роль РТР также и в клеточной регуляции. (AJ Barr et al. Cell 2009, 136, 352-363. JN Andersen et al Mol. Cell. Biol. 2001, 21, 7117-7136).

Протеин тирозин фосфатаза нерецепторного типа 11 (RTPN11, также известна как Фосфатаза с доменом гомологии Src2 (SHP2)) представляет собой протеин тирозин фосфатазу нерецепторного типа, кодируемую геном RTPN11. Эта РТР содержит два tandemных домена гомологии Src2 (SH2), которые работают как фосфотирозин-связывающие домены, каталитический домен и С-терминальный конец. В базальном состоянии данный белок обычно присутствует в неактивной самоингибирующейся конформации, в которой N-терминальный SH2 домен блокирует активный сайт. При

стимулировании сигналом, передаваемым с помощью цитокинов и фактора роста, связывающихся с фосфорилированными белками по SH2 домену, самоингибирование снимается, и это делает активный сайт доступным для дефосфорилирования RPTN11 субстратов (MG Mohl, BG Neel, *Curr. Opin. Genetics Dev.* 2007, 17, 23–30. KS Grossmann, *Adv. Cancer Res.* 2010, 106, 53-89. W.Q. Huang et. al. *Curr. Cancer Drug Targets* 2014, 14, 567-588. C. Gordon et. al. *Cancer Metastasis Rev.* 2008, 27, 179-192.).

Сообщалось о зародышевых и соматических мутациях в RPTN11 при нескольких заболеваниях у человека, которые приводили к мутациям с приобретением функции в каталитической активности, включая синдром Нунан и синдром Леопард; а также к многочисленным видам рака, таким как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), нейробластома, миелодиспластический синдром, острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников В-лимфоцитов, меланома, острый миелобластный лейкоз и рак груди, легких и кишечника (MG Mohl, BG Neel, *Curr. Opin. Genetics Dev.* 2007, 17, 23–30). В недавних исследованиях было показано, что единичные мутации RPTN11 способны вызвать синдром Нунан, ЮММЛ-подобные миелопролиферативные заболевания и острый лейкоз у мышей. Эти мутации нарушают ауто-ингибирование между N-SH2 доменами и каталитическим сайтом, делая возможным нерегулируемый доступ субстратов к каталитическому сайту фермента (E. Darian et al, *Proteins*, 2011, 79, 1573-1588. Z-H Yu et al, *JBC*, 2013, 288, 10472, W Qiu et al *BMC Struct. Biol.* 2014, 14, 10).

RPTN11 широко экспрессируется в большинстве тканей и играет регулируемую роль в различных сигнальных событиях клетки, важных для целого ряда клеточных функций, включая пролиферацию, дифференциацию, поддержание клеточного цикла, пересечение эпителиально-мезенхимального перехода, митогенную активацию, метаболический контроль, регулировку транскрипции и миграцию клеток, с участием ряда сигнальных путей, включающих Ras-MAPK, JAK-STAT или PI3K-AKT пути (Tajan, M. et. al. *Eur. J. Medical Genetics*, 2015, 58, 509-525. Prahallad, A. et. al. *Cell Reports*, 2015, 12, 1978-1985).

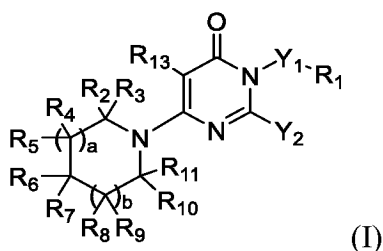
Кроме того, все больше доказательств, что RPTN11/SHP2 задействован в уклонении от иммунитета при опухолеобразовании, и поэтому ингибитор SHP2 мог бы стимулировать иммунный ответ у пациентов, страдающих раковыми заболеваниями (*Cancer Res.* 2015 Feb 1;75(3):508-18. T Yokosuka T, *J Exp Med.* 2012, 209(6), 1201. S Amarnath *Sci Transl Med.* 2011, 3, 111ra120. T Okazaki, *PNAS* 2001, 98:24, 13866-71).

Были обнаружены новые соединения и фармацевтические композиции, некоторые из которых продемонстрировали ингибирование RPTN11 (SHP2), а также способы синтеза и применения этих соединений, включая способы лечения РТР-опосредуемых

заболеваний у пациентов путем введения данных соединений.

#### Краткое описание сути изобретения

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, описаны соединения, представленные формулой (I):



или их соль или таутомер, где подстрочные индексы a и b, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, и R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> и R<sub>13</sub> имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее формулу I, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны способы ингибирования активности РТРН11 (SHP2) у человека или животного для лечения заболеваний, таких как рак, включая лейкоз и меланому, и рак груди, легких и кишечника.

#### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано дозозависимое ингибирование роста опухоли 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-оном (Пример 2b) в KYSE520 ксенотрансплантатной модели.

На фиг. 2 показано дозозависимое ингибирование роста опухоли 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-оном (Пример 10b) в KYSE520 ксенотрансплантатной модели.

#### Подробное описание изобретения

#### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Некоторые раскрытые в настоящем изобретении соединения, имеющие формулу I, могут обладать полезной РТРН11-ингибирующей активностью и могут применяться в лечении или профилактике заболевания или патологического состояния, в которых РТРН11 принимает активное участие. Так, в широком смысле, в некоторых вариантах осуществления описаны также фармацевтические композиции, содержащие одно или больше соединений по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, а также способы получения и применения этих соединений и композиций. В некоторых вариантах осуществления описаны способы ингибирования РТРН11. В других вариантах осуществления описаны способы лечения РТРН11-опосредуемого нарушения у

пациента, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению. В настоящем изобретении описано также применение некоторых соединений по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, которое облегчается при ингибировании RTPN11. В частности, RTPN11-опосредуемое заболевание представляет собой рак.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

При использовании в настоящем тексте перечисленные ниже термины имеют указанные значения.

Когда описывается диапазон значений и применяется оборот “от  $n_1$  ... до  $n_2$ ” или “между  $n_1$  ... и  $n_2$ ”, где  $n_1$  и  $n_2$  представляют собой числа, то, если не указано иное, этот диапазон включает сами указанные числа и весь диапазон между ними. Этот диапазон может быть дискретным или непрерывным и включает граничные значения. Например, диапазон “от 2 до 6 атомов углерода” включает два, три, четыре, пять и шесть атомов углерода, поскольку количество атомов углерода может выражаться только целыми числами. Для сравнения, например, диапазон “от 1 до 3 мкМ (микромольность)” включает 1 мкМ, 3 мкМ и все значения между этими двумя числами с любым количеством значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т.д.).

Термин “примерно” или “около” при использовании в настоящем тексте уточняет численное значение, которое он предваряет, обозначая такое значение как переменную величину в пределах некоторой погрешности. Когда не указано точное значение относительной погрешности, например стандартное отклонение от среднего значения в таблице или на диаграмме, термин “примерно” или “около” следует понимать как обозначающий диапазон, который охватывает указанное значение и диапазон, который охватывается при округлении вверх или вниз до указанного значения, с учетом приведенного количества значащих цифр.

Термин “ацил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает карбонил, присоединенный к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любому другому фрагменту, в котором атомом, присоединенным к карбонилу, является углерод. “Ацетильная” группа означает –C(O)CH<sub>3</sub> группу. “Алکیلкарбонильная” или “алканоильная” группа означает алкильную группу, присоединенную к родительской молекуле через карбонильную группу. Примеры таких групп включают метилкарбонил и этилкарбонил. Примеры ацильных групп включают формил, алканоил и ароил.

Термин “алкенил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий одну или больше двойных связей и содержащий от 2 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил содержит от 2 до 6 атомов углерода. Термин “алкенилен” означает систему двойных углерод-углеродных связей, присоединенных в двух или более положениях, как, например, в этенилене  $[(-\text{CH}=\text{CH}-),(-\text{C}::\text{C}-)]$ . Примеры подходящих алкенильных радикалов включают этенил, пропенил, 2-метилпропенил, 1,4-бутадиенил и т.п. Если не указано иное, термин “алкенил” может включать “алкениленовые” группы.

Термин “алкинил” означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну тройную связь, и имеющий указанное число атомов углерода (т.е. C<sub>2-6</sub> означает от двух до шести атомов углерода). Алкинил может содержать любое число атомов углерода, например, C<sub>2</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>2-8</sub>, C<sub>2-9</sub>, C<sub>2-10</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5-6</sub> и C<sub>6</sub>. Примеры алкинильных групп включают (но не ограничиваются только ими) ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, бутадиинил, 1-пентинил, 2-пентинил, изопентинил, 1,3-пентадиинил, 1,4-пентадиинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 1,3-гексадиинил, 1,4-гексадиинил, 1,5-гексадиинил, 2,4-гексадиинил или 1,3,5-гексатриинил.

Термин “алкокси” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает алкильный простоэфирный радикал, где термин алкил имеет приведенное ниже значение. Примеры подходящих алкильных простоэфирных радикалов включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

Термин “алкил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от 1 до 10 атомов углерода. В других вариантах осуществления алкил содержит от 1 до 8 атомов углерода. Алкильные группы необязательно могут быть замещенными. Примеры алкильных радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изо-амил, гексил, октил, нонил и т.п. Термин “алкилен” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает насыщенную алифатическую группу, являющуюся производным линейного или разветвленного насыщенного углеводорода, присоединенную по двум или больше положениям, такую как метилен ( $-\text{CH}_2-$ ). Если не указано иное, термин “алкил” может включать “алкиленовые” группы.

Термин “алкиламино” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает алкильную группу, присоединенную к родительской молекуле через аминогруппу. Подходящие алкиламино-группы могут быть моно- или диалкилированными, формируя такие группы, как, например, N-метиламино-группы, N-этиламино-группы, N,N-диметиламино-группы, N,N-этилметиламино-группы и т.п.

Термин “алкилтио” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает алкильный тиоэфирный (R-S-) радикал, где термин алкил имеет указанное выше значение и где атом серы может быть однократно или двукратно окислен. Примеры подходящих алкильных тиоэфирных радикалов включают метилтио, этилтио, n-пропилтио, изопропилтио, n-бутилтио, изо-бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, метансульфонил, этансульфинил и т.п.

Термины “амидо-группа” и “карбамоил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означают аминогруппу, описанную ниже, присоединенную к родительской молекуле через карбонильную группу, или наоборот. Термин “амидо” группа при использовании в настоящем тексте включает “С-амидо” и “N-амидо” группы. Термин “С-амидо” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает -C(O)N(RR') группу, в которой R и R' имеют указанные в настоящем тексте значения или соответствуют значениям для специально пронумерованных “R” групп. В некоторых вариантах осуществления “амидо” группа включает -C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы и ди(C<sub>1</sub>-алкил)амидо-группы. Термин “C<sub>1</sub>-алкиламидо” при использовании в настоящем тексте означает -C(O)NH(C<sub>1</sub>-алкил), где C<sub>1</sub>-алкил имеет указанное в настоящем тексте значение. Термин “N-амидо” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает RC(O)N(R')- группу, где R и R' имеют указанные в настоящем тексте значения или соответствуют значениям для специально пронумерованных “R” групп. Термин “ациламино” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, охватывает ацильную группу, присоединенную к родительской части молекулы через аминогруппу. Примером “ациламино” группы является ацетиламино-группа (CH<sub>3</sub>C(O)NH-).

Термин “амино-группа” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает -NRR', где R и R' независимо выбраны из атома водорода, алкила, ацила, гетероалкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещенным. Дополнительно, R и R' могут объединяться с формированием гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещенным.

Термин “арил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в

комбинации, означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, где такая полициклическая кольцевая система является конденсированной. Термин "арил" охватывает такие ароматические группы, как фенил, нафтил, антраценил и фенантрин.

Термин "арилалкенил" или "аралкенил" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает арильную группу, присоединенную к родительской молекуле через алкенильную группу.

Термин "арилалкокси-группа" или "аралкокси-группа" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает арильную группу, присоединенную к родительской молекуле через алкокси-группу.

Термин "арилалкил" или "аралкил" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает арильную группу, присоединенную к родительской молекуле через алкильную группу.

Термин "арилокси-группа" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает арильную группу, присоединенную к родительской молекуле через окси-группу.

Термин "карбамат" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает эфир карбаминовой кислоты ( $-\text{NHCOO}-$ ), который может быть присоединен к родительской молекуле как по азотному, так и по углеродному концу и который является необязательно замещенным.

Термин "О-карбамил" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$  группу, где R и R' имеют указанные в настоящем тексте значения.

Термин "N-карбамил" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $\text{ROC}(\text{O})\text{NR}'$ - группу, где R и R' имеют указанные в настоящем тексте значения.

Термин "карбонил" при использовании в настоящем тексте в отдельности означает формил  $[-\text{C}(\text{O})\text{H}]$ , а в комбинации представляет собой  $-\text{C}(\text{O})-$  группу.

Термин "карбоксил" или "карбокси" при использовании в настоящем тексте означает  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  или соответствующий "карбоксилатный" анион, такой как в солях карбоновых кислот. Термин "О-карбокси" группа означает  $\text{RC}(\text{O})\text{O}-$  группу, где R имеет указанное в настоящем тексте значение. "С-карбокси" группа означает  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$  группы, в которых R имеет указанное в настоящем тексте значение.

Термин "циано-группа" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-\text{CN}$ .



Термин “циклоалкил” или, альтернативно, “карбоцикл” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает насыщенную или частично насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую алкильную группу, где каждый циклический фрагмент содержит от 3 до 12 углеродных членов цикла, и который необязательно может представлять собой бензо-конденсированную систему, необязательно замещенную, как определено ниже. Термин “циклоалкенил” означает циклоалкильную группу, содержащую одну или две двойные связи. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил (или циклоалкенил) содержит от 5 до 7 атомов углерода. Примеры таких групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, тетрагидронафтил, инданил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1H-инденил, адамантил и т.п. Термины “бициклическая” и “трициклическая” при использовании в настоящем тексте включают как конденсированные кольцевые системы, такие как декагидронафталин, октагидронафталин, так и полициклические (многоцентровые) насыщенные или частично ненасыщенные системы. Последний тип изомеров можно проиллюстрировать, например, такими примерами: бицикло[1,1,1]пентан, камфора, адамантан и бицикло[3,2,1]октан.

Термин “сложный эфир” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает карбокси-группу, служащую мостиком между двумя фрагментами, присоединенными через атомы углерода.

Термин “простой эфир” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает окси-группу, служащую мостиком между двумя фрагментами, присоединенными через атомы углерода.

Термин “галоген” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает фтор, хлор, бром или иод.

Термин “галогеналкокси-группа” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает галогеналкильную группу, присоединенную к родительской молекуле через атом кислорода.

Термин “галогеналкил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает алкильный радикал, имеющий указанное выше значение, в котором один или больше атомов водорода заменены на галоген. В частности, данный термин включает моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Моногалогеналкильные радикалы, например, могут содержать в радикале атом иода, брома, хлора или фтора. Дигалоген- и полигалогеналкильные радикалы могут содержать два или больше одинаковых или разных атомов галогенов. Примеры галогеналкильных радикалов включают фторметил, дифторметил, трифторметил,

хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. "Галогеналкилен" означает галогеналкильную группу, присоединенную по двум или больше положениям. Примеры включают фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF<sub>2</sub>-), хлорметилен (-CHCl-) и т.п.

Термин "гетероалкил" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает устойчивую линейную или разветвленную цепочку, или их комбинации, полностью насыщенные или содержащие 1-3 ненасыщенных фрагмента, состоящую из указанного числа атомов углерода и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы N и S могут быть необязательно окислены, и N гетероатом необязательно может быть кватернизован. Гетероатом(ы) могут располагаться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. До двух гетероатомов могут располагаться последовательно, например, как в -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает 3-15-членное ненасыщенное гетеромоноциклическое кольцо или конденсированную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из конденсированных колец является ароматическим, которое содержит по меньшей мере один атом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов цикла. В других вариантах осуществления гетероарил содержит от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов цикла. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от 5 до 7 атомов. Данный термин также включает конденсированные полициклические группы, в которых гетероциклические кольца сконденсированы с арильными кольцами, где гетероарильные кольца сконденсированы с другими гетероарильными кольцами, где гетероарильные кольца сконденсированы с гетероциклоалкильными кольцами, или где гетероарильные кольца сконденсированы с циклоалкильными кольцами. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил, пиранил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолил, бензотриазолил, бензодиоксолил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензофурил, бензотиенил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, тетрагидрохинолинил, тетразолопиридазинил, тетрагидроизохинолинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил и т.п. Примеры трициклических гетероциклических групп включают

карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, дибензофуранил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Термины “гетероциклоалкил” и, взаимозаменяемо, “гетероцикл” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, каждый означают насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (но не ароматическую) моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом в качестве члена цикла, где каждый гетероатом может быть независимо выбран из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов цикла. В других вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов цикла. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от 3 до 8 членов цикла в каждом кольце. В других вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от 3 до 7 членов цикла в каждом кольце. В других вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от 5 до 6 членов цикла в каждом кольце. “Гетероциклоалкил” и “гетероцикл” включают сульфоны, сульфоксиды, N-оксиды по находящемуся в цикле третичному азоту, и карбоциклические конденсированные и бензо-конденсированные кольцевые системы; дополнительно оба термина включают также системы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильной группой, определение которой дано в настоящем тексте, или с дополнительной гетероциклической группой. Примеры гетероциклических групп включают азиридирил, азетидинил, 1,3-бензодиоксилил, дигидроизоиндолил, дигидроизохинолинил, дигидроциннолинил, дигидробензодиоксинил, дигидро[1,3]оксазол[4,5-b]пиридинил, бензотиазолил, дигидроиндолил, дигидропиридинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, изоиндолинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, тиоморфолинил и т.п. Гетероциклические группы являются необязательно замещенными если иное не указано особо.

Термин “гидразинил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает две аминогруппы, соединенные одинарной связью, т.е. -N-N-.

Термин “гидрокси-группа” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает -ОН.

Термин “гидроксиалкил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает гидрокси-группу, присоединенную к родительской молекуле через алкильную группу.

Термин “иминогидрокси-группа” при использовании в настоящем тексте, отдельно

или в комбинации, означает  $=N(OH)$  и  $=N-O-$ .

Термин “низшая аминогруппа” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-NRR'$ , где R и R' независимо выбраны из атома водорода и низшего алкила, любой из которых необязательно может быть замещен.

Термин “меркаптил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает RS- группу, где R имеет указанное в настоящем тексте значение.

Термин “нитро-группа” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-NO_2$ .

Термины “окси-” или “окса-” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означают  $-O-$ .

Термин “оксо-” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $=O$ .

Термин “пергалогеналкокси-группа” означает алкокси-группу, в которой все атомы водорода заменены на атомы галогенов.

Термин “пергалогеналкил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает алкильную группу, в которой все атомы водорода заменены на атомы галогенов.

Термин “кольцо” или, эквивалентно, “цикл” при использовании в настоящем тексте в отношении химической структуры или ее фрагмента означает группу, в которой каждый атом представляет собой член общей циклической структуры. Кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным, включая ароматические, если не указано иное, и может содержать от 3 до 9 членов в цикле. Если кольцо представляет собой гетероцикл, оно может содержать от 1 до 4 гетероатомов или гетероатом-содержащих групп, выбранных из B, N, O, S, C(O), S(O)<sub>m</sub>. Если иное не указано особо, кольцо необязательно может быть замещенным.

Термины “сульфонат”, “сульфокислота” и “сульфоновая” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означают  $-SO_3H$  группу и ее анион, когда сульфокислота используется для формирования солей.

Термин “сульфанил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-S-$ .

Термин “сульфинил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-S(O)-$ .

Термин “сульфонил” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-S(O)_2-$ .

Термин “N-сульфонамидо” означает  $RS(=O)_2NR'$ - группу, где R и R' имеют

указанные в настоящем тексте значения.

Термин “S-сульфонамидо” означает  $-S(=O)_2NRR'$  группу, где R и R' имеют указанные в настоящем тексте значения.

Термин “таутомер” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает один из двух или более изомеров, которые быстро превращаются друг в друга. Обычно эта интерконверсия протекает достаточно быстро, и невозможно выделить индивидуальный таутомер без другого таутомера. Соотношение количеств таутомеров может зависеть от состава растворителя, ионной силы и pH, а также от параметров растворенного вещества. Соотношение количеств таутомеров может быть разным в разных растворах и в микроокружении биомолекулярного сайта связывания в данном растворе. Хорошо известные примеры таутомеров включают кето-енольные, енамин-иминные и лактам-лактимные таутомеры. Также хорошо известные примеры таутомеров включают таутомеры 2-гидроксипиридин/ 2(1H)-пиридон и 2-аминопиридин/2(1H)-иминопиридон.

Термины “тиа” и “тио” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означают  $-S-$  группу или простой эфир, в котором атом кислорода заменен на атом серы. Окисленные производные тио-группы, а именно сульфинил и сульфонил, включены в понятие «тиа» и «тио».

Термин “тиол” при использовании в настоящем тексте, отдельно или в комбинации, означает  $-SH$  группу.

Термин “тиокарбонил” при использовании в настоящем тексте, при использовании отдельно обозначает тиоформил  $-C(S)H$ , а в комбинации означает  $-C(S)-$  группу.

Термин “N-тиокарбамил” означает  $ROC(S)NR'$ – группу, где R и R' имеют указанные в настоящем тексте значения.

Термин “O-тиокарбамил” означает  $-OC(S)NRR'$  группу, где R и R' имеют указанные в настоящем тексте значения.

Термин “тиоцианато” означает  $-CNS$  группу.

Любые определения, приведенные в настоящем тексте, могут использоваться в комбинации с любыми другими определениями для описания композитных структурных групп. Для удобства, последним элементом в любом таком определении является тот, который присоединяется к остальной части молекулы. Например, композитная алкиламида-группа представляет собой алкильную группу, которая присоединена к остальной части молекулы через амидо-группу, а термин алкоксиалкил обозначает алкокси-группу, которая присоединена к остальной части молекулы через алкильную группу.

Когда группа указана как “нулевая”, это означает, что данная группа отсутствует.

Термин “необязательно замещенный” означает, что группа, к которой он относится, может быть замещенной или незамещенной. Когда она является замещенной, заместители в «необязательно замещенной» группе могут включать (но не ограничиваются только ими) один или больше заместителей, независимо выбранных из перечисленных далее групп или из специально указанного набора групп, отдельно или в комбинации: низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканоил, низший гетероалкил, низший галогеналкил, низший галогеналкенил, низший галогеналкинил, низший пергалогеналкил, низшая пергалогеналкокси-группа, фенил, арил, арилокси-группа, низшая алкокси-группа, низшая галогеналкокси-группа, оксо-группа, низшая ацилокси-группа, карбонил, карбоксил, низший алкилкарбонил, низший карбоксиэфир, низшая карбоксамидо-группа, циано-группа, атом водорода, галоген, гидроксигруппа, амино-группа, низшая алкиламино-группа, ариламино-группа, амидо-группа, нитро-группа, тиол, низшая алкилтио-группа, низшая галогеналкилтио-группа, низшая пергалогеналкилтио-группа, арилтио-группа, сульфат, сульфоновая кислота, тризамещенный силлил,  $N_3$ ,  $SH$ ,  $SCH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $CO_2CH_3$ ,  $CO_2H$ , пиридинил, тиофен, фуранил, низший карбамат и низшая мочевиная. В случаях, когда это структурно возможно, два заместителя могут быть объединены с образованием пяти-, шести- или семичленного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего от 0 до 3 гетероатомов, например, образуя метилendiокси-группу или этилендиокси-группу. Необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например,  $-CH_2CH_3$ ), полностью замещенной (например,  $-CF_2CF_3$ ), монозамещенной (например,  $-CH_2CH_2F$ ) или замещенной на уровне между полностью замещенной и монозамещенной (например,  $-CH_2CF_3$ ). Когда заместители перечислены без точного указания замещения, охватываются и замещенные, и незамещенные формы. Когда заместитель указан как «замещенный», охватывается именно замещенная форма. Дополнительно, могут быть указаны при необходимости разные наборы опциональных заместителей к определенному фрагменту; в этих случаях могут быть перечислены опциональные заместители, часто сразу после оборота «необязательно замещенный...».

Термин  $R$  или термин  $R'$ , упоминающиеся сами по себе и без цифрового определителя, если не указано иное, означает фрагмент, выбранный из атома водорода, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых является необязательно замещенным. Такие  $R$  и  $R'$  группы следует понимать как необязательно замещенные. Вне зависимости от того, имеет  $R$  группа номер или нет, каждая  $R$  группа, включая  $R$ ,  $R'$  и  $R^n$ , где  $n = (1, 2, 3, \dots, n)$ , каждый заместитель и каждый

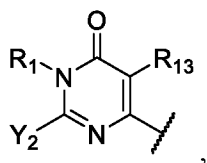
термин следует понимать как независимый от любого другого в плане выбора из какой-то группы. Если какая-либо переменная, заместитель или термин (например, арил, гетероцикл, R и т.д.) встречаются в формуле или структуре более одного раза, их значение в каждом случае не зависит от их значений в других случаях. Квалифицированному специалисту будет также понятно, что некоторые группы могут быть присоединены к родительской молекуле или могут занимать положение в цепочке элементов по любому из своих концов. Например, несимметричная группа, такая как  $-C(O)N(R)-$ , может быть присоединена к остальной части молекулы как через атом углерода, так и через атом азота.

Термин “связь” означает ковалентную связь между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные этой связью, рассматриваются как часть большей структуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное. Пунктирная связь между двумя атомами в рисунке молекулы указывает, что в этом положении может присутствовать или отсутствовать дополнительная связь.

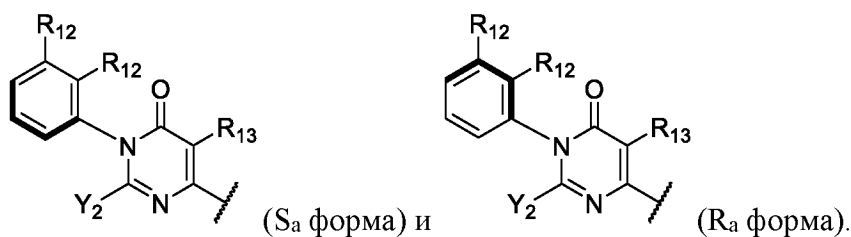
В соединениях, раскрытых в настоящем изобретении, присутствуют асимметрические центры. Эти центры обозначены символами “R” или “S”, в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры, а также их смеси. Индивидуальные стереоизомеры соединений можно получить синтетически из коммерчески доступных исходных реагентов, которые содержат хиральные центры, или путем получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереомеров и разделение или перекристаллизация, хроматографические методики, прямое разделение энантиомеров на хиральных хроматографических колонках, или любой другой подходящий метод, известный в данной области. Исходные соединения с определенной известной стереохимией либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены и разделены известными в данной области методами. Дополнительно, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, E- и Z-изомеры, а также их смеси. Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут существовать в виде таутомеров; все таутомерные изомеры входят в настоящее изобретение. Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированных и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В целом,

сольватированные формы рассматриваются как эквивалентные несольватированным формам.

Для соединений, раскрытых в настоящем изобретении, существуют конформационные изомеры. Когда R<sub>1</sub> представляет собой арил или гетероарил в формуле:



то арильная или гетероарильная группа может располагаться в различных конформациях относительно пиримидинонового фрагмента, как показано ниже:



Эти формы обозначаются символами "S<sub>a</sub>" или "R<sub>a</sub>", в зависимости от конформации арильной или гетероарильной группы относительно пиримидинонового фрагмента. Примеры "S<sub>a</sub>" и "R<sub>a</sub>" форм можно найти в Примерах 1-20.

Термин "заболевание" при использовании в настоящем тексте является синонимом и применяется взаимозаменяемо с терминами "нарушение", "синдром" и "состояние" (в смысле медицинское состояние), и все они обозначают ненормальное состояние организма человека или животного, или одной из его частей, которое нарушает его нормальную работу, обычно проявляется в распознаваемых сигналах или симптомах, и вызывает снижение продолжительности жизни человека или животного, или снижение качества его жизни.

Термин "комбинированная терапия" означает введение двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем тексте. Такое введение охватывает совместное введение этих терапевтических агентов практически одновременно, например в виде единой капсулы, содержащей определенное соотношение активных компонентов, или в виде нескольких отдельных капсул для каждого ингредиента. Кроме того, такое введение охватывает также использование каждого терапевтического агента последовательно. В любом случае режим введения обеспечивает благоприятные эффекты от комбинации лекарственных средств при лечении патологических состояний или нарушений, описанных в настоящем тексте.

Термин "RTPN11 ингибитор" при использовании в настоящем тексте означает соединение, демонстрирующее значение IC<sub>50</sub> в отношении активности RTPN11 не больше



чем примерно 100 мкМ, в более частом случае не более чем примерно 50 мкМ, согласно тесту на РТРN11, в целом описанному в настоящем тексте. "IC<sub>50</sub>" – это концентрация ингибитора, которая уменьшает активность фермента (например, РТРN11) до половины от максимального уровня. Некоторые соединения по настоящему изобретению, как было обнаружено, ингибируют РТРN11. В некоторых вариантах осуществления соединения демонстрируют уровень IC<sub>50</sub> в отношении РТРN11 не больше чем примерно 50 мкМ; в других вариантах осуществления соединения показывают IC<sub>50</sub> в отношении РТРN11 не более чем примерно 10 мкМ; в других вариантах осуществления соединения показывают IC<sub>50</sub> в отношении РТРN11 не более чем примерно 1 мкМ; в других вариантах осуществления соединения показывают IC<sub>50</sub> в отношении РТРN11 не более чем примерно 200 нМ, согласно данным описанного в настоящем тексте анализа РТРN11.

Выражение "терапевтически эффективное" означает количество активных ингредиентов, применяющееся для лечения заболевания или нарушения или для достижения желаемого клинического эффекта.

Термин "терапевтически приемлемые" означает соединения (или их соли, пролекарства, таутомеры, цвиттерионные формы и т.д.), которые подходят для использования в контакте с тканями пациентов и при этом не вызывают нежелательной токсичности, раздражения или аллергического ответа, имеют разумное соотношение польза/риск и эффективны для целевого использования.

При использовании в настоящем тексте термин "лечение" пациента включает профилактику. Лечение также может быть упреждающим, т.е. оно может включать предотвращение заболевания. Предотвращение заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае предотвращения инфекции патогеном, или может включать предотвращение развития заболевания. Например, предотвращение заболевания может не означать полное исключение любого эффекта, связанного с заболеванием на любой его стадии, но вместо этого оно может означать предотвращение симптомов заболевания на клинически значимом или детектируемом уровне. Предотвращение заболеваний может также означать предотвращение развития заболевания до его поздних стадий.

Термин "пациент" в целом является синонимом термина "субъект" и включает всех млекопитающих, включая человека. Примеры пациентов включают людей, сельскохозяйственных животных, таких как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, животных-компаньонов, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно пациентом является человек.

Термин "пролекарство" означает соединение, которое становится более активным

*in vivo*. Некоторые соединения по настоящему изобретению также могут существовать в виде пролекарств. Пролекарства соединений по настоящему изобретению представляют собой структурно модифицированные формы соединений, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, образуя эти соединения. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в целевые соединения химическими или биологическими методами *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в целевое соединение, когда они помещены в резервуар чрезкожного пластыря с подходящим энзиматическим или химическим реагентом. Пролекарства часто оказываются полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем само соединение, т.е. родительское лекарственное средство. Например, они могут быть биодоступны при пероральном введении, в то время как родительское лекарственное средство такими свойствами не обладает. Пролекарство может также иметь более высокую растворимость в фармацевтических композициях, чем родительское лекарственное средство. В данной области известно широкое разнообразие пролекарств, таких как пролекарства, основанные на гидролитическом или окислительном активировании. Неограничивающим примером пролекарства может являться соединение, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство»), и которое затем метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, являющейся активным агентом. Другие примеры включают пептидильные производные соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение включает перечисленные выше соединения в форме солей, включая кислотно-аддитивные соли. Подходящие соли включают соли, образованные как с неорганическими, так и с органическими кислотами. Такие кислотно-аддитивные соли в типичном случае являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли с фармацевтически неприемлемыми кислотами могут использоваться для получения и очистки определенных соединений. Также могут быть получены и являться фармацевтически приемлемыми соли с основаниями.

Термин “терапевтически приемлемая соль” при использовании в настоящем тексте означает соли или цвиттерсионные формы соединений по настоящему изобретению, которые являются водо- или масло-растворимыми или диспергируемыми, а также терапевтически приемлемыми. Данные соли могут быть получены в ходе финального выделения и очистки соединений, или отдельно путем реакции соответствующего соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой. Репрезентативные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат,

цитрат, диглюконат, формиат, фумарат, гентизат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидрокисэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитилсульфонат, метансульфонат, нафталинсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) и ундеканоат. Также основные группы в составе соединений по настоящему изобретению могут быть кватернизованы метил-, этил-, пропил- и бутил-хлоридами, бромидами и иодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлоридами, бромидами и иодидами; и бензил- и фенетилбромидами. Примеры кислот, которые могут применяться для формирования терапевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная кислота, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная кислота. Соли могут также образовываться при координации соединений с ионом щелочного или щелочноземельного металла. Поэтому настоящее изобретение охватывает также натриевые, калиевые, кальциевые и магниевые соли соединений по настоящему изобретению, и т.п.

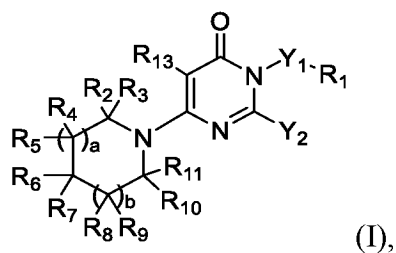
Соли с основаниями можно также получать во время финального выделения и очистки соединений по настоящему изобретению путем реакции карбоксильной группы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла или аммиака или органического первичного, вторичного или третичного амина. Катионы терапевтически приемлемых солей включают катионы лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия, а также нетоксичные четвертичные аммониевые катионы, такие как катионы аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, диэтиламина, этиламина, трибутиламина, пиридина, N,N-диметиланилина, N-метилпиперидина, N-метилморфолина, дициклогексиламина, прокаина, дибензиламина, N,N-дибензилфенетиламина, 1-эфенамина и N,N'-дибензилэтилендиамин. Другие репрезентативные органические амины, которые могут применяться для формирования солей с основаниями, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Соль соединения можно получить путем реакции соответствующего соединения в форме свободного основания с соответствующей кислотой.

Соединения

В одном аспекте в настоящем изобретении описано соединение, имеющее формулу

I:



или его соль, сложный эфир или пролекарство, где:

подстрочный индекс a равен 0 или 1;

подстрочный индекс b равен 0 или 1;

Y<sub>1</sub> представляет собой прямую связь или CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;

Y<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкилC(O)O-, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила;

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкенила и 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; указанный арил или гетероарил в R<sub>1</sub> необязательно замещен 1 - 5 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкенила, NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>15</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>15</sub>S(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>15</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, S(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, C(O)R<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>14</sub>, OR<sub>14</sub>, SR<sub>14</sub>, S(O)R<sub>14</sub> и S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>3</sub>-циклоалкила;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, амино-группы, гидрокси-группы, C<sub>3</sub>-циклоалкила, галогена и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из амино-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, амидо-группы, циано-группы, галогена и гидрокси-группы, или выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 5 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-

4алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила;

или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 0 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>;

подстрочный индекс m равен 0, 1 или 2;

указанное насыщенное или ненасыщенное кольцо, образованное R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> является незамещенным или замещено 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут формировать 5-6-членное кольцо, содержащее 0 - 2 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>10</sub> могут формировать прямую связь или 1- или 2-атомный углеродный мостик;

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>дигидроксиалкила, -NH-NHR<sub>19</sub>, -NHR<sub>19</sub>, -OR<sub>19</sub>, -NHC(O)R<sub>19</sub>, -NHC(O)NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, -C(O)OR<sub>19</sub>, -C(O)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>21</sub>, -C(O)R<sub>21</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, арила, гетероциклила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P, гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P; где подстрочный индекс q представляет собой целое число от 0 до 6; и где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил замещены 0 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>21</sub>, галогена, циано-группы и оксо-группы;

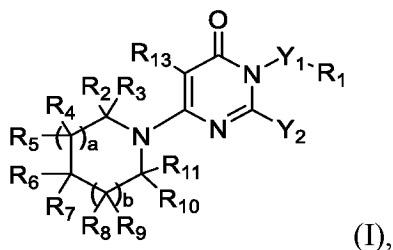
R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> и R<sub>16</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амидо-группы, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила;

R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и CF<sub>3</sub>;

$R_{19}$  и  $R_{20}$  каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{1-6}$ -гидроксиалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила и  $C_{3-6}$ -циклоалкила; и

каждый  $R_{21}$  независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{1-6}$ -гидроксиалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила и  $C_{3-6}$ -циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описано соединение, имеющее формулу I:



или его соль, сложный эфир или пролекарство, где:

подстрочный индекс a равен 0 или 1;

подстрочный индекс b равен 0 или 1;

$Y_1$  представляет собой прямую связь или  $CR_{17}R_{18}$ ;

$Y_2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкила, amino-группы,  $C_{1-4}$ -алкилC(O)O-,  $C_{1-4}$ -алкиламино-группы и  $C_{1-4}$ -аминоалкила;

$R_1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкенила и 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; указанный арил или гетероарил в  $R_1$  необязательно замещен 1 - 5  $R_{12}$  группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, amino-группы,  $C_{1-4}$ -алкиламино-группы, ди( $C_{1-4}$ -алкил)амино-группы, циано-группы,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси-группы,  $C_{1-4}$ -гидроксиалкила,  $C_{1-4}$ -галогеналкила,  $C_{1-4}$ -аминоалкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкенила,  $NR_{15}C(O)R_{14}$ ,  $NR_{15}C(O)OR_{14}$ ,  $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$ ,  $NR_{15}S(O)R_{14}$ ,  $NR_{15}S(O)_2R_{14}$ ,  $C(O)NR_{15}R_{16}$ ,  $S(O)NR_{15}R_{16}$ ,  $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ ,  $C(O)R_{14}$ ,  $C(O)OR_{14}$ ,  $OR_{14}$ ,  $SR_{14}$ ,  $S(O)R_{14}$  и  $S(O)_2R_{14}$ ;

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{10}$  и  $R_{11}$  каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-4}$ -алкила и  $C_{3-8}$ -циклоалкила;

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$  и  $R_9$  каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, циано-группы,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси-группы, amino-группы, гидрокси-группы,  $C_{3-8}$ -циклоалкила, галогена и  $C_{1-4}$ -алкиламино-группы;

$R_6$  выбран из группы, состоящей из amino-группы,  $C_{1-4}$ -аминоалкила и  $C_{1-}$

алкиламино-группы;

$R_7$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из амидогруппы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -4гидроксиалкила,  $C_3$ -6циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 5 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -алкоксигруппы,  $C_1$ -4галогеналкила,  $C_1$ -4галогеналкоксигруппы,  $C_1$ -4алкиламиногруппы и  $C_1$ -4аминоалкила;

или  $R_6$  и  $R_7$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 0 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>;

подстрочный индекс m равен 0, 1 или 2;

указанное насыщенное кольцо, образованное  $R_6$  и  $R_7$ , является незамещенным или замещено 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -алкоксигруппы,  $C_1$ -4галогеналкила,  $C_1$ -4галогеналкоксигруппы,  $C_1$ -4алкиламиногруппы и  $C_1$ -4аминоалкила;

любые две группы из  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могут формировать 5-6-членное кольцо, содержащее 0 - 2 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S;

любые две группы из  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$  и  $R_{10}$  могут формировать прямую связь или 1- или 2-атомный углеродный мостик;

$R_{13}$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, цианогруппы,  $C_1$ -6алкила,  $C_1$ -6галогеналкила,  $C_1$ -6гидроксиалкила,  $C_1$ -6дигидроксиалкила, -NH-NHR<sub>19</sub>, -NHR<sub>19</sub>, -OR<sub>19</sub>, -NHC(O)R<sub>19</sub>, -NHC(O)NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, -C(O)OR<sub>19</sub>, -C(O)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>21</sub>, -C(O)R<sub>21</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>,  $C_3$ -8циклоалкила, арила, гетероциклила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P, гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P; где подстрочный индекс q представляет собой целое число от 0 до 6; и где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил замещены 0 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_1$ -алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>21</sub>, галогена, цианогруппы и оксогруппы;

$R_{14}$ ,  $R_{15}$  и  $R_{16}$  каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода,  $C_1$ -алкила,  $C_3$ -8циклоалкила,  $C_6$ -10арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из

которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и CF<sub>3</sub>;

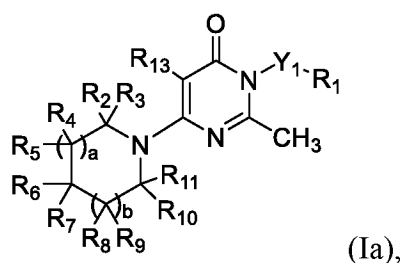
R<sub>19</sub> и R<sub>20</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила; и

каждый R<sub>21</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, -ОН, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

В некоторых вариантах формулы I Y<sub>1</sub> представляет собой прямую связь. В некоторых вариантах осуществления Y<sub>1</sub> представляет собой CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> каждый независимо представляют собой атом водорода или C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления Y<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>.

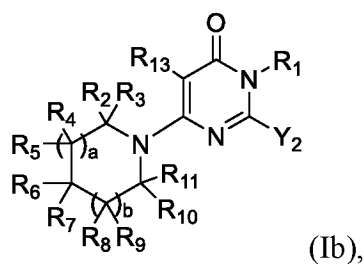
В некоторых вариантах формулы I Y<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления Y<sub>2</sub> представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой Ia:



где подстрочные индексы a и b, Y<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> и R<sub>13</sub> имеют значения, указанные в настоящем тексте.

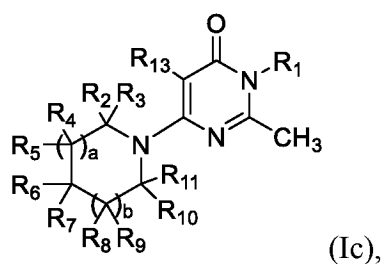
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой Ib:



где подстрочные индексы a и b, Y<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> и R<sub>13</sub> имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой Ic:





где подстрочные индексы a и b, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> и R<sub>13</sub> имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах любой из формул I, Ia, Ib и Ic, подстрочные индексы a и b каждый равны 1.

В некоторых вариантах любой из формул I, Ia, Ib и Ic, R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, 3- или 6-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S; где гетероциклил и циклоалкил замещены 0 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>21</sub>, галогена, циано-группы и оксо-группы. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из -CH<sub>2</sub>OH, CF<sub>2</sub>OH и -CHFON. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, Cl, Br, метила и CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой атом водорода. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой CF<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6</sub>-10арила и 5-9-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; и необязательно замещен 1 - 5 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкенила, NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>14</sub>,

$\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{OR}_{14}$ ,  $\text{SR}_{14}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ .

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic  $\text{R}_1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{6-10}$ арила и 5-9-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; и необязательно замещен 1 - 5  $\text{R}_{12}$  группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламиногруппы, ди( $\text{C}_{1-4}$ алкил)аминогруппы, цианогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкоксигруппы,  $\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$ аминоалкила,  $\text{C}_3$ -8циклоалкила,  $\text{C}_3$ -8циклоалкенила,  $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{OR}_{14}$ ,  $\text{SR}_{14}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ ; и  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$  и  $\text{R}_{16}$  каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_3$ -8циклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амидогруппы, аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкоксигруппы,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкоксигруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламиногруппы и  $\text{C}_{1-4}$ аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic  $\text{R}_1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{6-10}$ арила и 5-9-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; и необязательно замещен 1 - 5  $\text{R}_{12}$  группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламиногруппы, ди( $\text{C}_{1-4}$ алкил)аминогруппы, цианогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкоксигруппы,  $\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$ аминоалкила,  $\text{C}_3$ -8циклоалкила,  $\text{C}_3$ -8циклоалкенила,  $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{OR}_{14}$ ,  $\text{SR}_{14}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ ; и  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$  и  $\text{R}_{16}$  каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_3$ -8циклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и  $\text{C}_{1-4}$ алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic  $\text{R}_1$  представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3  $\text{R}_{12}$  группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламиногруппы, ди( $\text{C}_{1-4}$ алкил)аминогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,

C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, C<sub>1</sub>-4галогеналкила, C<sub>1</sub>-4аминоалкила и OR<sub>14</sub>.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-4алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, C<sub>1</sub>-4галогеналкила, C<sub>1</sub>-4аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>3</sub>-8циклоалкила, C<sub>6</sub>-10арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амидо-группы, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, C<sub>1</sub>-4галогеналкила, C<sub>1</sub>-4галогеналкокси-группы, C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-4аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-4алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, C<sub>1</sub>-4галогеналкила, C<sub>1</sub>-4аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>3</sub>-8циклоалкила, C<sub>6</sub>-10арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-4алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-4алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, C<sub>1</sub>-4галогеналкила, C<sub>1</sub>-4аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6</sub>-10арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-4алкиламидо-группы, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, C<sub>1</sub>-4галогеналкила, C<sub>1</sub>-4галогеналкокси-группы, C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-4аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в

качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидогруппы, аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-галогеналкоксигруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> представляет собой

фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> независимо представляют собой атом водорода или C<sub>1</sub>-алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> каждый представляют собой атом водорода.

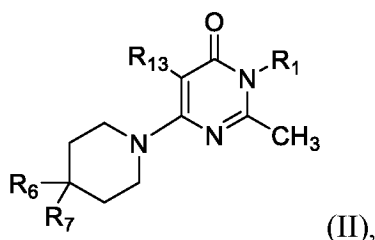
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, аминогруппы, гидроксигруппы, C<sub>3</sub>-циклоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляют собой атом водорода или C<sub>1</sub>-алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> каждый представляют собой атом водорода.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; и R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>

и R<sub>9</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, amino-группы, гидроксигруппы, C<sub>3</sub>-6циклоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia, Ib и Ic R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> каждый представляют собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой II:



где R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>13</sub> имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из amino-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, амидо-группы, циано-группы, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3</sub>-6циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкокси-группы. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из amino-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, амидо-группы, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3</sub>-6циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкокси-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из amino-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и метиламино-группы. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу или C<sub>1</sub>-аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу, аминметил или метиламино-группу. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу или аминметил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой аминметил.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила и C<sub>1-4</sub>-алкокси-группы. В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> представляет собой гидрокси-группу, C<sub>1-4</sub>-алкил или C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> представляет собой этил.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>-аминоалкил; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила и C<sub>1-4</sub>-алкокси-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> представляет собой аминметил; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила и C<sub>1-4</sub>-алкокси-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой amino-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub>

представляет собой амино-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой амино-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой аминметил; и R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой аминметил; и R<sub>7</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой аминметил; и R<sub>7</sub> представляет собой этил.

В любых из описанных выше вариантов осуществления амидо-группа в R<sub>7</sub> может представлять собой -C(O)NH<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O) и O, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O) и O, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.



В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>; R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила; R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из амино-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из амидо-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкокси-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой

фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы, ди(C<sub>1-4</sub>алкил)аминогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>аминоалкила и OR<sub>14</sub>; R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкиламидогруппы, аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила; R<sub>6</sub> представляет собой аминогруппу или аминометил; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы, ди(C<sub>1-4</sub>алкил)аминогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>аминоалкила и OR<sub>14</sub>; R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкиламидогруппы, аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила; и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы, ди(C<sub>1-4</sub>алкил)аминогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>аминоалкила и OR<sub>14</sub>; R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкиламидогруппы, аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила; и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкиламиногруппы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила.

группы, амино-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы, ди(C<sub>1-4</sub>алкил)амино-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>аминоалкила и OR<sub>14</sub>; R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкиламидо-группы, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила; и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O) и O, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы, ди(C<sub>1-4</sub>алкил)амино-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>аминоалкила и OR<sub>14</sub>; R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкиламидо-группы, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила; и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1-4</sub>алкиламино-группы, ди(C<sub>1-4</sub>алкил)амино-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и C<sub>1-4</sub>аминоалкила; R<sub>6</sub> выбран из группы,

состоящей из амино-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из амидогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкокси-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; R<sub>6</sub> представляет собой аминогруппу или аминотетил; и R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-гидроксиалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла,

независимо выбранных из N, C(O) и O, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразолила, пиразинила, пиридазинила и 1,2,4-триазинила; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>, где каждый R<sub>12</sub> имеет указанное в настоящем тексте значение. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и 1,2,4-триазинила; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>, где каждый R<sub>12</sub> имеет указанное в настоящем тексте значение. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил; и необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>, где каждый R<sub>12</sub> имеет указанное в настоящем тексте значение.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и 1,2,4-триазинила; и необязательно замещен 1, 2 или 3 группами R<sub>12</sub>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и 1,2,4-триазинила; и необязательно замещен 1, 2 или 3 группами R<sub>12</sub>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

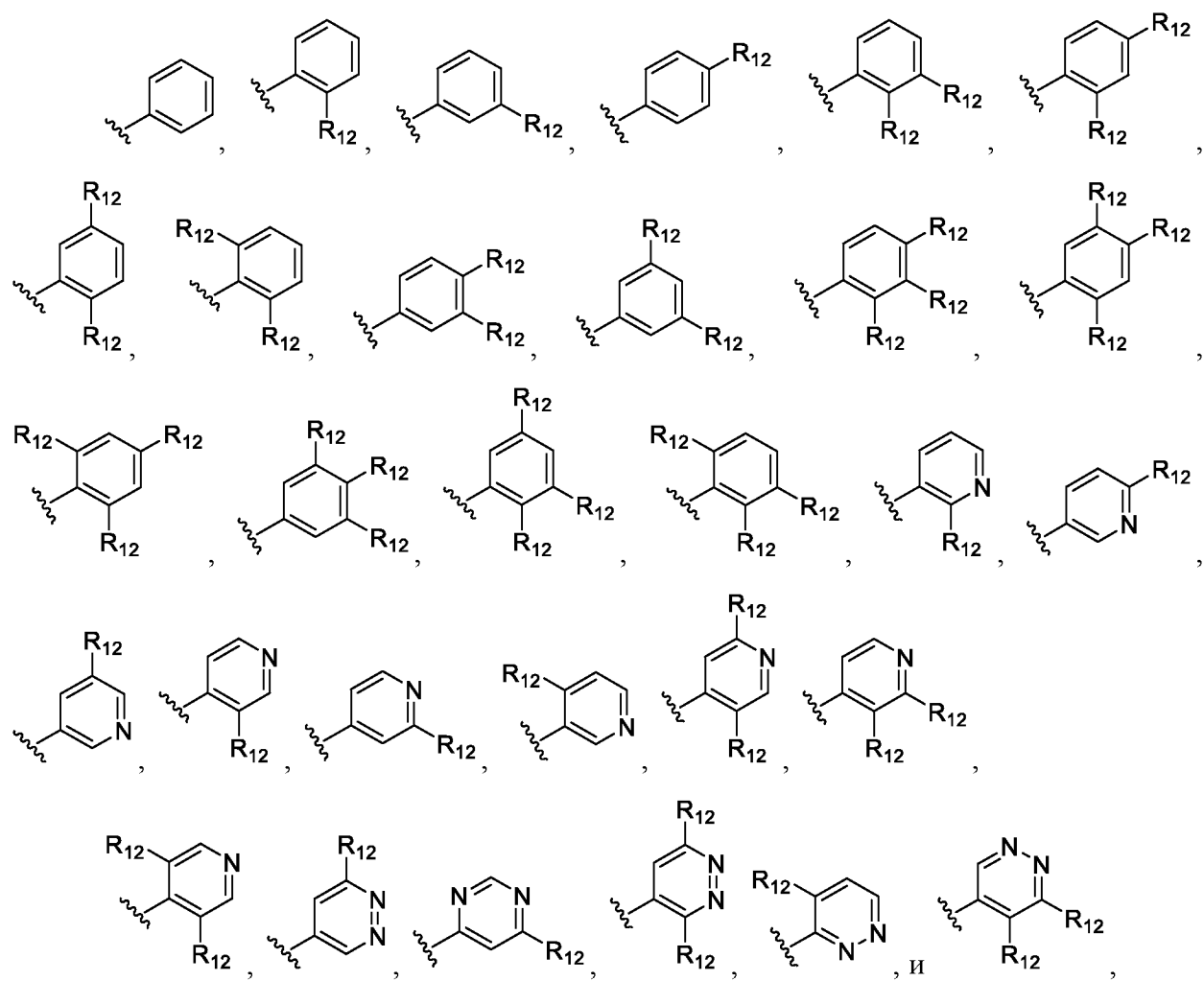
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 группами R<sub>12</sub>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 группами R<sub>12</sub>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой фенил и необязательно замещен 1-3 группами R<sub>12</sub>, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой фенил и необязательно замещен 1-3 группами R<sub>12</sub>, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, метиламиногруппы, диметиламиногруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-алкоксигруппы. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой фенил и необязательно замещен 1-3 группами R<sub>12</sub>, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкоксигруппы.

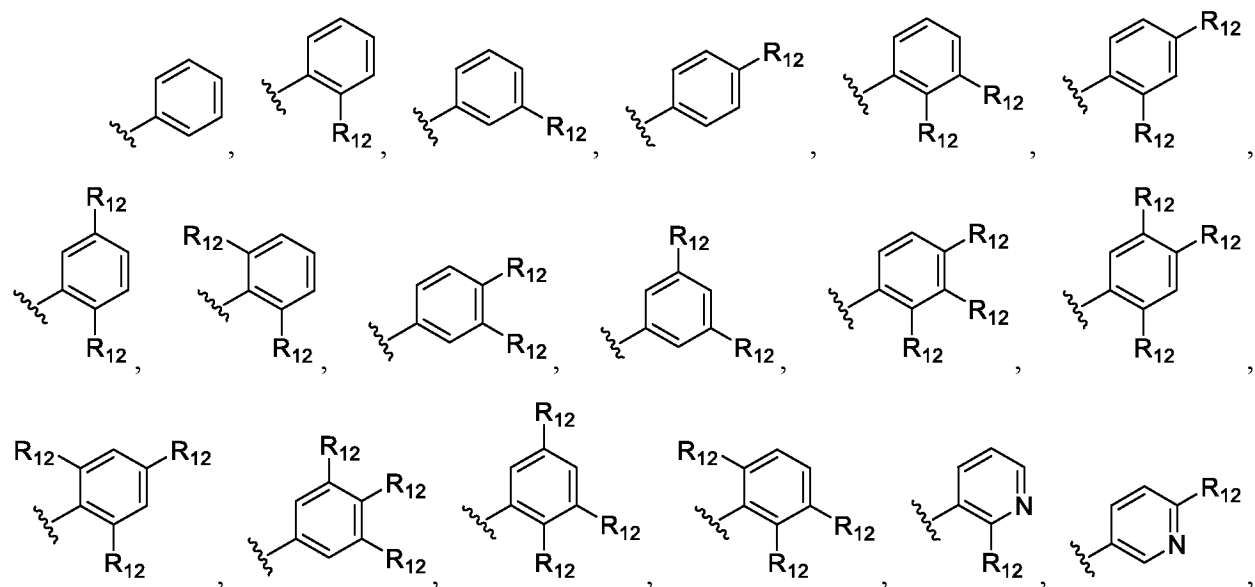
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой пиридил и необязательно замещен 1-3 группами R<sub>12</sub>, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой пиридил и необязательно замещен 1-3 группами R<sub>12</sub>, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, метиламиногруппы, диметиламиногруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-алкоксигруппы. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой пиридил и необязательно замещен 1-3 группами R<sub>12</sub>, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкоксигруппы.

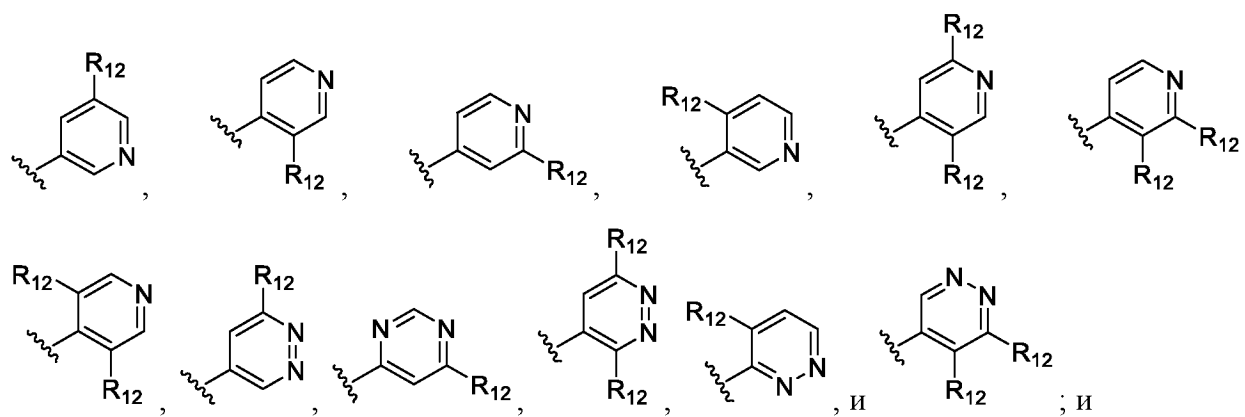
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:



где каждый  $R_{12}$  имеет указанное в настоящем тексте значение.

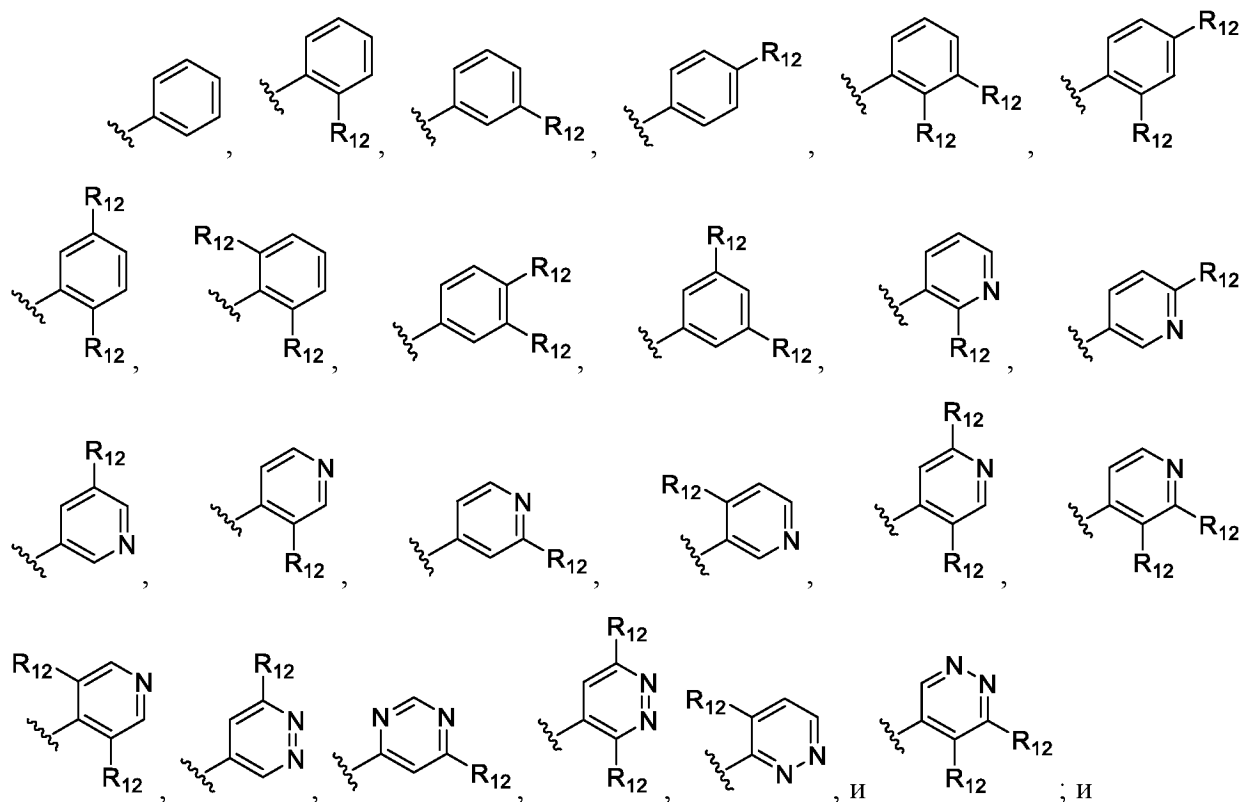
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:





каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы,  $C_1$ -алкиламино-группы, ди( $C_1$ -алкил)амино-группы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -алкокси-группы,  $C_1$ -галогеналкила,  $C_1$ -аминоалкила и  $OR_{14}$ , где  $R_{14}$  имеет указанное в настоящем тексте значение.

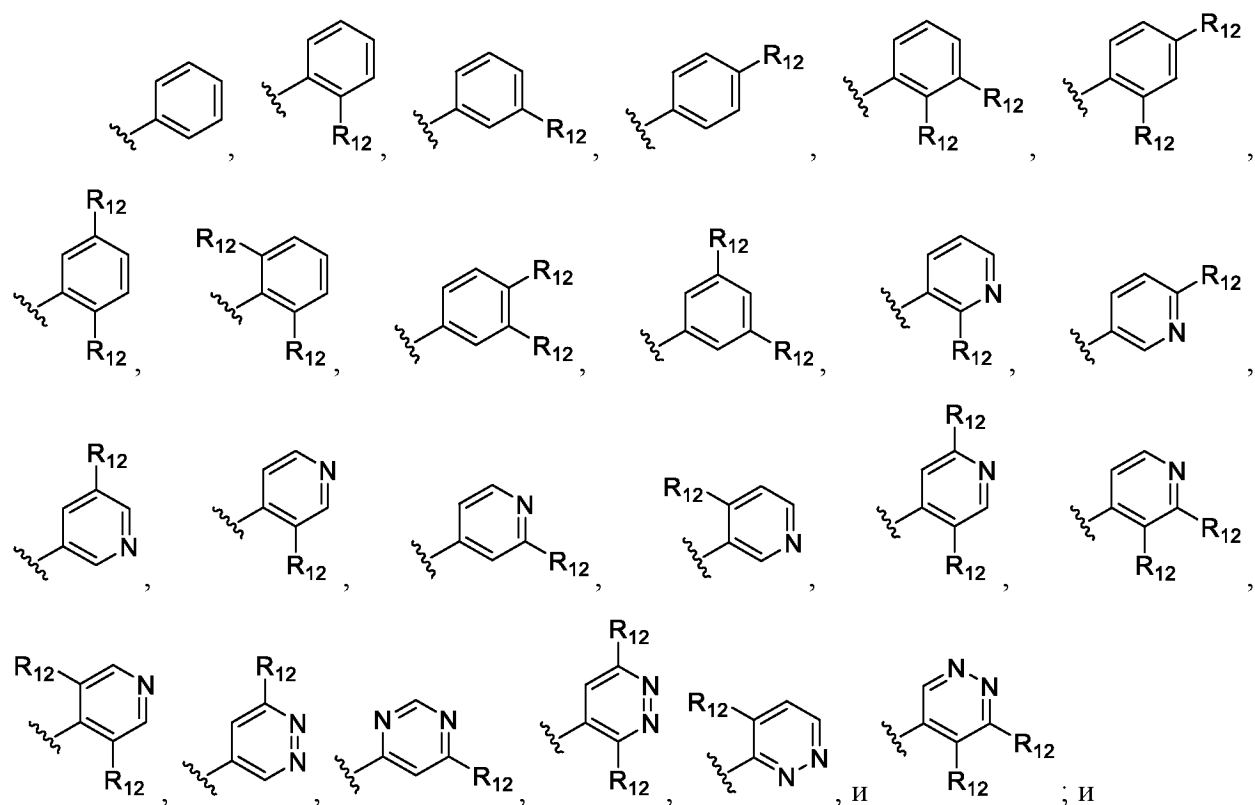
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы,  $C_1$ -алкиламино-группы, ди( $C_1$ -алкил)амино-группы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -алкокси-группы,  $C_1$ -галогеналкила и  $C_1$ -аминоалкила.

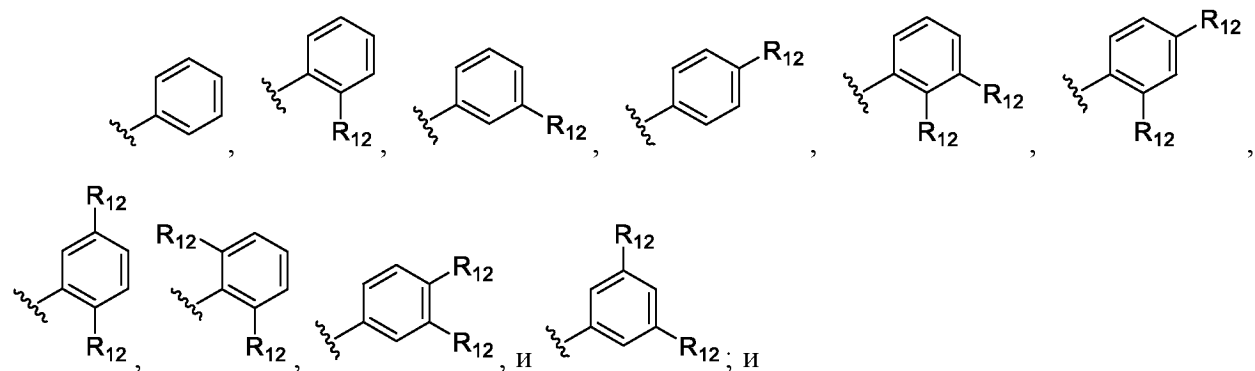
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:





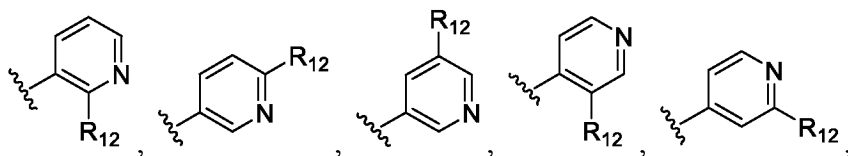
каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, метиламино-группы, диметиламино-группы, циано-группы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -галогеналкила и  $C_1$ -алкокси-группы.

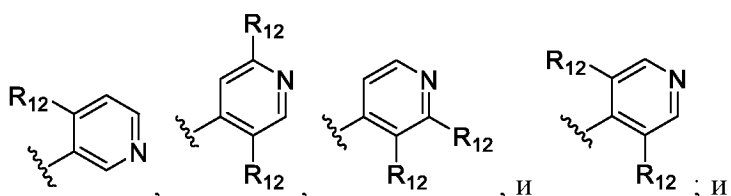
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, метиламино-группы, диметиламино-группы, циано-группы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -галогеналкила и  $C_1$ -алкокси-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:

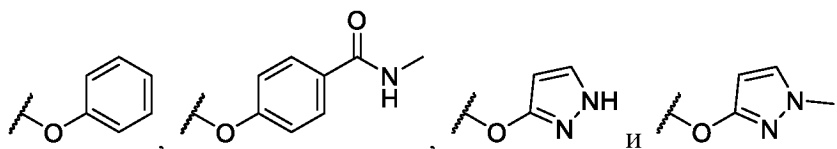




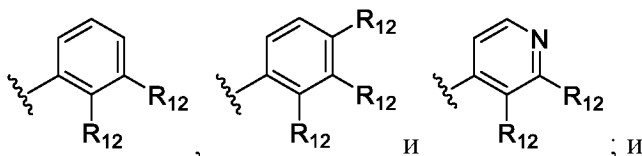
каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, метиламино-группы, диметиламино-группы, циано-группы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ алкокси-группы.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы,  $C_{1-4}$ алкиламино-группы, ди( $C_{1-4}$ алкил)амино-группы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ аминоалкила и  $OR_{14}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $OR_{14}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, метиламино-группы, диметиламино-группы, циано-группы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ алкокси-группы. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы и  $C_{1-4}$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CH_3$  и  $CF_3$ .

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,

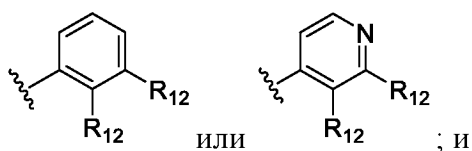


В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



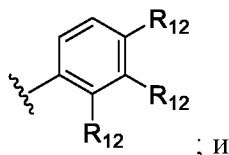
каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы,  $C_{1-4}$ алкиламино-группы, ди( $C_{1-4}$ алкил)амино-группы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ аминоалкила и  $OR_{14}$ , где  $R_{14}$  имеет указанное в настоящем тексте значение.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  представляет собой:



каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы и  $C_{1-4}$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CH_3$  и  $CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  представляет собой Cl.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_1$  представляет собой:



каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы и  $C_{1-4}$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CH_3$  и  $CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_{12}$  независимо представляет собой Cl или Br.

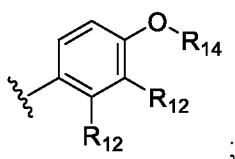
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкиламидо-группы, амино-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси-группы,  $C_{1-4}$ алкиламино-группы и  $C_{1-4}$ аминоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкиламидо-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы и  $C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{6-10}$ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, циано-группы и  $C_{1-4}$ алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II  $R_{14}$  независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкиламидо-группы, амино-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси-группы,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси-группы,

C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> независимо представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой фенил, замещенный C<sub>1</sub>-алкиламидо-группой. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой фенил, замещенный -C(O)NHMe. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой пиразолил, замещенный C<sub>1</sub>-алкилом. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой пиразолил, замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой N-метилпиразолил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>14</sub> представляет собой пиразолил.

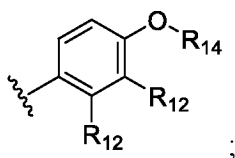
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой:



каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; и R<sub>14</sub> представляет собой фенил

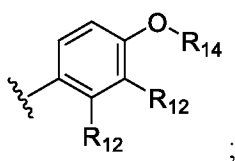
или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой:



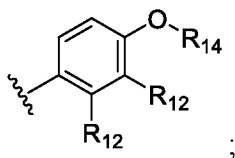
каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой:



каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из фенила или пиразолила, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

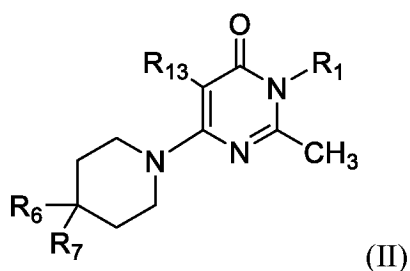
В некоторых вариантах какой-либо из формул I, Ia-Ic и II R<sub>1</sub> представляет собой:



каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из фенила, фенила, замещенного C<sub>1</sub>-алкиламидо-группой, пиразолила и пиразолила, замещенного C<sub>1</sub>-алкилом. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из фенила, MeNHC(O)-фенила, пиразолила и N-метилпиразолила. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>12</sub> представляет собой Cl; и R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из

фенила, MeNHC(O)-фенила, пиразолила и N-метилпиразолила.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой II:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>;

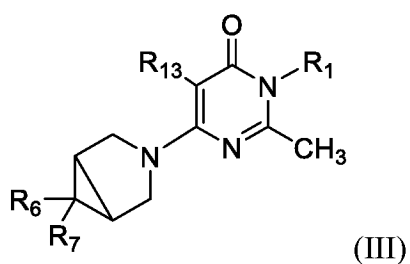
R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из амино-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, циано-группы, амидо-группы, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкокси-группы;

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-циклоалкила;  
и

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой III:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,

группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>;

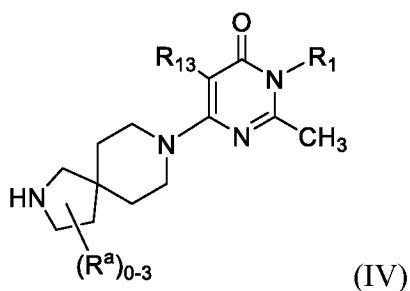
R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из амино-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, циано-группы, амидо-группы, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>3</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкокси-группы;

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-циклоалкила;  
и

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулой IV:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>;

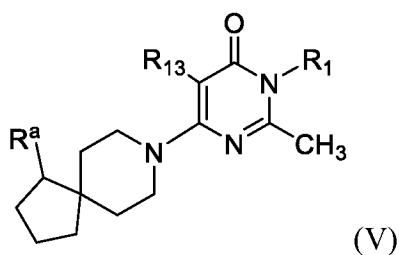
R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-циклоалкила;

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила; и

каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и

C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой V:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами R<sub>12</sub>;

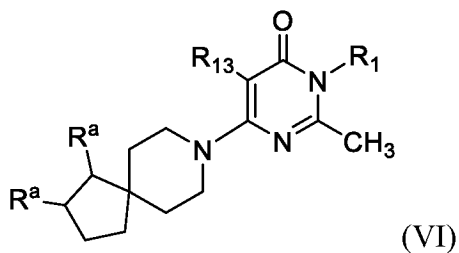
каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-8-циклоалкила;

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила; и

R<sup>a</sup> выбран из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-алкокси-группы.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой VI:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и

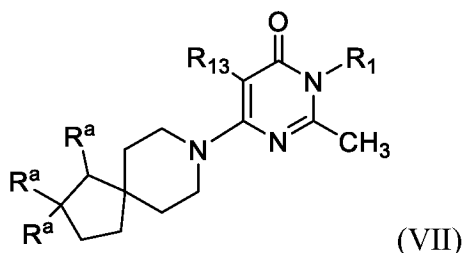
R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-8-циклоалкила;

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила; и



каждый  $R^a$  независимо выбран из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы,  $C_{1-4}$ -алкила и  $C_{1-4}$ -алкокси-группы.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой VII:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

$R_1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами  $R_{12}$ ;

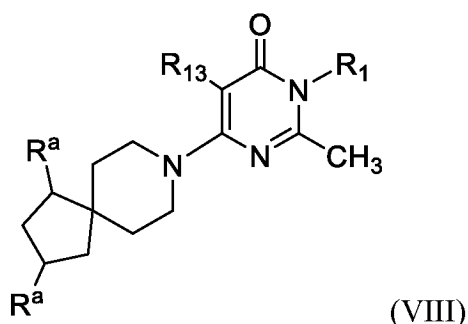
каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси-группы,  $C_{1-4}$ -галогеналкила и  $OR_{14}$ ; и

$R_{13}$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{1-6}$ -гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ -дигидроксиалкила и  $C_{3-8}$ -циклоалкила;

$R_{14}$  представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ -алкиламидо-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы и  $C_{1-4}$ -алкила; и

каждый  $R^a$  независимо выбран из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы,  $C_{1-4}$ -алкила и  $C_{1-4}$ -алкокси-группы.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой VIII:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

$R_1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами  $R_{12}$ ;

каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси-группы,  $C_{1-4}$ -галогеналкила и  $OR_{14}$ ; и

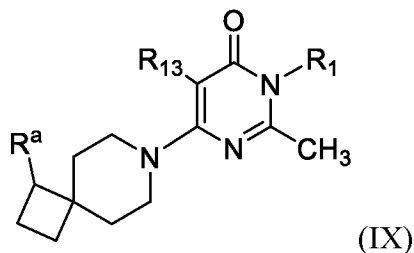
$R_{13}$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы,  $C_{1-6}$ -

алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>дигидроксиалкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкиламидо-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы и C<sub>1-4</sub>алкила; и

каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкокси-группы.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой IX:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами R<sub>12</sub>;

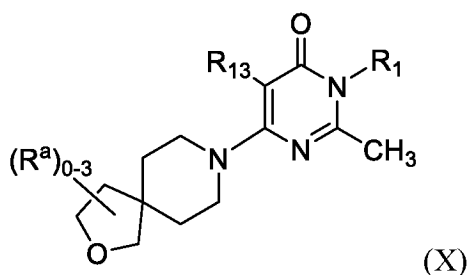
каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub>дигидроксиалкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкиламидо-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы и C<sub>1-4</sub>алкила; и

R<sup>a</sup> выбран из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, трифторметила, трифторметокси-группы, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкокси-группы.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой X:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-

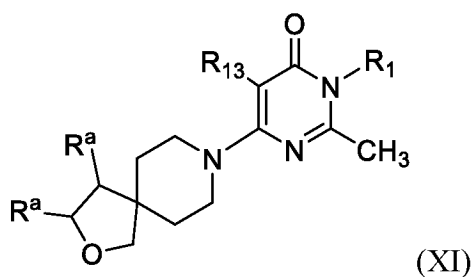
группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-8циклоалкила;

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пирозолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила; и

каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой XI:



или его солью, сложным эфиром или пролекарством, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 0 - 3 группами R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>; и

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила и C<sub>3</sub>-8циклоалкила;

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или пирозолил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила; и

каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидрокси-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> могут иметь значения, указанные выше в одном или больше выбранных вариантах осуществления.

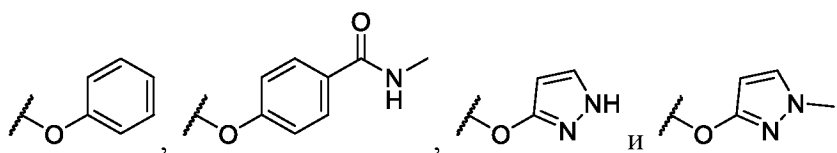
В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-

гидроксиалкила, С<sub>1-6</sub>-дигидроксиалкила и С<sub>3-8</sub>-циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, С<sub>1-6</sub>-алкила и С<sub>1-6</sub>-галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, С<sub>1-4</sub>-алкила и С<sub>1-4</sub>-галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, Cl, Br, метила и CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой атом водорода. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> is Br. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>13</sub> представляет собой CF<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 1 – 3 группами R<sub>12</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 2 или 3 группами R<sub>12</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой фенил, замещенный 2 или 3 группами R<sub>12</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой фенил, замещенный 2 группами R<sub>12</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой фенил, замещенный 3 группами R<sub>12</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой пиридил, замещенный 2 группами R<sub>12</sub>.

В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, С<sub>1-4</sub>-алкила, С<sub>1-4</sub>-алкокси-группы, С<sub>1-4</sub>-галогеналкила и OR<sub>14</sub>. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, amino-группы, метиламино-группы, диметиламино-группы, циано-группы, С<sub>1-4</sub>-алкила, С<sub>1-4</sub>-галогеналкила и С<sub>1-4</sub>-алкокси-группы. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, С<sub>1-4</sub>-алкила, С<sub>1-4</sub>-алкокси-группы и С<sub>1-4</sub>-галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>.

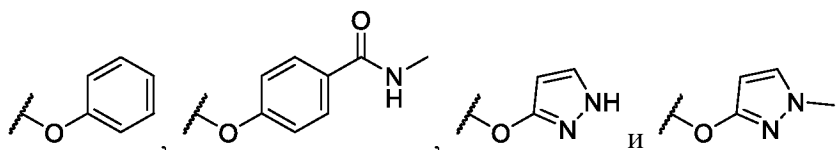
В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>,



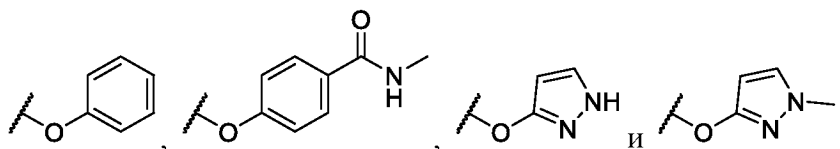
В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI R<sub>1</sub> представляет собой фенил, замещенный 2 группами R<sub>12</sub>; и каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой

фенил, замещенный 2 группами  $R_{12}$ ; и каждый  $R_{12}$  представляет собой Cl.

В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный 3 группами  $R_{12}$ ; и каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,



В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный 3 группами  $R_{12}$ ; первая и вторая группа  $R_{12}$  каждая представляет собой Cl; и третья группа  $R_{12}$  представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный 3 группами  $R_{12}$ ; первая и вторая группа  $R_{12}$  каждая представляет собой Cl; и третья группа  $R_{12}$  выбрана из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах какой-либо из формул II-XI  $R_{14}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкиламидо-группы, галогена, гидроксо-группы, циано-группы и  $C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой фенил, замещенный  $C_{1-4}$ алкиламидо-группой. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой фенил, замещенный группой  $-C(O)NHMe$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкиламидо-группы, галогена, гидроксо-группы, циано-группы и  $C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой пиразолил, замещенный  $C_{1-4}$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой пиразолил, замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой N-метилпиразолил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{14}$  представляет собой пиразолил.

В некоторых вариантах формулы II или III  $R_6$  представляет собой amino-группу или  $C_{1-4}$ аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой amino-группу или аминометил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой amino-группу. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой аминометил.

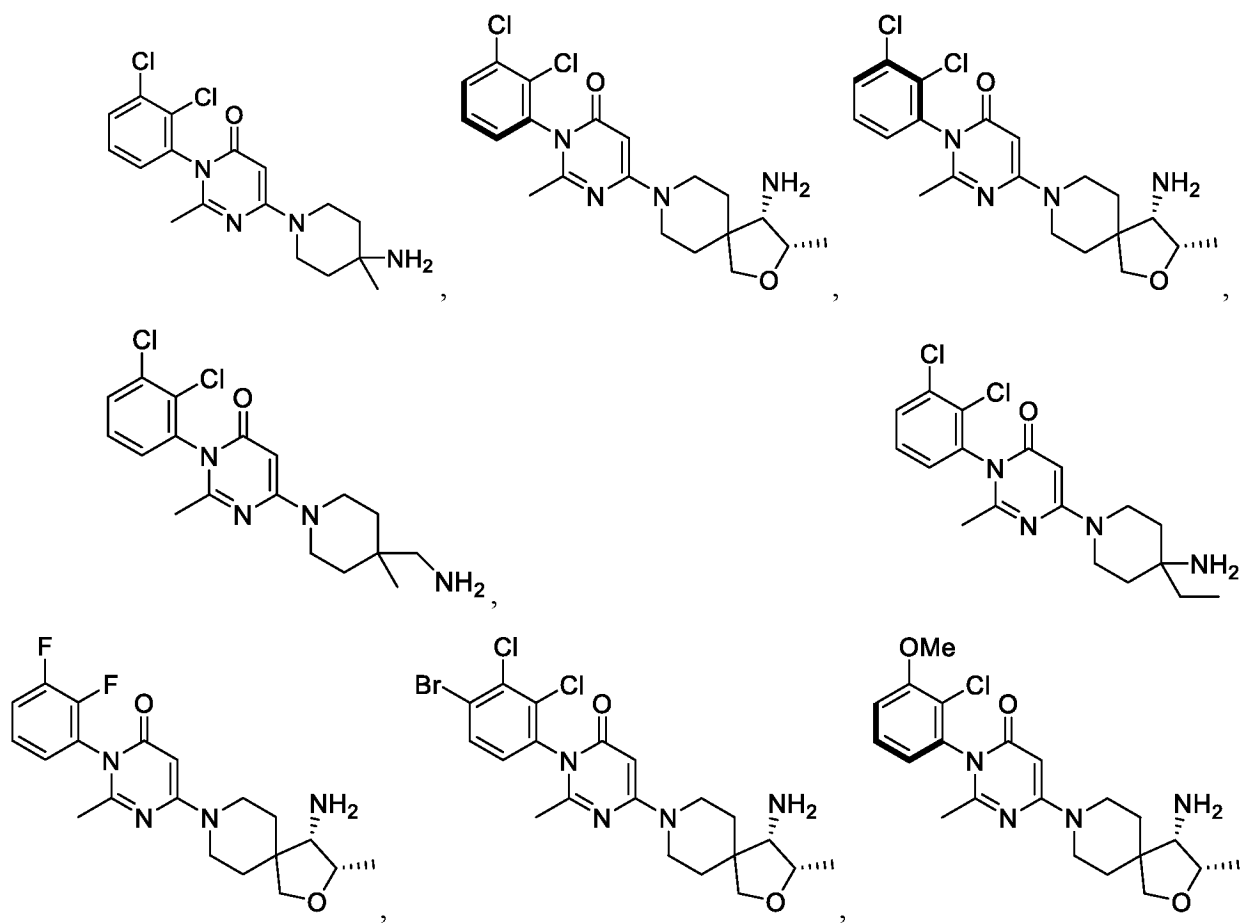
В некоторых вариантах формулы II или III  $R_7$  представляет собой гидроксо-группу,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_7$  представляет

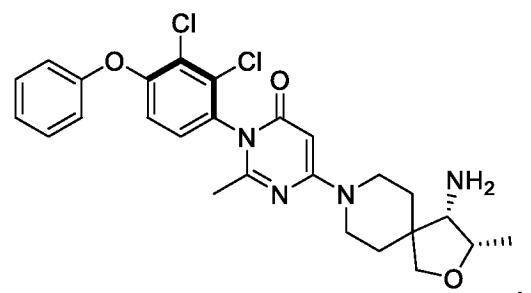
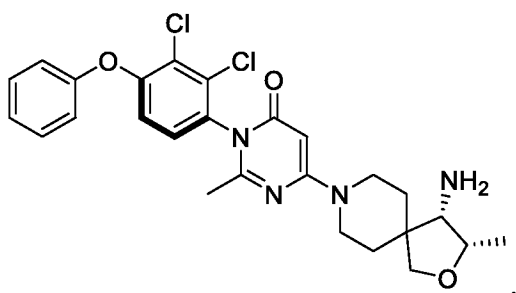
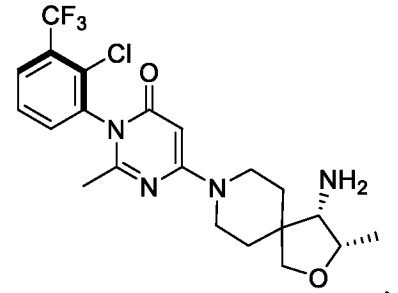
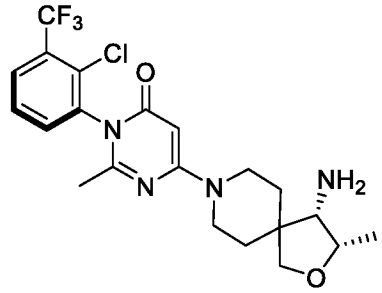
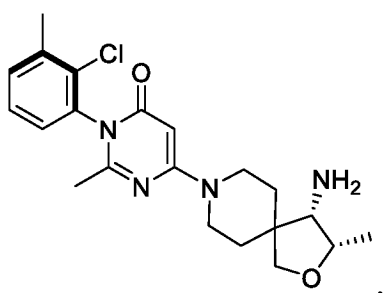
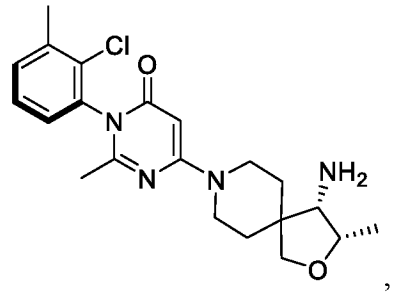
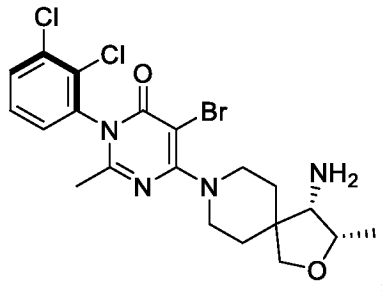
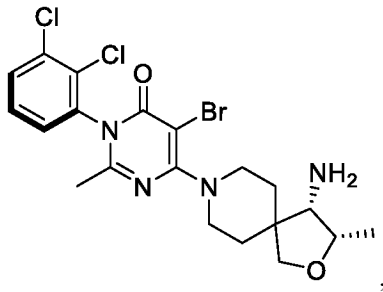
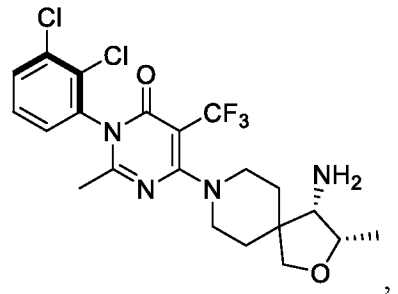
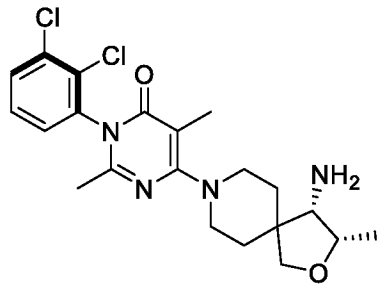
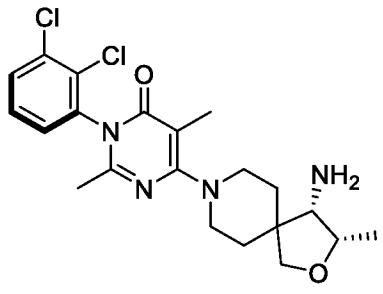
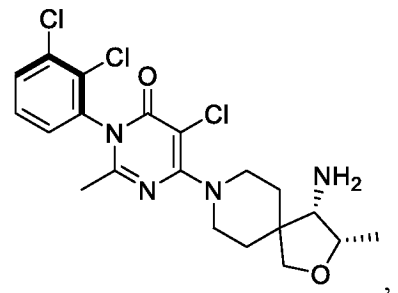
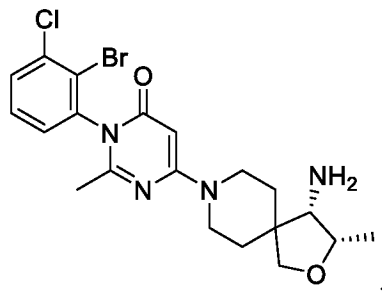
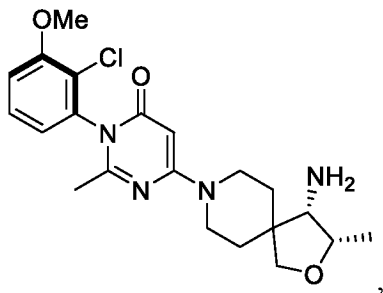
собой C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>7</sub> представляет собой этил.

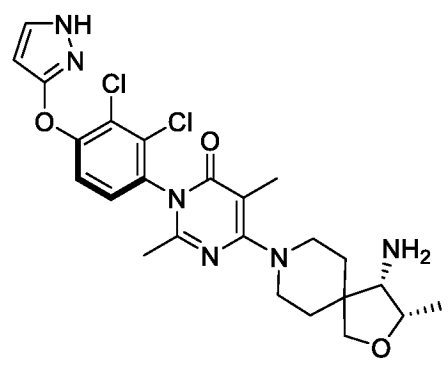
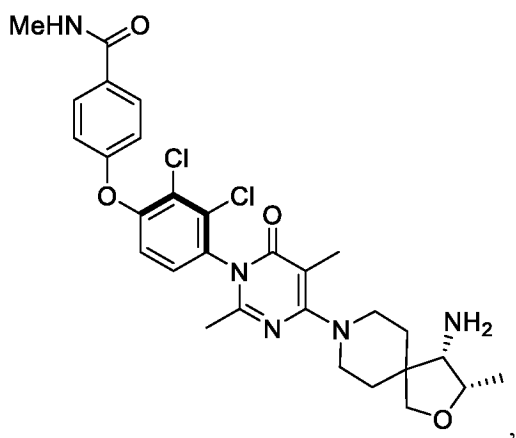
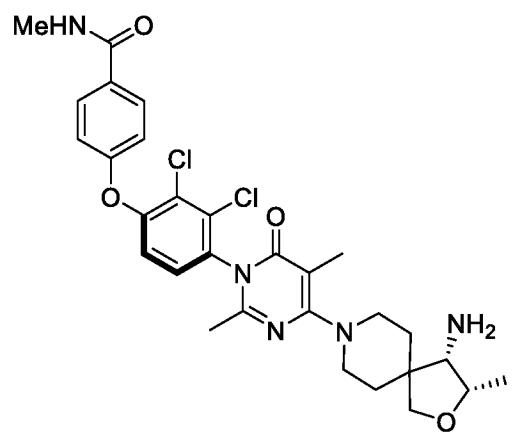
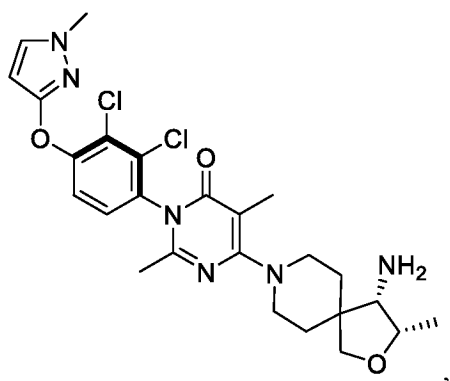
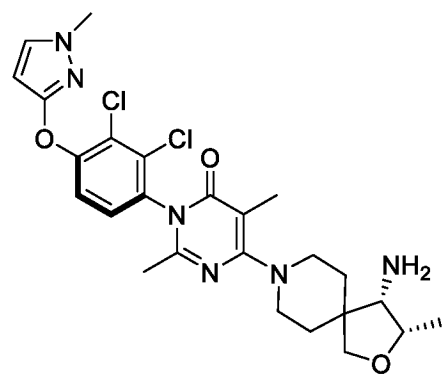
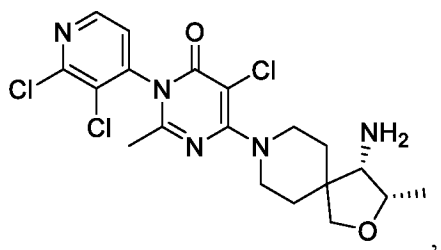
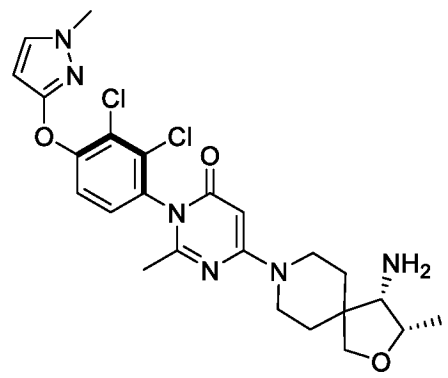
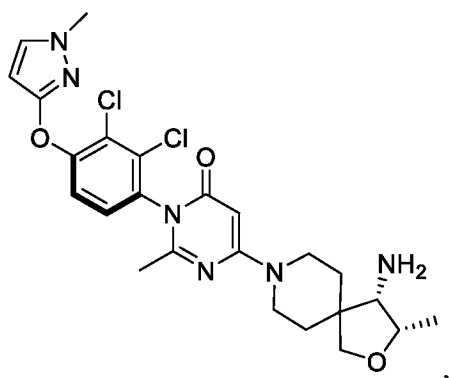
В некоторых вариантах формулы II или III R<sub>6</sub> представляет собой амино-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой амино-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой амино-группу; и R<sub>7</sub> представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой аминметил; и R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>6</sub> представляет собой аминметил; и R<sub>7</sub> представляет собой метил.

В некоторых вариантах какой-либо из формул IV-XI каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси-группы и C<sub>1-4</sub>галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой амино-группу или C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой амино-группу или метил.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:











Хотя соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде чистого вещества, можно также вводить их в составе фармацевтических препаратов. Соответственно, в настоящем изобретении описаны фармацевтические препараты, которые содержат одно или несколько соединений по настоящему изобретению, или одну или более их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, пролекарств, амидов или сольватов, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно одним или более другими терапевтическими ингредиентами. Носитель (носители) должны быть “приемлемыми” в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не приносить вреда пациенту. Подходящая форма препарата зависит от выбранного пути введения. могут быть использованы любые из хорошо известных методик, носителей и вспомогательных веществ, если они подходят для данной цели в свете существующего уровня техники. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать любым известным в данной области способом, например посредством обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, измельчения, эмульгирования, инкапсулирования или прессования.

Препараты по настоящему изобретению включают формы, подходящие для перорального, парентерального (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутрисуставное и интрамедуллярное), интраперитонеальное, трансмукозальное, чрескожное, ректальное и местное (включая кожное, буккальное, сублингвальное и внутриглазное) введение, хотя наиболее подходящий путь введения может зависеть, например, от состояния и конкретного заболевания пациента. Препараты удобно выпускать в виде единичных дозированных форм, и их можно готовить любым из способов, хорошо известных в области фармакологии. В типичном случае эти способы включают стадию объединения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, пролекарства или сольвата (“действующее вещество”) с носителем, который содержит один или больше вспомогательных ингредиентов. В целом, препараты готовят путем тщательного и гомогенного объединения действующего вещества с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими типами носителей, и затем, при необходимости, придания продукту желаемой формы готового препарата.

Препараты соединений по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут выпускаться в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит predetermined количество действующего вещества; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной среде или в неводной среде; или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде и

вода-в-масле. Действующее вещество может также входить в состав болюса, сладкой каши или пасты.

Фармацевтические препараты, которые могут применяться перорально, включают таблетки, капсулы вставного типа, изготовленные из желатина, а также мягкие запаянные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки можно изготавливать методом прессования или литья, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготавливать прессованием на соответствующей машине действующего вещества в свободно сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Литые таблетки можно изготавливать посредством литья на соответствующем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненной инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно можно покрывать покрытием, и они могут представлять собой препарат с замедленным или контролируемым высвобождением действующего вещества. Все препараты для перорального введения должны выпускаться в дозировках, подходящих для такого введения. Капсулы вставного типа могут содержать действующие вещества в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмал, и/или лубрикантами, таким как тальк или стеарат магния, и, необязательно, со стабилизаторами. В мягких капсулах действующие вещества могут быть растворены или диспергированы в подходящих жидких средах, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. На ядра драже наносят соответствующие покрытия. Для этой цели можно применять концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лакообразные растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Можно добавлять красители или пигменты в таблетки или в покрытие драже для идентификации или характеристики различных комбинаций дозировок активных соединений.

Соединения можно вводить в состав препаратов для парентерального введения посредством инъекции, например посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Препараты для инъекций могут выпускаться в единичных дозированных формах, например в ампулах или контейнерах, содержащих несколько доз, с добавлением консерванта. Композиции могут иметь такие формы как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Препараты

могут выпускаться в виде единичных доз или в контейнерах, содержащих несколько доз, например в запаянных ампулах и сосудах, и их можно хранить в порошкообразном виде или в виде лиофилизованного порошка, который требует только добавления стерильного жидкого носителя, например солевого раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии для незамедлительного введения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

Препараты для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы действующих веществ, которые могут содержать антиоксиданты, буферные соединения, бактериостатические компоненты и растворенные вещества, которые делают препарат изотоничным крови предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Суспензия может также необязательно содержать подходящие стабилизаторы или агенты, повышающие растворимость соединений по настоящему изобретению, чтобы иметь возможность использования высококонцентрированных растворов.

Помимо описанных выше препаратов, соединения по настоящему изобретению можно также вводить в состав препаратов-депо. Такие препараты длительного действия можно вводить путем имплантирования (например, подкожного или внутримышечного) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения по настоящему изобретению можно вводить в состав препарата с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или с ионообменными смолами, или в виде слаборастворимых производных, например в виде слаборастворимой соли.

Для буккального или сублингвально введения композиции можно применять в форме таблеток, пастилок или гелей, приготавливаемых стандартным образом. Такие композиции могут содержать действующее вещество в ароматизированной основе, такой как сахароза, смола акации или трагакантовая камедь.

Соединения по настоящему изобретению можно также вводить в состав ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающиеся микроклизмы, например содержащие распространенные основы для суппозиториев, такие как масло

какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Некоторые соединения по настоящему изобретению можно применять местно, то есть путем несистемного введения. Это включает нанесение соединений по настоящему изобретению наружно на эпидермис или в ротовую полость, а также капельное введение такого соединения в ухо, глаз и нос, так что соединение практически не контактирует с кровотоком. В отличие от таких методов, системное введение означает пероральное, внутривенное, интраперитонеальное и внутримышечное введение.

Препараты, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в сайт воспаления, такие как гели, жидкие мази, лосьоны, кремы, мази или пасты, а также капли для введения в глаза, уши или нос. Действующее вещество в препарате для местного применения может составлять, например, от 0,001% до 10% препарата (по весу). В некоторых вариантах осуществления действующее вещество может составлять до 10% веса препарата. В других вариантах осуществления оно может составлять менее 5% веса препарата. В некоторых вариантах осуществления действующее вещество может составлять от 2 до 5% веса препарата. В других вариантах осуществления оно может составлять от 0,1 до 1% веса препарата.

При введении посредством ингаляции соединения могут вводиться с помощью инсуффлятора, небулайзера, находящихся под давлением упаковок или другими известными способами доставки аэрозольного спрея. Упаковки под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единицы дозировки можно отмерять с помощью клапана, выдающего нужное количество. В альтернативном варианте для введения посредством ингаляции или инсуффляции соединения по настоящему изобретению можно вводить в состав сухих порошковых композиций, например порошкообразной смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошкообразную композицию можно выпускать в виде дозированных форм для однократного применения, например в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Предпочтительными единичными дозированными формами являются препараты, содержащие эффективную дозу действующего вещества, определение которой дано в настоящем тексте, или ее определенную часть.

Следует понимать, что помимо особо перечисленных выше ингредиентов описанные выше препараты могут включать другие агенты, общепринятые в данной

области и соответствующие выбранному типу препарата, например препараты для перорального введения могут содержать вкусоароматические добавки.

Соединение можно вводить перорально или посредством инъекции в дозировке от 0,1 до 500 мг/кг в сутки. Дозировка для взрослого человека обычно составляет от 5 мг до 2 г в сутки. Таблетки или другие готовые формы, выпускаемые в дискретных единицах, обычно содержат такое количество одного или нескольких соединений, которое эффективно в этой дозировке или при применении нескольких таких дискретных единиц, например это могут быть формы, содержащие от 5 мг до 500 мг, обычно примерно от 10 мг до 200 мг.

Количество активного агента, которое можно комбинировать с веществами-носителями для получения готовой формы единичной дозировки, варьируется в зависимости от получающего лечение пациента и выбранного пути введения.

#### Способы

Настоящее изобретение касается также способа ингибирования по меньшей мере одной RTPN11 функции, включающего стадию контакта RTPN11 с соединением по настоящему изобретению. Можно отслеживать фенотип клеток, пролиферацию клеток, активность RTPN11, изменение биохимического результата, генерируемого активной RTPN11, экспрессирование RTPN11 или связывание RTPN11 с естественным партнером связывания. Такие способы могут представлять собой способы лечения заболевания, биологические тесты, клеточные тесты, биохимические тесты и т.п.

В настоящем изобретении описан также способ лечения RTPN11-опосредуемого заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его соли или таутомера, пациенту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака груди, рака кишечника, лейкоза или меланомы.

В настоящем изобретении описан также способ лечения RTP-опосредуемого заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его соли или таутомера, пациенту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из синдрома Нунан и синдрома Леопард.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака груди, рака кишечника,

лейкоза или меланомы.

В настоящем изобретении описано также соединение по настоящему изобретению для использования в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении описано также соединение по настоящему изобретению для использования в качестве лекарственного средства для лечения РТPN11-опосредуемого заболевания.

В настоящем изобретении описано также соединение по настоящему изобретению для использования в качестве лекарственного средства для лечения РТР-опосредуемого заболевания.

В настоящем изобретении описано также применение соединения по настоящему изобретению в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении описано также применение соединения по настоящему изобретению в качестве лекарственного средства для лечения РТPN11-опосредуемого заболевания.

В настоящем изобретении описано также соединение по настоящему изобретению для использования в производстве лекарственного средства для лечения РТPN11-опосредуемого заболевания.

В настоящем изобретении описано также применение соединения по настоящему изобретению для лечения РТPN11-опосредуемого заболевания.

В настоящем изобретении описано также применение соединения по настоящему изобретению для лечения РТР-опосредуемого заболевания.

В настоящем изобретении описан также способ ингибирования РТPN11, включающий контакт РТPN11 с соединением по настоящему изобретению, или его солью или таутомером.

В настоящем изобретении описан также способ ингибирования РТР, включающий контакт РТР с соединением по настоящему изобретению, или его солью или таутомером.

В настоящем изобретении описан также способ достижения эффекта у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его соли или таутомера, где эффект представляет собой коррекцию нарушений когнитивных функций.

В некоторых вариантах осуществления РТPN11-опосредуемое заболевание выбрано из синдрома Нунан и синдрома Леопард.

В некоторых вариантах осуществления РТPN11-опосредуемое заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления РТPN11-опосредуемое заболевание

выбрано из рака груди, рака кишечника, лейкоза или меланомы.

В настоящем изобретении описан также способ модулирования у субъекта RTPN11-опосредуемой функции, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

#### Введение и комбинированная терапия

Соединения можно вводить различными путями, например, перорально, местно или инъекционно. Точное количество соединения, которое необходимо ввести пациенту, может определить лечащий врач. Подходящий уровень дозировки для каждого конкретного пациента зависит от различных факторов, включая активность применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, диета, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинация с другими лекарственными средствами, вид подвергающегося лечению заболевания и степень тяжести показаний или патологического состояния, подвергающегося лечению. Кроме того, путь введения может варьироваться в зависимости от патологического состояния и степени его тяжести.

В некоторых случаях может быть целесообразно введение по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, таутомера или пролекарства) в комбинации с другим терапевтическим агентом. Исключительно в качестве примера, если одним из побочных эффектов у пациента при приеме одного из соединений по настоящему изобретению является гипертензия, то может оказаться целесообразно вводить антигипертензивный агент в комбинации с изначальным терапевтическим агентом. Или, исключительно в качестве примера, терапевтическую эффективность одного из соединений по настоящему изобретению можно повысить путем введения адьюванта (сам по себе адьювант может обеспечивать лишь минимальный терапевтический эффект, но в комбинации с другим терапевтическим агентом суммарный терапевтический эффект для пациента усиливается). Или, исключительно в качестве примера, положительный эффект для пациента можно усилить путем введения одного из соединений по настоящему изобретению совместно с другим терапевтическим агентом (что включает также терапевтический режим), который также оказывает терапевтический эффект. Исключительно в качестве примера, при лечении диабета, включающем введение одного из соединений по настоящему изобретению, усиления терапевтического эффекта можно также достичь путем введения пациенту другого терапевтического агента против диабета. В любом случае, вне зависимости от подвергающегося лечению заболевания, нарушения или патологического состояния, итоговый эффект для пациента может быть либо простой суммой двух терапевтических агентов, либо может достигаться синергетический эффект.



В частности, неограничивающие примеры возможной комбинированной терапии включают применение некоторых соединений по настоящему изобретению в комбинации с противораковыми (химиотерапевтическими) лекарственными средствами. Классы противораковых лекарственных средств включают (но не ограничиваются только ими): алкилирующие агенты, антиметаболиты, антимитотические средства, ингибиторы иммунных контрольных точек, алкалоиды растений и терпеноиды, ингибиторы топоизомеразы, цитотоксичные антибиотики, ингибиторы ароматазы, ингибиторы ангиогенеза, антистероиды и антиандрогены, ингибиторы mTOR, ингибиторы тирозинкиназ и другие.

Для применения против рака и новообразований ингибитор PTPN11 (SHP2) оптимально использовать совместно с одним или более из следующих неограничивающих примеров противораковых средств:

(1) алкилирующие агенты, включая (но не ограничиваясь только ими) кармустин, хлорамбуцил (LEUKERAN), цисплатин (PLATIN), карбоплатин (PARAPLATIN), оксалиплатин (ELOXATIN), стрептозоцин (ZANOSAR), бусульфан (MYLERAN), дакарбазин, ифосфамид, ломустин (CCNU), мелфалан (ALKERAN), прокарбазин (MATULAN), темозоломид (TEMODAR), тиотепа и циклофосфамид (ENDOXAN);

(2) антиметаболиты, включая (но не ограничиваясь только ими) кладрибин (LEUSTATIN), меркаптопурин (PURINETHOL), тиогуанин, пентостатин (NIPENT), цитозин арабинозид (цитарабин, ARA-C), гемцитабин (GEMZAR), фторурацил (5-FU, CARAC), капецитабин (XELODA), лейковорин (FUSILEV), метотрексат (RHEUMATREX), ралтитрексед;

(3) антимитотические средства, которые часто представляют собой алкалоиды растений и терпеноиды или их производные, включая (но не ограничиваясь только ими) таксаны, такие как доцетаксел (TAXITERE) и паклитаксел (ABRAXANE, TAXOL); алкалоиды барвинка, такие как винкристин (ONCOVIN), винбластин, виндезин и винорелбин (NAVELBINE);

(4) ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как анти-PD-1 или PD-L1 антитела пембролизумаб (KEYTRUDA), ниволумаб (OPDIVO), MEDI4736 и MPDL3280A; анти-CTLA-4 антитела ипилимумаб (YERVOY); и те, которые воздействуют на LAG3 (белок гена активации лимфоцитов 3), KIR (иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток), 4-1BB (представитель 9 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), TIM3 (Белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина) и OX40 (представитель 4 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли);

(5) ингибиторы топоизомеразы, включая (но не ограничиваясь только ими)

кампотecin (CTP), иринотекан (CAMPTOSAR), топотекан (HYCAMTIN), тенипозид (VUMON) и этопозид (EPOSIN);

(6) цитотоксические антибиотики, включая (но не ограничиваясь только ими) актиномицин D (дактиномицин, COSMEGEN), блеомицин (BLENOXANE), доксорубицин (ADRIAMYCIN), даунорубицин (CERUBIDINE), эпирубицин (ELLENCE), флударабин (FLUDARA), идарубицин, митомицин (MITOSOL), митоксантрон (NOVANTRONE), пликамицин;

(7) ингибиторы ароматазы, включая (но не ограничиваясь только ими) аминоглутетимид, анастрозол (ARIMIDEX), летрозол (FEMARA), ворозол (RIVIZOR), экземестан (AROMASIN);

(8) ингибиторы ангиогенеза, включая (но не ограничиваясь только ими) генистеин, сунитиниб (SUTENT) и бевацизумаб (AVASTIN);

(9) антистероиды и антиандрогены, такие как аминоглутетимид (CYTADREN), бикалутамид (CASODEX), ципротерон, флутамид (EULEXIN), нилутамид (NILANDRON);

(10) ингибиторы тирозинкиназ, включая (но не ограничиваясь только ими) иматиниб (GLEEVEC), эрлотиниб (TARCEVA), лапатиниб (TYKERB), сорацениб (NEXAVAR) и акситиниб (INLYTA);

(11) ингибиторы mTOR, такие как эверолимус, темсиролимус (TORISEL) и сиролимус;

(12) моноклональные антитела, такие как трастузумаб (HERCEPTIN) и ритуксимаб (RITUXAN);

(13) другие средства, такие как амсакрин; вакцина бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ); бусерелин (ETILAMIDE); хлорохин (ARALEN); клодронат, памидронат и другие бисфосфонаты; колхицин; деметоксивиридин; дихлорацетат; эстрамустин; филграстим (NEUPOGEN); флудрокортисон (FLORINEF); гoserелин (ZOLADEX); интерферон; лейковорин; левпролид (LUPRON); левамизол; лонидамин; месна; метформин; митотан (o,p'-DDD, LYSODREN); нокодазол; октреотид (SANDOSTATIN); перифозин; порфимер (особенно в комбинации с фото- и радиотерапией); сурамин; тамоксифен; титаноцен дихлорид; третиноин; анаболические стероиды, такие как флуоксиметсерон (HALOTESTIN); эстрогены, такие как эстрадиол, диэтилстилбестрол (ДЭС) и диенестрол; прогестины, такие как медроксипрогестерон ацетат (МПА) и мегестрол; и тестостерон.

В любом случае несколько терапевтических агентов (по меньшей мере один из которых представляет собой соединение по настоящему изобретению) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. Если введение осуществляется одновременно, то несколько терапевтических агентов могут быть включены в состав одной единой готовой

формы или могут находиться в составе разных форм (исключительно в качестве примера – либо в составе одной таблетки, либо в составе двух разных таблеток). Один из терапевтических агентов можно вводить в виде нескольких разделенных доз, или оба терапевтических агента можно вводить в виде нескольких разделенных доз. Если введение осуществляется неодновременно, то промежуток времени между введением разных доз может иметь любую длительность, в диапазоне от нескольких минут до четырех недель.

Таким образом, в другом аспекте в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны способы лечения RTPN11-опосредуемых нарушений у человека или животного, нуждающихся в таком лечении, включающие введение указанному субъекту такого количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно снижает степень тяжести или предотвращает появление этого нарушения у субъекта, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным известным агентом для лечения этого нарушения. В родственном аспекте в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны терапевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению в комбинации с одним или больше дополнительными агентами для лечения RTPN11-опосредуемых нарушений.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы применяются для лечения болезненного состояния, включающего введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное болезненное состояние представляет собой рак с резистентностью к средствам химиотерапии и/или ионизирующему излучению.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем изобретении способы применяются для лечения болезненного состояния, включающего введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное болезненное состояние представляет собой рак с резистентностью к средствам химиотерапии и/или ионизирующему излучению.

Соединения, композиции и способы, раскрытые в настоящем изобретении, могут быть полезны для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание с нарушением регуляции клеточной пролиферации, включая рак. Рак может быть гормонозависимым или гормонорезистентным, например рак груди. В некоторых вариантах осуществления рак

представляет собой солидную опухоль. В других вариантах осуществления рак представляет собой лимфому или лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой устойчивый к лекарственным препаратам фенотип рака, описанного в настоящем изобретении или известного в предшествующем уровне техники. Инвазию опухоли, рост опухоли, метастазы опухоли и ангиогенез также можно лечить с применением раскрытых в настоящем изобретении композиций и способов. Предраковые новообразования также можно лечить с применением раскрытых в настоящем изобретении композиций и способов.

Виды рака, которые можно лечить способами, раскрытыми в настоящем изобретении, включают рак кишечника, рак груди, рак яичника, рак легких и рак простаты; рак ротовой полости и глотки (губ, языка, рта, глотки, носоглотки), пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, кишечника, прямой кишки, печени и желчных протоков; поджелудочной железы, костей, соединительной ткани, кожи, шейки матки, матки, эндометрия, яичка, мочевого пузыря, почки и других мочевыводящих путей, включая печеночноклеточный рак; рак глаза, мозга, спинного мозга и других компонентов центральной и периферической нервной системы, а также ассоциированных с ними структур, таких как мягкие мозговые оболочки; и рак щитовидной и других эндокринных желез. Термин «рак» охватывает также виды рака, которые необязательно формируют солидные опухоли, включая болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому и злокачественные заболевания кроветворной системы, включая лейкозы (хронический лимфолейкоз (CLL), острую лимфоцитарную лейкемию (ALL), хронический миелолейкоз (CML), острую миелоцитарную лейкемию (AML)) и лимфомы, включая лимфоцитарную, гранулоцитарную и моноцитарную. Дополнительные типы рака, которые можно лечить с применением соединений и способов по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) аденосаркому, ангиосаркому, астроцитому, нейрому слухового нерва, анапластическую астроцитому, базальноклеточную карциному, бластоглиому, хондросаркому, хориокарциному, хордому, краниофарингиому, меланому кожи, цистаденокарциному, эндотелиосаркому, эмбриональный рак, эпендимому, саркому Юинга, эпителиому, фибросаркому, рак желудка, рак уrogenитального тракта, мультиформную глиобластому, рак головы и шеи, гемангиобластому, печеночно-клеточный рак, гепатому, саркому Капоши, крупноклеточный рак, лейомиосаркому, лейкозы, липосаркому, рак лимфатической системы, лимфомы, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, медуллярную карциному щитовидной железы, медуллобластому, менингиому, мезотелиому, миеломы, миксосаркому, нейробластому, нейрофибросаркому, олигодендроглиому,

остеобластическую саркому, эпителиальный рак яичников, папиллярный рак, папиллярную аденокарциному, параганглиому, рак паращитовидной железы, феохромоцитому, пинеалому, плазмацитому, ретинобластому, рабдомиосаркому, карциному сальной железы, семиному, рак кожи, меланому, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак, карциному потовых желез, синовиому, рак щитовидной железы, увеальную меланому и опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для предотвращения или уменьшения роста опухоли и метастазов опухоли.

Помимо лечения людей, некоторые соединения и препараты по настоящему изобретению могут также применяться для ветеринарного лечения животных-компаньонов, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т.п. Более предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

#### Способы получения

Хиральность молекул описывается посредством указания их конфигурации по системе Кана-Ингольда-Прелога, с использованием дескрипторов R и S в случае центральной хиральности и R<sub>a</sub> и S<sub>a</sub> в случае аксиальной хиральности. PAC, 1996, 68, 2193, Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996), doi:10.1351/pac199668122193; Preferred IUPAC Names Chapter 9, September, 2004. Cahn, C.K. Ingold and V. Prelog, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.5, 385-415, 511 (1966); V. Prelog and G. Helmchen, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 21, 567-583 (1982).

#### Схемы синтеза

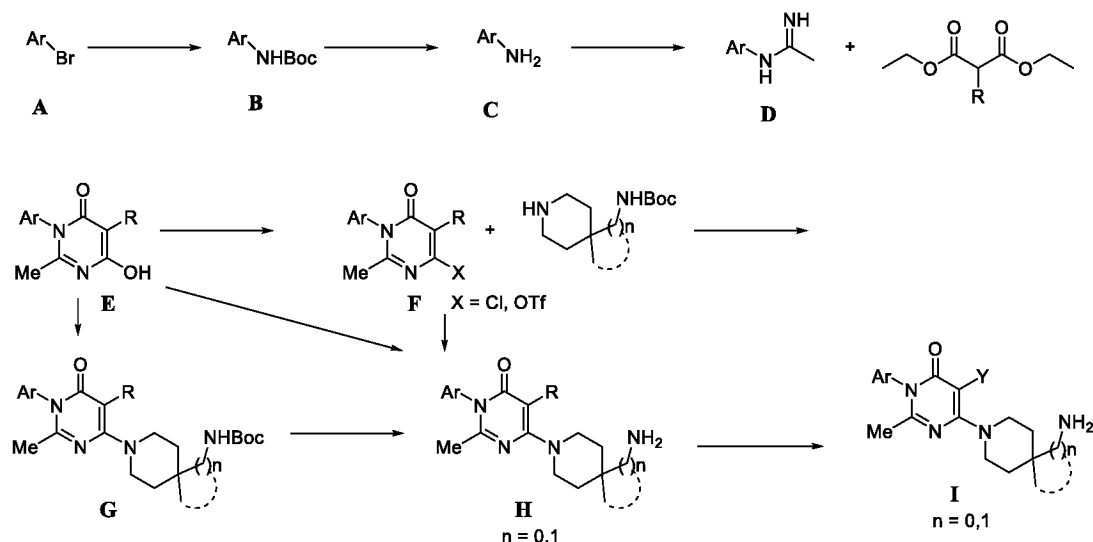
Для практической реализации настоящего изобретения можно использовать приведенные ниже схемы.

#### Общие синтетические методы получения соединений

Приведенную ниже схему можно использовать как общее руководство для получения соединений по настоящему изобретению.

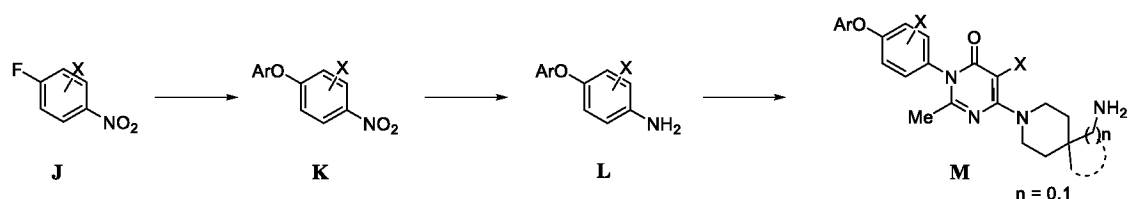
Список сокращений: Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> = трис(дибензилиденацетон)дипалладий; Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; HCl = хлороводород; ТФУК = трифторуксусная кислота; POCl<sub>3</sub> = оксихлорид фосфора (V); Tf<sub>2</sub>O = ангидрид трифторметансульфокислоты; DIEA = диизопропилэтиламин; ДХМ = дихлорметан; BOP = (бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат); DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; NBS = N-бромсукцинимид; и NCS = N-хлорсукцинимид.

## Схема I



Арил галогенид А можно превращать в соответствующий замещенный амин В, используя “Pd”-катализатор и лиганд, такие как Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> и Xantphos. С амина В снимают защиту, получая С, и затем получают соответствующий ацетимидамид D путем обработки амина С ацетонитрилом и кислотой, такой как HCl. Арил-замещенный-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-он E получают реакцией D с нужным малонатом, получая E. E можно превратить в соответствующий галогенид путем обработки таким реагентом как, например, POCl<sub>3</sub>, или в трифлат путем реакции с Tf<sub>2</sub>O и DIEA в ДХМ. Последующая S<sub>N</sub>Ar реакция дает защищенный амин G, который превращают в незащищенный амин H. F можно напрямую превратить в H по реакции S<sub>N</sub>Ar. Прямое превращение E в H можно провести с помощью таких реагентов как BOP и DBU. H можно дополнительно функционализировать в соответствующий бромид, хлорид или CF<sub>3</sub>-производное (I), применяя такие реагенты как NBS, NCS или бис(((трифторметил)сульфинил)окси)цинк в присутствии трет-бутилгидропероксида.

## Схема II



Фторнитробензольное производное J превращают в соответствующий простой эфир K, применяя спирт или фенол и основание, такое как гидрид натрия, в условиях реакции S<sub>N</sub>Ar. Полученное нитропроизводное можно восстановить до амина L, применяя такой восстановитель как SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. Соединение L далее превращают в целевое пиримидиноновое производное M как описано на Схеме I.

Следует понимать, что могут применяться другие пути синтеза для практической

реализации настоящего изобретения.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже примерами, которые могут быть синтезированы в форме свободных оснований или в форме солей, например, солей с ТФУК или HCl.

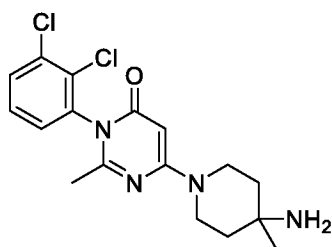
Примеры

Список сокращений

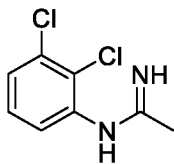
мг – миллиграмм; мл – миллилитр; мкл = микролитр; М = молярность; ммоль – миллимоль; ч = час; мин. = минута; Rt – комнатная температура; N<sub>2</sub> = азот; HCl = хлороводород; H<sub>2</sub>O = вода; MS = масс-спектрометрия; ES<sup>+</sup> = электроспрей с положительной ионизацией; <sup>1</sup>H-ЯМР = метод протонного ядерного магнитного резонанса; МГц = мегагерц; ДМСО-d<sub>6</sub> = дейтерированный диметилсульфоксид; Н = водород; rt = комнатная температура; °С = градусы Цельсия; Br<sub>2</sub> = бром; NaOH = гидроксид натрия; NaHSO<sub>3</sub> = бисульфит натрия; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат калия; NMP = N-метил-2-пирролидон; BOP = (бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино)фосфония гексафторфосфат); DBU = 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен; DIEA – диизопропилэтиламин; MW = микроволновое излучение; KF = фторид калия; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид; Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> – трис(добензилиденацетон)дипалладий; POCl<sub>3</sub> – оксихлорид фосфора (V); PE = петролейный эфир; EA = этилацетат; CDCl<sub>3</sub> = дейтерированный хлороформ; MeOH = метанол; D<sub>2</sub>O = дейтерированная вода; ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография; ДМСО = диметилсульфоксид; MeCN (или ACN) = ацетонитрил; NIS = N-иодсукцинимид; ДМФА = диметилформамид; K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = фосфат калия, трехосновный; Et<sub>2</sub>O = Диэтиловый эфир; EtOAc = Этилацетат; EtOH = этанол; NaOMe = метоксид натрия; NaOEt – этоксид натрия; NCS = N-хлорсукцинимид; TBDMS = TBS = трет-бутилдиметилсилил; ТФУК = трифторуксусная кислота; ДХМ = дихлорметан; Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Пример 1

6-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль



Стадия 1: N-(2,3-Дихлорфенил)ацетимидамид



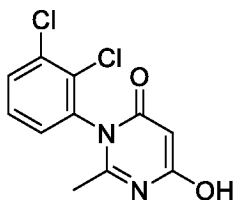
#### Метод А

В смесь 2,3-дихлоранилина (1,6 г, 10 ммоль) и MeCN (615 мг, 15,0 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) добавляли AlCl<sub>3</sub> (1,46 г, 1,10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем нагревали при 100°C в течение 18 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли смесь льда и воды (30 мл), и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Затем добавляли 2М раствор NaOH, доводя значение pH до 10, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого масла (950 мг, 47%). MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> вычислено: 202, найдено: 203 [M+H]<sup>+</sup>. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

#### Метод В

В реакторе для проведения реакций под давлением пропускали через MeCN (123 мл) газообразный HCl в течение 15 секунд при 0°C, получая насыщенный раствор. Добавляли 2,3-дихлоранилин (7,30 мл, 61,7 ммоль), при этом выпадал белый осадок. Реактор герметично закрывали, и смесь нагревали при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и собирали белый осадок фильтрованием под вакуумом. Твердый продукт промывали диэтиловым эфиром (20 мл × 3) и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (14,5 г, 98% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> вычислено: 202, найдено: 203 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2: 3-(2,3-Дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-он



#### Метод А

В раствор N-(2,3-дихлорфенил)ацетимида (950 мг, 4,68 ммоль) в 2-метоксиэтан-1-оле (10 мл) добавляли диэтилмалонат (2,99 г, 18,7 ммоль) и NaOMe в MeOH (4М, 4,7 мл, 18 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл) и



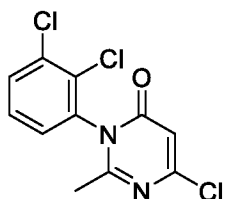
экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой подкисляли до pH~2 добавлением HCl (6M, водн.) и отделяли твердый осадок фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение (1 г, 77%) в виде белого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 270, найдено: 271[M+H]<sup>+</sup>.

#### Метод В

В суспензию N-(2,3-дихлорфенил)ацетимидамида (30 г, 125 ммоль) в EtOH (125 мл) добавляли диэтилмалонат (38,2 мл, 250 ммоль) и NaOEt (20% в EtOH) (140 мл, 376 ммоль), и полученную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 120°C в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и удаляли летучие компоненты при пониженном давлении. Добавляли в остаток воду (30 мл), смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH~2 добавлением HCl (6M, водн.). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 1 час. Твердый осадок отделяли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром (20 мл x 2) и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (26,3 г, 77%) в виде коричневого твердого вещества (смесь энантиомеров). MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 270, найдено: 271 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 2 может существовать в виде смеси 3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она

Стадия 3: 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он

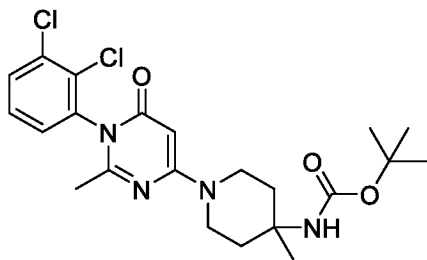


Смесь 1-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4,6(1H,5H)-диона (250 мг, 0,92 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (5 мл) нагревали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении и медленно выливали в смесь воды и льда. Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Органический слой сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (EtOAc в петролейном эфире, от 20 до 50%), получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (100 мг, 37,5%) (смесь энантиомеров). MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O вычислено: 288, найдено: 289[M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 3 может существовать в виде смеси 6-хлор-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 6-хлор-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-

метилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 4: Трет-бутил (1-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат



Смесь 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она (100 мг, 0,35 ммоль), трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (89 мг, 0,42 ммоль) и DIEA (134 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> вычислено: 466, найдено: 467[M+H]<sup>+</sup>. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение со Стадии 4 может существовать в виде смеси трет-бутил (1-(1-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата и трет-бутил (1-(1-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

Стадия 5: 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль

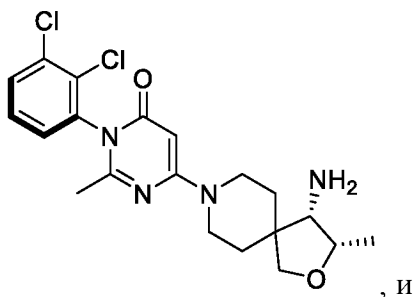
В раствор трет-бутил (1-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,35 ммоль, неочищенный) и ДХМ (3 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп-ВЭЖХ (Подвижная фаза: А = 0,01% ТФУК/Н<sub>2</sub>O, В = MeCN; Градиент: В = 60% - 95% за 18 минут; Колонка: Venusil СВР С18 (L) С18, 10 мкм, 21,2 мм x 250 мм, Cat. NO.: VX902520-L), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (110 мг, 86%); MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O вычислено: 366, найдено: 367 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,03 (с, 3H), 7,80 (дд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61 – 7,46 (м, 2H), 5,47 (с, 1H), 4,08 – 3,82 (м, 2H), 3,34 – 3,29 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,71 (т, J = 5,5 Гц, 4H), 1,37 (с, 3H).

Соединение из Примера 1 может существовать в виде смеси трифторацетатной соли 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-

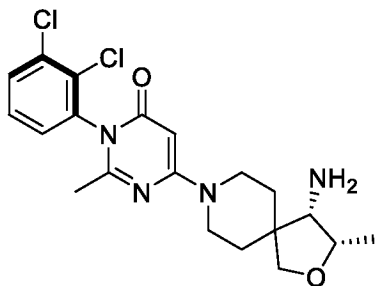
4(3H)-она и трифторацетатной соли 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

Пример 2а и 2b

6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 2а):



6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 2b):



В суспензию 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она (Пример 1, Стадия 2, 3,50 г, 12,9 ммоль) и (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (3,45 г, 14,2 ммоль) в MeCN (43 мл) добавляли DBU (6,23 мл, 41,3 ммоль) и ВОР (6,85 г, 15,5 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (2 - 15% MeOH с 2% NH<sub>4</sub>OH в ДХМ), получая указанные в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (4,2 г, 77% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Полученную смесь диастереомеров разделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/метанол (0,25% изопропиламин) = 60 / 40; Скорость потока: 80 г/мин; 5 мин; Температура колонки: 25°C; Противодействие: 100 бар; Колонка: ES Industries ChromegaChiral CCS, 2,0 x 25,0 см), получая указанные в заголовке соединения, Пример 2а (19,7 г, 48%) в виде белого твердого вещества, и Пример 2b (11,6 г, 28%) в виде белого твердого вещества.

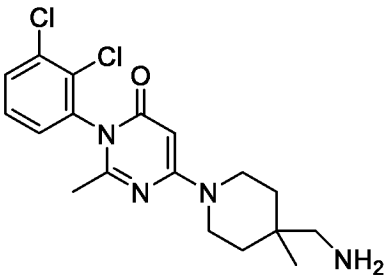
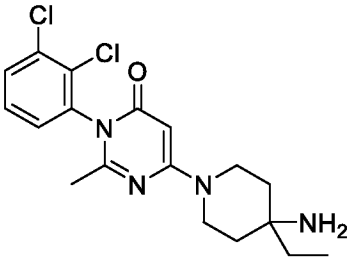
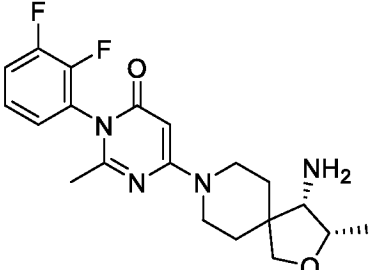
Пример 2а. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 422, найдено: 423 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,21 – 4,16 (м, 1H), 3,86

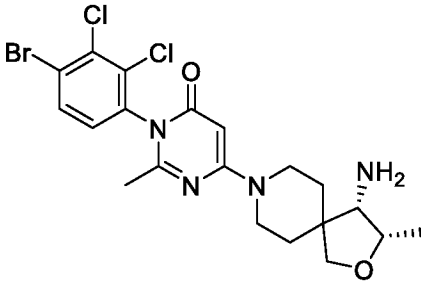
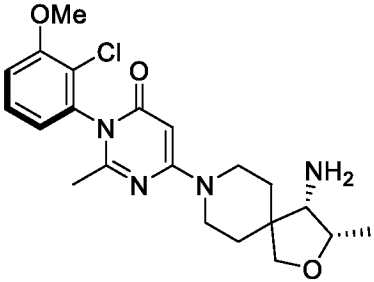
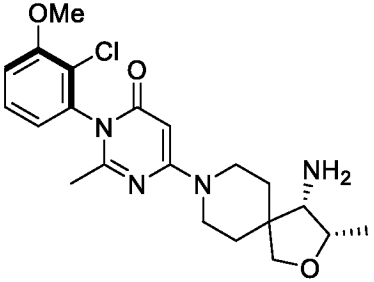
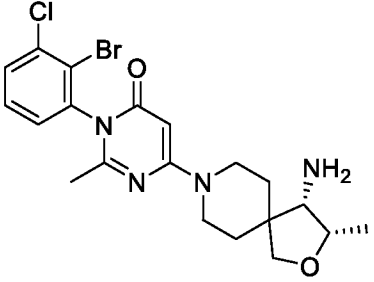
(ушир.с, 2H), 3,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,40 (ддд, J = 13,1, 9,1, 3,8 Гц, 1H), 3,31 (ддд, J = 13,3, 9,4, 3,2 Гц, 1H), 2,98 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (ддд, J = 13,4, 9,4, 3,9 Гц, 1H), 1,75 – 1,60 (м, 3H), 1,23 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

Пример 2b. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 422, найдено: 423 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,22 – 4,14 (м, 1H), 3,95 – 3,82 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,45 – 3,36 (м, 1H), 3,29 (ддд, J = 13,3, 9,5, 3,3 Гц, 1H), 2,99 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,84 (ддд, J = 13,4, 9,4, 3,9 Гц, 1H), 1,77 – 1,70 (м, 1H), 1,70 – 1,61 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

Приведенные ниже Примеры были синтезированы способами, аналогичными способам, применявшимся в Примерах 1 и 2, и в целом их можно получить способами, описанными в настоящем тексте. Примеры можно получить в виде свободных оснований или в виде трифторацетатных солей.

Таблица 1. Примеры 3-8

Пр.	Структура и название по ИЮПАК	Вычисл. масса	Масса [M+H] <sup>+</sup>
3	 6-[4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил]-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-он	380	381
4	 6-(4-амино-4-этилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-он	380	381
5	 6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(2,3-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-он	390	391

Пр.	Структура и название по ИЮПАК	Вычисл. масса	Масса [M+H] <sup>+</sup>
6	 <p>6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он</p>	500/502	501/503
7a	 <p>6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он</p>	418	419
7b	 <p>6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он</p>	418	419
8	 <p>6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2-бром-3-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он</p>	466	467

Соединение из Примера 3 может существовать в виде смеси 6-[4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил]-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она и 6-[4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил]-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она.

Соединение из Примера 4 может существовать в виде смеси 6-(4-амино-4-этилпиперидин-1-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она и 6-(4-амино-4-этилпиперидин-1-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она.

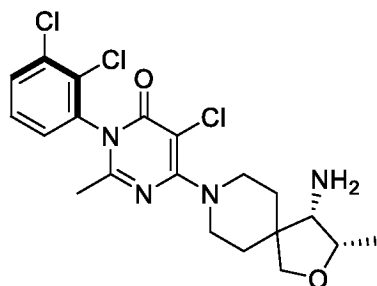
Соединение из Примера 5 может существовать в виде смеси 6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она и 6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она.

Соединение из Примера 6 может существовать в виде смеси 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

Соединение из Примера 8 может существовать в виде смеси 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2-бром-3-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2-бром-3-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

#### Пример 9

6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-хлор-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он

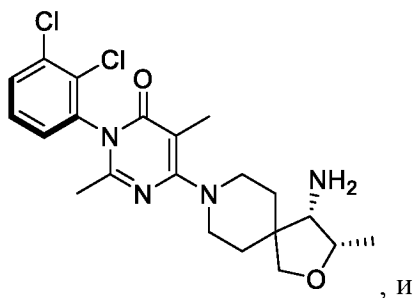


В раствор 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она (Пример 2b; 2,5 г, 5,9 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли NCS (946 мг, 7,09 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (2 - 15 % MeOH с 2% NH<sub>4</sub>OH в ДХМ), получая указанное в заголовке соединение (2,1 г, 78% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 456, найдено: 457 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,83 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,09 – 4,01 (м, 1H), 3,96 – 3,87 (м, 2H), 3,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,53 – 3,46 (м, 2H), 3,40 (ддд, J = 12,9, 9,3, 3,1 Гц, 1H), 2,91 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,81 (ддд, J = 13,2, 9,3, 3,6 Гц, 1H), 1,71 – 1,65 (м, 1H), 1,59 – 1,54 (м, 1H), 1,54 – 1,48 (м, 1H), 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

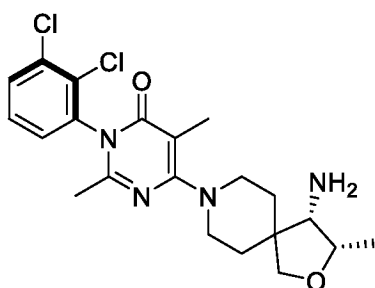
#### Пример 10a и 10b

6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-

дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 10a):

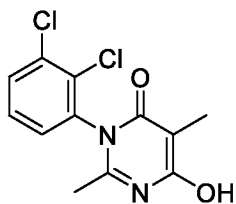


6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 10b):



#### Метод А

Стадия 1: 3-(2,3-Дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он



В суспензию N-(2,3-дихлорфенил)ацетимидамида гидрохлорида (Пример 1, стадия 1) (44 г, 184 ммоль) в EtOH (184 мл) добавляли диэтил 2-метилмалонат (62,6 мл, 367 ммоль) и EtONa (206 мл, 551 ммоль), и полученную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 120°C в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и удаляли летучие компоненты при пониженном давлении. Добавляли воду (200 мл), смесь охлаждали до 0°C и добавляли HCl (6 M), доводя pH до 2. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через стеклянный фильтр с бумагой, осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром, собирали и сушили при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (44,6 г, 156 ммоль, 85% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 284, найдено: 285 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 1 может существовать в виде смеси 3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-она и 3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 2: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Sa)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 10a) и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Ra)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 10b)

В суспензию 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-она (30 г, 105 ммоль) и (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (28,1 г, 116 ммоль) в ацетонитриле (351 мл) добавляли DBU (50,8 мл, 337 ммоль) и ВОР (51,2 г, 116 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорид (12,8 г, 52,5 ммоль) и DBU (15,8 мл, 105 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре еще 24 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между ДХМ (200 мл) и водой (200 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (2 - 15% MeOH с 2% NH<sub>4</sub>OH в ДХМ), получая указанные в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров в виде не совсем белого твердого вещества. Полученную смесь диастереомеров разделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (Подвижная фаза: CO<sub>2</sub> / метанол (0,25% изопропиламин) = 60 / 40; Скорость потока: 80 г/мин; 5 мин; Температура колонки: 25°C; Противодействие: 100 бар; Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 2,1 x 25,0 см), получая указанные в заголовке соединения Пример 10a (19,51 г, 42%, 98% ee) в виде белого твердого вещества (индивидуальный диастереомер) и Пример 10b (19,25 г, 42%, >99% ee) в виде белого твердого вещества (индивидуальный диастереомер).

Пример 10a. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Sa)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 436, найдено: 437 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,83 – 7,77 (м, 1H), 7,57 – 7,50 (м, 2H), 4,09 – 4,02 (м, 1H), 3,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,58 – 3,51 (м, 2H), 3,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,21 (ддд, J = 12,9, 9,3, 3,2 Гц, 1H), 3,13 (ддд, J = 12,9, 9,4, 3,0 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,78 (ддд, J = 13,3, 9,5, 3,6 Гц, 1H), 1,66 (ддд, J = 13,1, 9,1, 3,7 Гц, 1H), 1,57 – 1,52 (м, 1H), 1,52 – 1,47 (м, 1H), 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

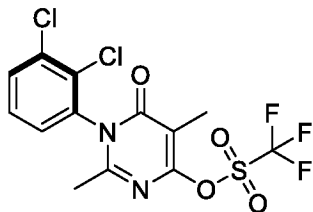
Пример 10b. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Ra)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 436, найдено: 437 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,83 – 7,77 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 7,57 – 7,50 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,09 – 4,02 (м, 1H), 3,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,58 – 3,51 (м, 2H), 3,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,22 (ддд, J = 13, 9,5, 2,5 Гц, 1H), 3,12 (ддд, J = 13,0,



9,5, 2,5 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,78 (ддд, J = 13,2, 9,5, 3,7 Гц, 1H), 1,66 (ддд, J = 13,2, 9,5, 3,7 Гц, 1H), 1,58 – 1,46 (м, 2H), 1,28 (ушир.с, 2H), 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

#### Метод В

Стадия 1: 1-(R<sub>a</sub>)-(2,3-Дихлорфенил)-2,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил трифторметансульфонат



В смесь 3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-она и 3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-она (Пример 10, Метод А, Стадия 1) (100 г, 351 ммоль) и DIPEA (183 мл, 1,05 моль) в ДХМ (1,00 л) по каплям добавляли Tf<sub>2</sub>O (116 мл г, 701 ммоль, 116 мл) при -25°C. Полученную смесь перемешивали при -25°C ~ -20°C в течение 1 часа и при 20°C в течение 18 часов. Две партии реакционной смеси объединяли. В смесь добавляли воду (1 л), полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (1 л × 2). Объединенные органические слои промывали 1М HCl (1 л, водн.), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc в петролейном эфире, 20%), получая смесь диастереомеров (144 г, 336 ммоль, 47,8% выход) в виде коричневого твердого вещества. Полученную смесь диастереомеров разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм\*50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-IPA]; В%: 15%-15%, 2,9 мин, 1100 мин), получая указанное в заголовке соединение (56,4 г, 18%, ee = 99,5%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S вычислено: 416, найдено: 417 [M+H]<sup>+</sup>.

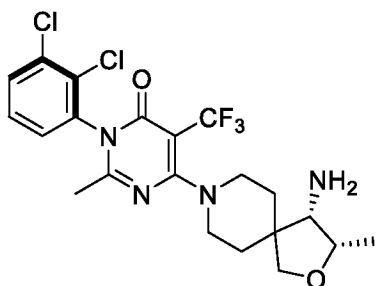
Стадия 2: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 10b)

В раствор (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (23,3 г, 95,6 ммоль, 1,05 экв., 2HCl) в ДМФА (50,0 мл) добавляли DIPEA (47,1 г, 364 ммоль, 63,5 мл) и раствор 1-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил трифторметансульфоната (38,0 г, 91,1 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (200 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 18 часов и добавляли (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (1,11 г, 4,55 ммоль, 2HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15%, 500 мл, водн.), и водную фазу

экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (400 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MeOH в ДХМ, от 5 до 20%), затем методом обращенно-фазной колоночной хроматографии (0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, MeCN: H<sub>2</sub>O (65:35). Остаток растворяли в горячем MeOH (250 мл), в полученный раствор добавляли активированный уголь (2,70 г), и смесь перемешивали при 60°C в течение 15 минут. Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение Пример 10b (26,5 г, 66,5%) в виде не совсем белого твердого вещества.

#### Пример 11

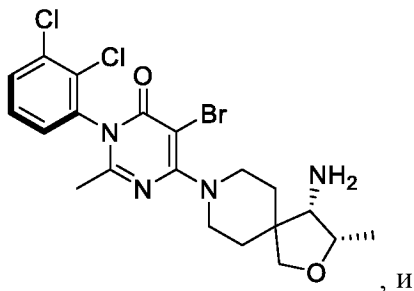
6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-5-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль



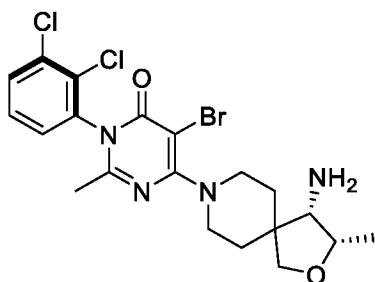
Суспензию 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-хлор-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она (Пример 9) (35 мг, 0,083 ммоль), ТФУК (9,6 мкл, 0,12 ммоль) и бис(((трифторметил)сульфинил)окси)цинка (55 мг, 0,16 ммоль) в ДХЭ (591 мкл) обрабатывали в ультразвуковой бане, получая однородную суспензию, затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям трет-бутилгидропероксид (34 мкл, 0,25 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 2 часа. Добавляли воду (1 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (1 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Подвижная фаза: А = 0,1% ТФУК/H<sub>2</sub>O, В = 0,1% ТФУК/MeCN; Градиент: В = 20 - 50%; 20 мин; Колонка: XBridge C18, 5 мкм, 19 мм × 150 мм), получая указанное в заголовке соединение (15 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества (единственный диастереомер): MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 490, найдено: 491 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (с, 3H), 7,84 (дд, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 2H), 4,24 – 4,17 (м, 1H), 3,96 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,91 – 3,83 (м, 2H), 3,72 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,50 – 3,44 (м, перекрывание с H<sub>2</sub>O, 1H), 3,32 – 3,16 (м, перекрывание с H<sub>2</sub>O, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,78 (д, J = 13,8 Гц, 3H), 1,61 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,21 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 12а и 12b

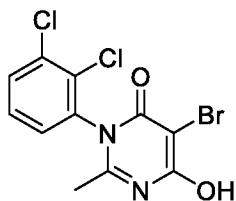
6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-бром-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 12а):



6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-бром-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 12b):



Стадия 1: 5-бром-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-он



В раствор 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она (Пример 1, стадия 2) (540 мг, 2 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли раствор NBS (356 мг, 2 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (680 мг, 97,1%). MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 350, найдено: 351[M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 1 может существовать в виде смеси 5-бром-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 5-бром-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 2: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-бром-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 12а) и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-бром-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 12b)

5-Бром-3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-он (80 мг, 0,23

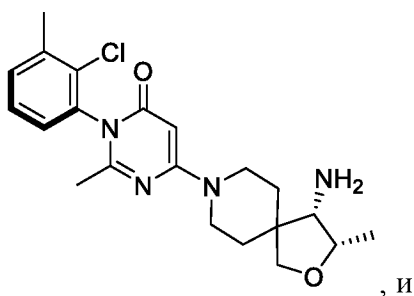
ммоль), (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (67 мг, 0,27 ммоль), ВОР (121 мг, 0,27 ммоль) и DBU (174 мг, 1,14 ммоль) в MeCN (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь упаривали и очищали методом преп-ВЭЖХ (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), получая твердый продукт. Полученную смесь диастереомеров разделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/метанол (0,2% МЕА) = 30 / 70; Скорость потока: 80 г/мин; 5 мин; Температура колонки: 35°C; Противодавление: 100 бар; Колонка: AD 20\*250мм, 10мкм (Daicel), получая Пример 12a в виде белого твердого вещества (18 мг, 16%) и Пример 12b в виде белого твердого вещества (15 мг, 13%).

Пример 12a. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-бром-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES+) для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 500, 502, найдено: 501, 503 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,09 – 4,02 (м, 1H), 3,93 – 3,82 (м, 2H), 3,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,50 – 3,36 (м, 3H), 2,91 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,86 – 1,78 (м, 1H), 1,68 – 1,59 (м, 1H), 1,61 – 1,47 (м, 2H), 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

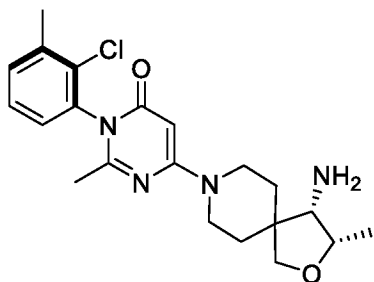
Пример 12b. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-бром-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES+) для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 500, 502, найдено: 501, 503 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 3,94 – 3,82 (м, 2H), 3,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,53 – 3,36 (м, 3H), 2,91 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,81 (ддд, J = 13,0, 9,3, 3,4 Гц, 1H), 1,69 (ддд, J = 12,9, 9,1, 3,6 Гц, 1H), 1,61 – 1,46 (м, 2H), 1,08 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

Пример 13a и 13b

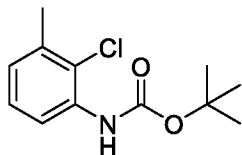
6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метилфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 13a):



6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метилфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 13b):

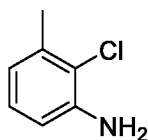


Стадия 1: Трет-бутил 2-хлор-3-метилфенилкарбамат



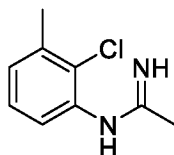
Смесь 1-бром-2-хлор-3-метилбензола (4,0 г, 19,6 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1014 мг, 0,98 ммоль), Хантрфос (566 мг, 0,98 ммоль), трет-бутилкарбамата (3,41 г, 29,4 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,58 г, 29,4 ммоль) в диоксане (120 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (150 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органический слой сушили и упаривали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (PE, 100%), получая указанное в заголовке соединение (4,2 г, 89%). MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> вычислено: 241, найдено: 187 [M-55+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 2-хлор-3-метиланилин



Смесь трет-бутил 2-хлор-3-метилфенилкарбамата (4,2 г, 17,4 ммоль) и 2M HCl (40 мл в MeOH) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали, промывали диэтиловым эфиром (40 мл) и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (2,3 г, 93%). MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN вычислено: 141, найдено: 142 [M+H]<sup>+</sup>.

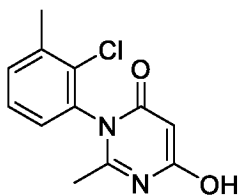
Стадия 3: N-(2-хлор-3-метилфенил)ацетимидамид



Смесь 2-хлор-3-метиланилина (1,4 г, 9,93 ммоль) в HCl (1н. раствор в CH<sub>3</sub>CN, 15 мл) нагревали при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром (15 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,2 г,

66%). MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub> вычислено: 182, найдено: 183 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 3-(2-хлор-3-метилфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-он



В раствор N-(2-хлор-3-метилфенил)ацетимида (1,2 г, 6,6 ммоль) в 2-метоксиэтан-1-оле (12 мл) добавляли диэтилмалонат (4,22 г, 26,36 ммоль) и CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH (4M, 6,6 мл, 26 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл), и водную фазу промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой подкисляли до pH~2 добавлением бг. HCl и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой сушили и упаривали. Остаток промывали этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 250, найдено: 251[M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 4 может существовать в виде смеси 3-(S<sub>a</sub>) (2-хлор-3-метилфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 3-(R<sub>a</sub>) (2-хлор-3-метилфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 5: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метилфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 13a) и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метилфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 13b)

В суспензию 3-(2-хлор-3-метилфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она (150 мг, 0,6 ммоль) и (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (173 мг, 0,72 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли DBU (183 мг, 1,2 ммоль) и ВОР (318 мг, 0,72 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом преп-ВЭЖХ (А: вода (0,05% ТФУК, В: АСN), 18-28% В за 10 минут, остановка через 15 минут. Колонка: Sunfire prep C18 10 мкм, OBD 19\*250мм), получая указанную в заголовке трифторацетатную соль Пример 13a, (40 мг, 25%) и указанную в заголовке трифторацетатную соль Пример 13b (60 мг, 38%).

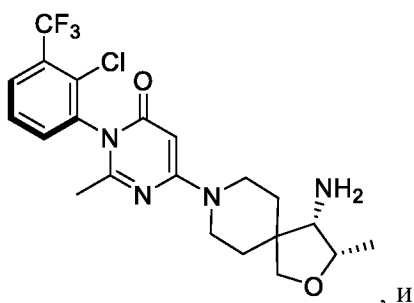
Пример 13a. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метилфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> вычислено: 402, найдено: 403 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 3H), 7,49–7,48 (м, 1H), 7,41–7,38 (м, 1H), 7,29–7,28 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,21–4,19

(м, 2H), 3,87-3,85 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,41 – 3,39 (м, 2H), 3,05 – 3,02 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,69-1,68 (м, 3H), 1,55-1,53 (м, 1H), 1,21-1,20 (д, J= 7 Гц, 3H).

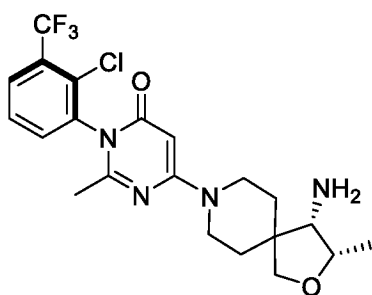
Пример 13b. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-метилфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> вычислено: 402, найдено: 403 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,01(с, 3H), 7,49–7,47 (м, 1H), 7,41–7,38 (м, 1H), 7,29–7,28 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,22–4,19 (м, 2H), 3,88-3,86 (м, 2H), 3,69 – 3,68 (м, 1H), 3,42 – 3,40 (м, 1H), 3,06 – 3,00 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,71-1,68 (м, 3H), 1,54-1,51 (м, 1H), 1,22-1,21 (д, J= 6 Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 14a и 14b

6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 14a):



6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 14b):



Примеры 14a и 14b синтезировали способами, которые были аналогичны способам синтеза, использовавшимся в Примерах 13a и 13b, и в целом могут быть получены способами, описанными в настоящем тексте. Эти Примеры могут быть получены в виде свободных оснований или в виде трифторацетатных солей.

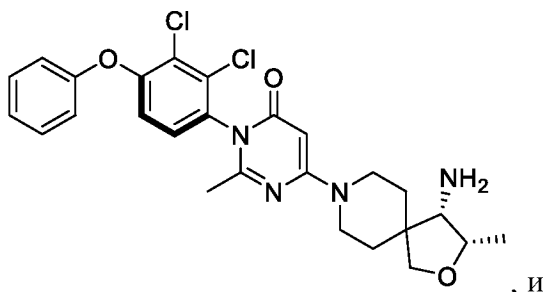
Пример 14a. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 456, найдено: 457 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 14b. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-

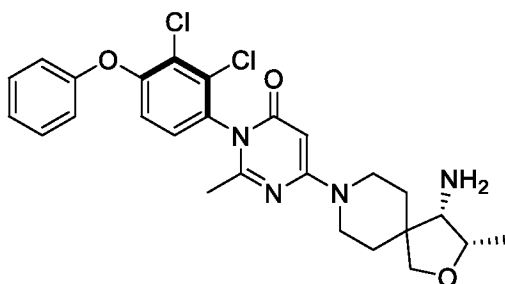
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль:  
MS (ES+) для  $C_{21}H_{24}ClF_3N_4O_2$  вычислено: 456, найдено: 457  $[M+H]^+$ .

Пример 15а и 15b

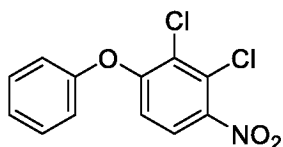
6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Sa)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 15а):



6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Ra)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 15b):

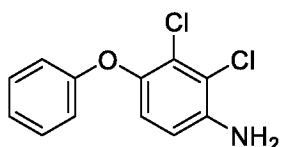


Стадия 1: 2,3-Дихлор-1-нитро-4-феноксибензол



В раствор фенола (1,1 г, 12 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли NaH (520 мг, 13 ммоль, 60%) небольшими порциями при 0°C, и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Добавляли 2,3-дихлор-1-фтор-4-нитробензол (2,1 г, 10 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире, от 0 до 15%), получая указанное в заголовке соединение (2,0 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES+) для  $C_{12}H_7Cl_2NO_3$  вычислено 282; найдено: 283.

Стадия 2: 2,3-Дихлор-4-феноксианилин

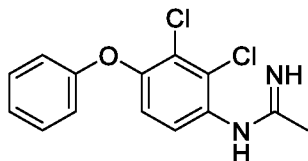


2,3-Дихлор-1-нитро-4-феноксибензол (1,8 г, 6,4 ммоль) и  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (14,3 г, 64



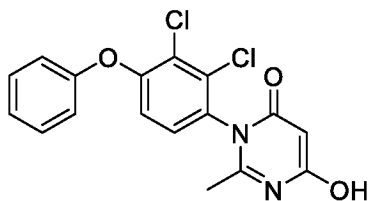
ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 85°C в течение 5 часов. Полученную смесь доводили до pH > 9 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, твердый осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу сушили, упаривали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире, от 0 до 40%), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 73%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ES+) для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO вычислено 252; найдено: 253.

Стадия 3: N-(2,3-Дихлор-4-феноксифенил)ацетимидамид



2,3-Дихлор-4-феноксианилин (1,0 г, 3,9 ммоль) в HCl/MeCN (1M, 20 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, твердый осадок отфильтровывали и промывали ацетонитрилом (5 мл), получая указанное в заголовке соединение (0,9 г, 70%) в виде белого твердого вещества. MS (ES+) для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> вычислено 293, найдено: 294.

Стадия 4: 3-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-он



Реакцию проводили по методике, описанной для Примера 1, Стадия 2, Метод В, получая указанное в заголовке соединение (0,5 г, 54 %) в виде коричневого твердого вещества. MS (ES+) для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> вычислено 361; найдено 362.

Соединение со Стадии 4 может существовать в виде смеси 3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 5: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 15a) и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (Пример 15b)

Реакцию проводили по методике, описанной для Примера 2, Стадия 1. Полученную смесь диастереомеров разделяли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (соразтворитель: MeOH (0,2% метанол-аммиак), Колонка: AD-H, 4,6 x 100 мм), получая указанные в заголовке соединения Пример 15a (25 мг, 18%) и 15b (27 мг,

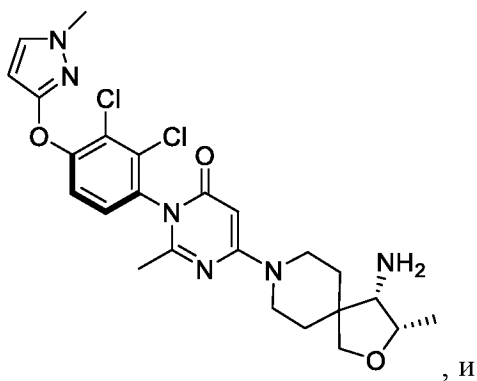
19%).

Пример 15а. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Sa)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES+) для  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3$  вычислено: 514, найдено: 515  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,44 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 9, 2 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 9, 1 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 9, 2 Гц, 1H), 5,51 (с, 1 H), 4,25 (м, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,88 (д, J = 9 Гц, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,73 (д, J = 9 Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,03 (д, J = 5 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,83-1,67 (м, 4H), 1,23 (д, J = 6 Гц, 3H).

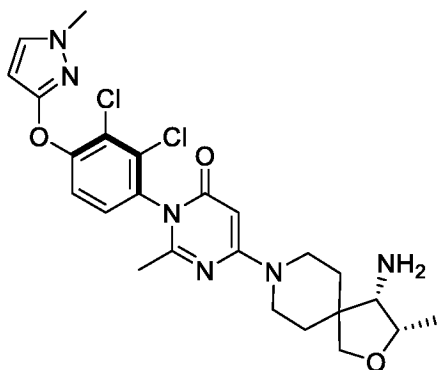
Пример 15b. 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Ra)-(2,3-дихлор-4-феноксифенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES+) для  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3$  вычислено 514; найдено: 515  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  7,51 – 7,41 (м, 2H), 7,36 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,6, 0,8 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 8,8, 1,8 Гц, 1H), 5,51 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,30 – 4,21 (м, 1H), 4,07 (д, J = 4,8 Гц, 1H,) 4,07 (м, 1H), 3,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,42 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 3,9 Гц, 3H), 1,89 – 1,61 (м, 4H), 1,23 (дд, J = 11,7, 6,4 Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 16а и 16b

6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Sa)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 16а):



6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Ra)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль (Пример 16b):



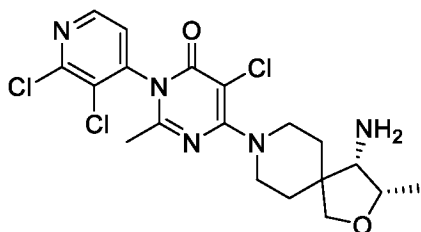
Примеры 16a и 16b синтезировали способами, которые были аналогичны способам синтеза, использовавшимся в Примерах 15a и 15b, и в целом могут быть получены способами, описанными в настоящем тексте. Эти Примеры могут быть получены в виде свободных оснований или в виде трифторацетатных солей.

Пример 16a. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Sa)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль: MS (ES+) для  $C_{24}H_{28}Cl_2N_6O_3$  вычислено: 518, найдено: 519  $[M+H]^+$ .

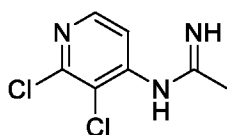
Пример 16b. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(Ra)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она трифторацетатная соль: MS (ES+) для  $C_{24}H_{28}Cl_2N_6O_3$  вычислено: 518, найдено: 519  $[M+H]^+$ .

Пример 17

6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-хлор-3-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он

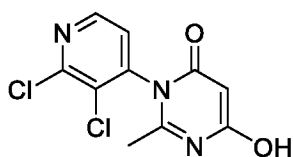


Стадия 1: N-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)ацетимидамид



В раствор 2,3-дихлор-4-иодпиридина (1 г, 3,6 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ацетимидамида гидрохлорид (345 мг, 3,65 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (2,4 г, 7,4 ммоль) и  $Cu(I)I$  (70 мг, 0,36 ммоль), и полученную смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (20 мл), фильтровали через целит, и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде серого твердого вещества (0,83 г, 100%).

Стадия 2: 3-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-он

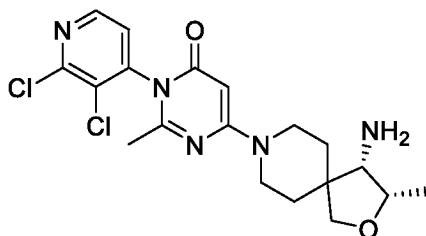


В суспензию N-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)ацетимидамида (1) (500 мг, 2,45 ммоль) в

ТГФ (5 мл) добавляли бис(2,4,6-трихлорфенил)малонат (1,2 г, 2,6 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Удаляли летучие компоненты при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (5 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0 - 20 % MeOH в ДХМ), получая указанное в заголовке соединение (280 мг, 42% выход) в виде светло-оранжевого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 271, найдено: 272 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 2 может существовать в виде смеси 3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 3: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он



К 3-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-ону (100 мг, 0,37 ммоль), (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин дигидрохлориду (89 мг, 0,37 ммоль), ВОР (244 мг, 0,551 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DBU (0,11 мл, 0,73 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Подвижная фаза: А = 0,1% ТФУК/Н<sub>2</sub>O, В = 0,1% ТФУК/MeCN; Градиент: В = 10 - 50%; 20 мин; Колонка: С18), получая указанное в заголовке соединение (92 мг, 0,22 ммоль, 59% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> вычислено: 423, найдено: 424 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 3 может существовать в виде смеси 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 4: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-хлор-3-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он

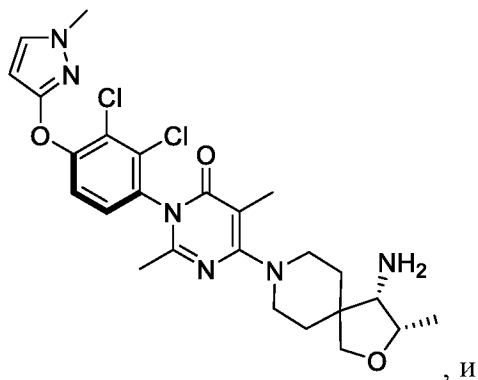
В сосуд загружали 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (40 мг, 0,047 ммоль), NCS (15 мг, 0,11 ммоль) и ДХМ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 5 минут. Удаляли летучие компоненты при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Подвижная фаза: А = 0,1% ТФУК/Н<sub>2</sub>О, В = 0,1% ТФУК/МеСN; Градиент: В = 10 - 40%; 20 мин; Колонка: С18), получая указанное в заголовке соединение (12 мг, 0,026 ммоль, 11% выход) в виде белого порошка. MS (ES+) для С<sub>19</sub>Н<sub>22</sub>Сl<sub>3</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>2</sub> вычислено: 457, найдено: 458 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (д, J = 5,0 Гц, 1 Н); 7,94 (м, 2 Н); 7,82 (м, 1Н); 4,16 - 4,26 (м, 2 Н); 3,86 (м, 1 Н); 3,71 (д, J = 10 Гц, 1 Н); 3,17 - 3,26 (м, 3 Н); 2,81 (д, J = 10,68 Гц, 1 Н), 2,06 (с, 3Н), 1,73 - 1,81 (м, 3 Н), 1,62 (м, 1 Н), 1,22 (д, J = 5,0 Гц, 3 Н).

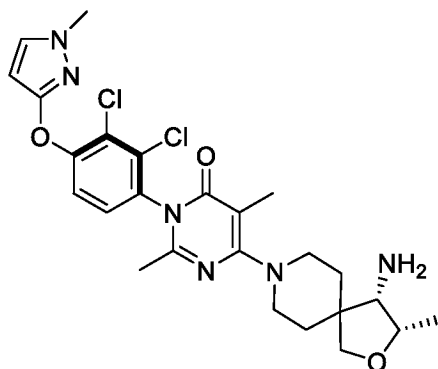
Соединение из Примера 17 может существовать в виде смеси 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-хлор-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3Н)-она и 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-хлор-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпиримидин-4(3Н)-она.

Пример 18а и 18b

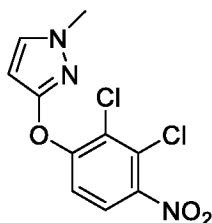
6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-он (Пример 18а):



6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-он (Пример 18b):

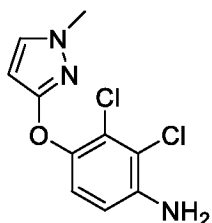


Стадия 1: 3-(2,3-Дихлор-4-нитрофенокси)-1-метил-1Н-пиразол



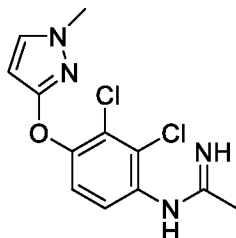
Смесь 2,3-дихлор-1-фтор-4-нитробензола (1,3 г, 6,2 ммоль), 1-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она (729 мг, 7,4 ммоль),  $K_2CO_3$  (1,7 г, 12,4 ммоль) в MeCN (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические фазы сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали, и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире, 10%), получая указанное в заголовке соединение (1,5 г, 84%) в виде белого твердого вещества. MS ( $ES^+$ ) для  $C_{10}H_7Cl_2N_3O_3$  вычислено: 287; найдено: 288  $[M+H]^+$ .

Стадия 2: 2,3-Дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)анилин



В раствор 3-(2,3-дихлор-4-нитрофенокси)-1-метил-1Н-пиразола (1,5 г, 5,2 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли Fe (1,4 г, 26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические фазы сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc в петролейном эфире, 50%), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. MS ( $ES^+$ ) для  $C_{10}H_9Cl_2N_3O$  вычислено: 257, найдено: 258  $[M+H]^+$ .

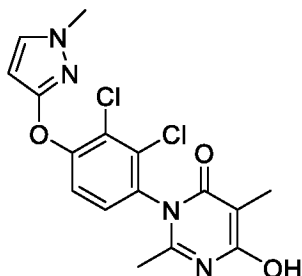
Стадия 3: N-(2,3-Дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил) ацетимидамид



Смесь 2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)анилина (1,2 г, 4,7 ммоль) в HCl/CH<sub>3</sub>CN (1 M, 10 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 120°C в течение 24 часов. Смесь упаривали и остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл).

Осадок отфильтровывали, получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 86%) в виде белого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O вычислено: 298, найдено: 299[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 3-(2,3-Дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-он



В раствор диэтил 2-метилмалоната (1,4 г, 8,0 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH (4 М, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли N-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)ацетимидамид (600 мг, 2 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 4 часов. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (30 мл × 2). Значение pH водного слоя доводили до pH 5 добавлением AcOH и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Сырой продукт промывали диэтиловым эфиром (10 мл), получая указанное в заголовке соединение (320 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> вычислено: 380, найдено: 381 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 4 может существовать в виде смеси 3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-она и 3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-она.

Стадия 5: 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-он (Пример 18a) и 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-он (Пример 18b)

В суспензию 3-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)фенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3Н)-она (100 мг, 0,26 ммоль) и (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин дигидрохлорида (126 мг, 0,52 ммоль) в MeCN (8 мл) добавляли DBU (395 мг, 2,6 ммоль) и BOP (230 мг, 0,52 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Подвижная фаза: A = 0,05%

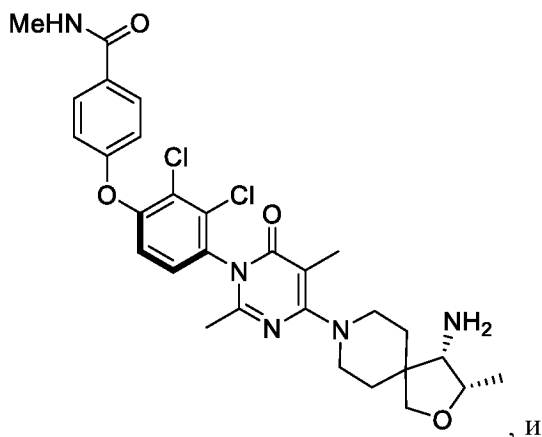
ТФУК/Н<sub>2</sub>O, В = MeCN; Градиент: В = 21 - 31%; 10 мин; Колонка: C18) и разделяли диастереомеры, используя колонку Chiralpak OZ (20×250 мм) с CO<sub>2</sub> и 0,2%-ный аммиак в метаноле (45:55) в качестве элюента, скорость потока 80 г/мин, УФ-детектирование (214 нм), получая Пример 18a (7 мг, 5%) и Пример 18b (9 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

Пример 18a. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он:  
MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> вычислено: 532 найдено: 533 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,46 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,14-7,23 (м, 2H), 5,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,12-4,15 (м, 1H), 3,71-3,78 (м, 1H), 3,62-3,68 (м, 6H), 3,17-3,20 (м, 3H), 2,95-2,96 (м, 1H), 1,99 (с, 3 H), 1,90 (с, 3 H), 1,57-1,78 (м, 4H), 1,18 (с, 1 H), 1,12 (д, J = 6 Гц, 3H).

Пример 18b. 6-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)фенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он:  
MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> вычислено: 532 найдено: 533 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,58 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,26-7,36 (м, 2H), 5,96 (д, J = 3 Гц, 1H), 4,24-4,26 (м, 1H), 3,83-3,89 (м, 1H), 3,74-3,80 (м, 6H), 3,18-3,29 (м, 3H), 3,05-3,06 (м, 1H), 2,69 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,66-1,88 (м, 4H), 1,23 (д, J = 7 Гц, 3H).

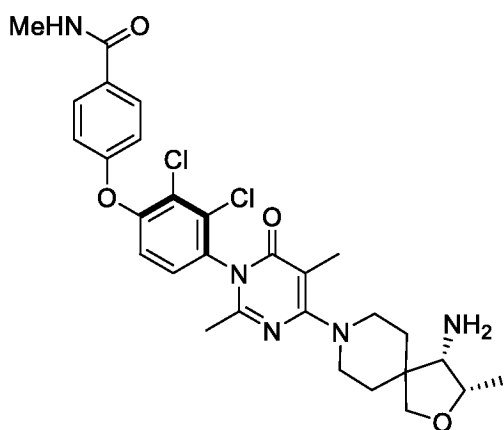
Пример 19a и 19b

4-(4-(4-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-(S<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамид (Пример 19a):



4-(4-(4-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-(R<sub>a</sub>)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамид (Пример 19b):





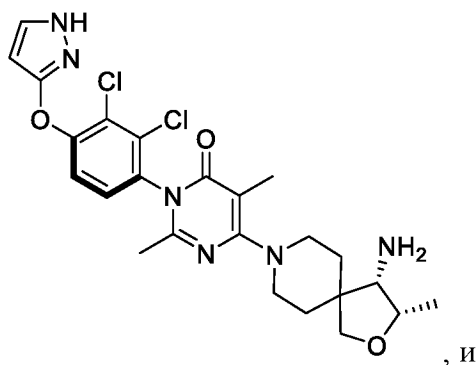
Примеры 19a и 19b синтезировали способами, которые были аналогичны способам синтеза, использовавшимся в Примерах 15a и 15b, и в целом могут быть получены способами, описанными в настоящем тексте. Эти Примеры могут быть получены в виде свободных оснований или в виде трифторацетатных солей.

Пример 19a. 4-(4-(4-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-(Sa)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамид: MS (ES+) для  $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_4$  вычислено: 585, найдено: 586  $[M+H]^+$ .

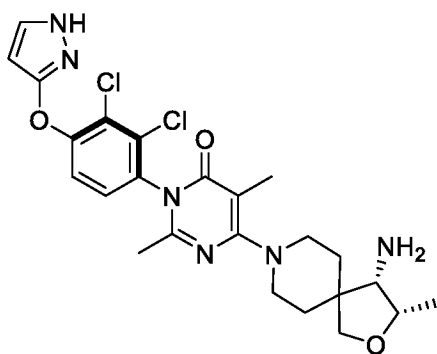
Пример 19b. 4-(4-(4-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметил-6-оксопиримидин-1(6H)-ил)-(Ra)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамид: MS (ES+) для  $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_4$  вычислено: 585, найдено: 586  $[M+H]^+$ .

Пример 20a и 20b

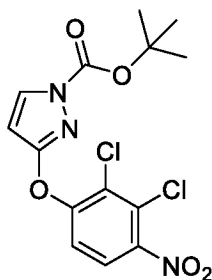
3-(4-((1H-Пиразол-3-ил)окси)-(Sa)-2,3-дихлорфенил)-6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 20a):



3-(4-((1H-пиразол-3-ил)окси)-(Ra)-2,3-дихлорфенил)-6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 20b):

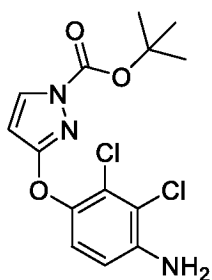


Стадия 1: трет-бутил 3-(2,3-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат



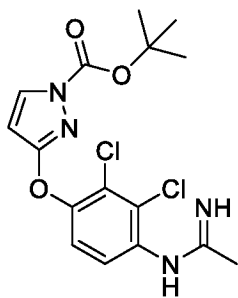
Смесь трет-бутил 3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилата (687 мг, 3,73 ммоль), 2,3-дихлор-1-фтор-4-нитробензола (650 мг, 3,11 ммоль) и  $K_2CO_3$  (858 мг, 6,22 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc в петролейном эфире; от 20 до 50%), получая указанное в заголовке соединение (800 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES+) для  $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_5$  вычислено: 373, найдено: 318  $[M-56+H]^+$ .

Стадия 2: трет-бутил 3-(4-амино-2,3-дихлорфенокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат



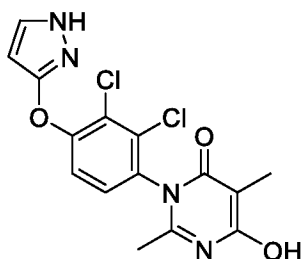
Суспензию трет-бутил 3-(2,3-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,2 г, 3,2 ммоль), Pt/C (200 мг) в EtOH (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре 16 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат упаривали, получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 100%) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI+) для  $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O_3$  вычислено: 343, найдено: 288  $[M-56+H]^+$ .

Стадия 3: N-(4-((1H-Пиразол-3-ил)окси)-2,3-дихлорфенил)ацетимидамид



Смесь трет-бутил 3-(4-амино-2,3-дихлорфенокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,1 г, 3,2 ммоль) в HCl/CH<sub>3</sub>CN (1M, 20 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение 4 часов. Смесь упаривали, получая сырой N-(4-((1H-пиразол-3-ил)окси)-2,3-дихлорфенил)ацетимидамид. MS (ESI+) для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O вычислено: 284, найдено: 285 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 3-(4-((1H-Пиразол-3-ил)окси)-2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он



В смесь N-(4-((1H-пиразол-3-ил)окси)-2,3-дихлорфенил)ацетимидамида (600 мг, 2,11 ммоль) диэтил 2-метилмалоната (1,84 г, 10,6 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH (4 M, 2,64 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 5 часов. Смесь упаривали и растворяли остаток в воде (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл) и доводили значение pH до 5 добавлением бн. HCl. Выпадал осадок, его отфильтровывали, получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 38,7%) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI+) для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> вычислено: 366, найдено: 367 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение со Стадии 4 может существовать в виде смеси 3-(4-((1H-пиразол-3-ил)окси)-(S<sub>a</sub>)-2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-она и 3-(4-((1H-пиразол-3-ил)окси)-(R<sub>a</sub>)-2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-она.

Стадия 5: 3-(4-((1H-Пиразол-3-ил)окси)-(S<sub>a</sub>)-2,3-дихлорфенил)-6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 20a) и 3-(4-((1H-пиразол-3-ил)окси)-(R<sub>a</sub>)-2,3-дихлорфенил)-6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он (Пример 20b)

Эксперимент проводили по методике, описанной для Примеров 18a и 18b, стадия 5. Смесь разделяли на колонке Chiralpak OZ (20×250 мм) с CO<sub>2</sub> и 0,2%-ным аммиаком в

метаноле (50:50) в качестве элюента, скорость потока 80 г/мин, УФ-детектирование (214 нм), получая Пример 20а (15 мг, 11%) и Пример 20b (13 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

Пример 20а. 3-(4-((1H-Пиразол-3-ил)окси)-(S<sub>a</sub>)-2,3-дихлорфенил)-6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> вычислено: 518, найдено: 519 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,57 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,12 – 3,99 (м, 1H), 3,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,60 – 3,52 (м, 2H), 3,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,23 – 3,07 (м, 2H), 2,93 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,81 – 1,74 (м, 1H), 1,70 – 1,63 (м, 1H), 1,59 – 1,47 (м, 2H), 1,23 (с, 1H), 1,09 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Пример 20b. 3-(4-((1H-Пиразол-3-ил)окси)-(R<sub>a</sub>)-2,3-дихлорфенил)-6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он: MS (ES<sup>+</sup>) для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> вычислено: 518, найдено: 519 [M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,57 (с, 1H), 7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,48 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,05 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 4,10 – 4,01 (м, 1H), 3,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,61 – 3,51 (м, 2H), 3,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,23 – 3,18 (м, 1H), 3,15 – 3,06 (м, 1H), 2,93 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,80 – 1,75 (м, 1H), 1,70 – 1,63 (м, 1H), 1,58 – 1,48 (м, 2H), 1,32 – 1,19 (м, 2H), 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

Пример 21. Тест биологической активности

Активность соединений, описанных в Примерах в настоящей заявке, как ингибиторов RTPN11 проиллюстрирована в описанных ниже тестах.

RTPN11 ферментный анализ

Рекомбинантный полноразмерный человеческий RTPN11 белок дикого типа и E76K мутантный клонировали, экспрессировали (система *E. coli*) и выделяли с двухстадийной очисткой, используя Ni-аффинную хроматографию и затем S75 геле-проникающую хроматографию.

Фосфатазную активность полноразмерного RTPN11(RTPN11-WT) фермента дикого типа или RTPN11-E76K мутантного фермента измеряли с использованием флуорогенного 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферилфосфата (DiFMUP; Molecular Probes) в качестве субстрата. Фермент (250 пМ) инкубировали с увеличивающимися концентрациями тестируемых соединений или без добавления соединений в буфере для проведения анализа (62,5 mM HEPES, 125 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1,25 mM TECP, 0,1% BSA) в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакции инициировали добавлением DiFMUP (50 мкМ) при комнатной температуре в 384-луночном черном планшете с финальным объемом реакционной смеси 20 мкл, в буфере для проведения анализа. Через 1 час

замеряли сигнал флуоресценции DiFMUP (Ex:340/Em:460) с помощью планшет-ридера Envision. Анализировали кривые зависимости ответа от дозы с помощью программы анализа регрессионной кривой IC<sub>50</sub> (GeneData Screener). Кривые нормализовали по результатам контрольных образцов без ингибитора (верхний) и без субстрата (нижний). Полученные результаты приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2. Биологическая активность в ингибировании RTPN11-E76K мутантного фермента

Пример #	IC <sub>50</sub> , нМ
1	510
2a	7047
2b	122
3	310
4	480
5	1172
6	203
7a	>10000
7b	153
8	360
9	45
10a	2583
10b	28
11	366
12a	3457
12b	20
13a	7500
13b	186
14a	>1000
14b	703
15a	>1000
15b	148
16a	9552
16b	92
17	618
18a	511
18b	3
19b	12
20b	5

#### Анализ таргетированного ERK фосфорилирования (фосфо-ERK)

Клетки KYSE-520 (10000 клеток на лунку) помещали в 384-луночный планшет в 20 мкл среды (RPMI-1640, без фенолового красного, содержит 10% эмбриональной бычьей сыворотки) и инкубировали 16 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. ДМСО (контроль) или увеличивающиеся концентрации тестируемых соединений разводили в среде, добавляли в 384-луночный планшет (10 мкл на лунку, финальная концентрация ДМСО 1%), и затем клетки инкубировали с тестируемыми соединениями 2 часа. Концентрацию фосфо-ERK измеряли с помощью набора “TR-FRET based phospho-ERK1/2 HTRF kit” (CisBio, 64ERKPEH) согласно рекомендациям производителя, и измеряли интенсивность сигнала

флуоресценции при 665 нм и 620 нм с помощью планшет-ридера Synergy Neo. Анализировали кривые зависимости ответа от дозы с помощью программы анализа регрессионной кривой IC<sub>50</sub> (GeneData Screener). Кривые нормализовали по результатам контрольных образцов без ингибитора (верхний) и с 1 мкМ селуметиниба (нижний). Некоторые соединения по настоящему изобретению показали IC<sub>50</sub> < 1 мкМ.

#### Анализ образования колоний

Клетки KYSE-520 (2000 клеток на лунку) помещали в 6-луночный планшет, содержащий 2 мл среды (RPMI-1640, содержит 10% эмбриональной бычьей сыворотки), в присутствии ДМСО (контроль; 1% финальная концентрация) или увеличивающихся концентраций тестируемого соединения. После 14 дней инкубирования при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>, колонии фиксировали и окрашивали раствором с 0,1% кристаллического фиолетового и 15% этанола. Проводили считывание планшетов и подсчет площади колоний, затем нормализовывали по ДМСО с помощью приложения ImageJ, Colony Area (Guzmán, Camilo, PloS one 2014). Некоторые соединения по настоящему изобретению показали IC<sub>50</sub> < 1 мкМ).

Противоопухолевую эффективность *in vivo* для Примера 2b оценивали на мышах NSG (NOD scid gamma) с подкожно имплантированными KYSE520 ксенотрансплантатами. Пример 2b вводили через желудочный зонд один раз в сутки в течение 21 дня в дозировках 300 мг/кг, 50 мг/кг, 15 мг/кг и 5 мг/кг. Пример 2b продемонстрировал дозозависимое ингибирование роста опухоли в KYSE520 ксенотрансплантатной модели при переносимой дозировке, результаты показаны на фиг. 1.

Противоопухолевую эффективность *in vivo* для Примера 10b оценивали на мышах NSG с подкожно имплантированными KYSE520 ксенотрансплантатами. Пример 10b вводили через желудочный зонд один раз в сутки в течение 21 дня в дозировках 200 мг/кг, 150 мг/кг, 100 мг/кг, 30 мг/кг, 10 мг/кг и 3 мг/кг. Пример 10b продемонстрировал дозозависимое ингибирование роста опухоли в KYSE520 ксенотрансплантатной модели при переносимой дозировке, результаты показаны на фиг. 2.

Все ссылки, патенты или заявки на патенты, США или международные, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки. В случае каких-либо противоречий, приоритетной является информация, приведенная в настоящей заявке.

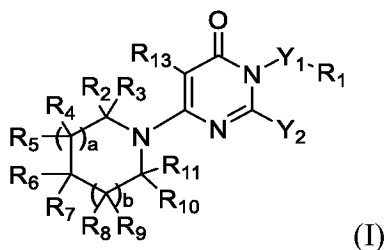
Из приведенного выше описания квалифицированному специалисту будут легко понятны отличительные характеристики настоящего изобретения, и он может сделать различные изменения и модификации настоящего изобретения, не выходя за рамки сути и

объема изобретения, для его адаптации к различным областям применения и условиям.

#### Варианты осуществления

Для дополнительной иллюстрации ниже приведены дополнительные неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1 представляет собой соединение, имеющее формулу I



или его соль, сложный эфир или пролекарство, где:

подстрочный индекс a равен 0 или 1;

подстрочный индекс b равен 0 или 1;

Y<sub>1</sub> представляет собой прямую связь или CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;

Y<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкилC(O)O-, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила;

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкенила и 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; указанный арил или гетероарил в R<sub>1</sub> необязательно замещен 1 - 5 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкенила, NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>15</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>15</sub>S(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>15</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, S(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, C(O)R<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>14</sub>, OR<sub>14</sub>, SR<sub>14</sub>, S(O)R<sub>14</sub> и S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, амино-группы, гидроксигруппы, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, галогена и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из амино-группы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламино-группы;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, амидо-группы, циано-группы, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-

4-гидроксиалкила, С<sub>3</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 5 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-алкокси-группы, С<sub>1</sub>-галогеналкила, С<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы, С<sub>1</sub>-алкиламино-группы и С<sub>1</sub>-аминоалкила;

или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 0 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>;

подстрочный индекс m равен 0, 1 или 2;

указанное насыщенное или ненасыщенное кольцо, образованное R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, является незамещенным или замещено 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-алкокси-группы, С<sub>1</sub>-галогеналкила, С<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы, С<sub>1</sub>-алкиламино-группы и С<sub>1</sub>-аминоалкила;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут формировать 5-6-членное кольцо, содержащее 0 - 2 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>10</sub> могут формировать прямую связь или 1- или 2-атомный углеродный мостик;

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано-группы, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-галогеналкила, С<sub>1</sub>-гидроксиалкила, С<sub>1</sub>-дигидроксиалкила, -NH-NHR<sub>19</sub>, -NHR<sub>19</sub>, -OR<sub>19</sub>, -NHC(O)R<sub>19</sub>, -NHC(O)NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, -C(O)OR<sub>19</sub>, -C(O)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>21</sub>, -C(O)R<sub>21</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, С<sub>3</sub>-циклоалкила, арила, гетероциклила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P, гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P; где подстрочный индекс q представляет собой целое число от 0 до 6; и где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил замещены 0 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из С<sub>1</sub>-алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>21</sub>, галогена, циано-группы и оксо-группы;

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> и R<sub>16</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>3</sub>-циклоалкила, С<sub>6-10</sub>-арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амидо-группы, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-алкокси-группы, С<sub>1</sub>-галогеналкила, С<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы,



C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-4аминоалкила;

R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-4алкила и CF<sub>3</sub>;

R<sub>19</sub> и R<sub>20</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-6алкила, C<sub>1</sub>-6галогеналкила, C<sub>1</sub>-6гидроксиалкила, C<sub>2</sub>-6алкенила, C<sub>2</sub>-6алкинила и C<sub>3</sub>-6циклоалкила; и

каждый R<sub>21</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, -ОН, C<sub>1</sub>-6алкила, C<sub>1</sub>-6галогеналкила, C<sub>1</sub>-6гидроксиалкила, C<sub>2</sub>-6алкенила, C<sub>2</sub>-6алкинила и C<sub>3</sub>-6циклоалкила.

Вариант осуществления 2 представляет собой соединение по варианту осуществления 1, где:

подстрочный индекс a равен 0 или 1;

подстрочный индекс b равен 0 или 1;

Y<sub>1</sub> представляет собой прямую связь или CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;

Y<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-4алкила, амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкилC(O)O-, C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-4аминоалкила;

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкенила и 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; указанный арил или гетероарил в R<sub>1</sub> необязательно замещен 1 - 5 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, амино-группы, C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-4алкил)амино-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, C<sub>1</sub>-4гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-4галогеналкила, C<sub>1</sub>-4аминоалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкенила, NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>15</sub>C(O)OR<sub>14</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>15</sub>S(O)R<sub>14</sub>, NR<sub>15</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, S(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, C(O)R<sub>14</sub>, C(O)OR<sub>14</sub>, OR<sub>14</sub>, SR<sub>14</sub>, S(O)R<sub>14</sub> и S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-4алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, циано-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4алкокси-группы, амино-группы, гидрокси-группы, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, галогена и C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из амино-группы, C<sub>1</sub>-4аминоалкила и C<sub>1</sub>-4алкиламино-группы;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и гидрокси-группы, или выбран из группы, состоящей из амидо-группы, C<sub>1</sub>-4алкила, C<sub>1</sub>-4гидроксиалкила,

С<sub>3</sub>-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен 1 - 5 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-алкоксигруппы, С<sub>1</sub>-галогеналкила, С<sub>1</sub>-галогеналкоксигруппы, С<sub>1</sub>-алкиламиногруппы и С<sub>1</sub>-аминоалкила;

или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 0 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>;

подстрочный индекс m равен 0, 1 или 2;

указанное насыщенное кольцо, образованное R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, является незамещенным или замещено 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-алкоксигруппы, С<sub>1</sub>-галогеналкила, С<sub>1</sub>-галогеналкоксигруппы, С<sub>1</sub>-алкиламиногруппы и С<sub>1</sub>-аминоалкила;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут формировать 5-6-членное кольцо, содержащее 0 - 2 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>10</sub> могут формировать прямую связь или 1- или 2-атомный углеродный мостик;

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, цианогруппы, С<sub>1</sub>-6 алкила, С<sub>1</sub>-6галогеналкила, С<sub>1</sub>-6гидроксиалкила, С<sub>1</sub>-6дигидроксиалкила, -NH-NHR<sub>19</sub>, -NHR<sub>19</sub>, -OR<sub>19</sub>, -NHC(O)R<sub>19</sub>, -NHC(O)NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sub>19</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, -C(O)OR<sub>19</sub>, -C(O)NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>21</sub>, -C(O)R<sub>21</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, С<sub>3</sub>-8циклоалкила, арила, гетероциклила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P, гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O, S и P; где подстрочный индекс q представляет собой целое число от 0 до 6; и где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил замещены 0 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из С<sub>1</sub>-алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>21</sub>, галогена, цианогруппы и оксогруппы;

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> и R<sub>16</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, С<sub>1</sub>-алкила, С<sub>3</sub>-8циклоалкила, С<sub>6</sub>-10арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и С<sub>1</sub>-алкила;

R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, С<sub>1</sub>-алкила и CF<sub>3</sub>;

R<sub>19</sub> и R<sub>20</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>2</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-алкинила и C<sub>3</sub>-циклоалкила; и

каждый R<sub>21</sub> независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, -ОН, C<sub>1</sub>-6 алкила, C<sub>1</sub>-6галогеналкила, C<sub>1</sub>-6гидроксиалкила, C<sub>2</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-алкинила и C<sub>3</sub>-циклоалкила.

Вариант осуществления 3 представляет собой соединение по варианту осуществления 1 или 2, где подстрочные индексы a и b каждый равны 1.

Вариант осуществления 4 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 3, где Y<sub>1</sub> представляет собой прямую связь.

Вариант осуществления 5 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 4, где Y<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил.

Вариант осуществления 6 представляет собой соединение по варианту осуществления 5, где Y<sub>2</sub> представляет собой метил.

Вариант осуществления 7 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 6, где

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-дигидроксиалкила, C<sub>3</sub>-8циклоалкила, 3- или 6-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S; где гетероциклил и циклоалкил замещены 0 - 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>21</sub>, галогена, циано-группы и оксо-группы.

Вариант осуществления 8 представляет собой соединение по варианту осуществления 7, где R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-галогеналкила.

Вариант осуществления 9 представляет собой соединение по варианту осуществления 8, где R<sub>13</sub> представляет собой атом водорода, Cl, Br, метил или CF<sub>3</sub>.

Вариант осуществления 10 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 9, где

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6</sub>-10арила и 5-9-членной гетероарильной группы, содержащей 1 - 4 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, C(O), O и S; и необязательно замещен 1 - 5 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, amino-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила, C<sub>3</sub>-8циклоалкила, C<sub>3</sub>-

8циклоалкенила,  $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ ,  $\text{OR}_{14}$ ,  $\text{SR}_{14}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ .

Вариант осуществления 11 представляет собой соединение по варианту осуществления 10, где

$\text{R}_1$  представляет собой фенил или 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S; и необязательно замещен 1, 2 или 3  $\text{R}_{12}$  группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламиногруппы, ди( $\text{C}_{1-4}$ алкил)аминогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкоксигруппы,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$ аминоалкила и  $\text{OR}_{14}$ .

Вариант осуществления 12 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 11, где  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$  и  $\text{R}_{11}$  представляют собой атом водорода.

Вариант осуществления 13 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 12, где:

$\text{R}_6$  выбран из группы, состоящей из аминогруппы,  $\text{C}_{1-4}$ аминоалкила и  $\text{C}_{1-4}$ алкиламиногруппы; и

$\text{R}_7$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, амидогруппы, цианогруппы, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, любой из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из аминогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкила и  $\text{C}_{1-4}$ алкоксигруппы.

Вариант осуществления 14 представляет собой соединение по варианту осуществления 13, где

$\text{R}_6$  представляет собой аминогруппу или аминометил; и

$\text{R}_7$  выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы,  $\text{C}_{1-4}$ алкила и  $\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкила.

Вариант осуществления 15 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 12, где

$\text{R}_6$  и  $\text{R}_7$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N,  $\text{C}(\text{O})$ , O и  $\text{S}(\text{O})_m$ , и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из

группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

Вариант осуществления 16 представляет собой соединение по варианту осуществления 15, где

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

Вариант осуществления 17 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 12, где

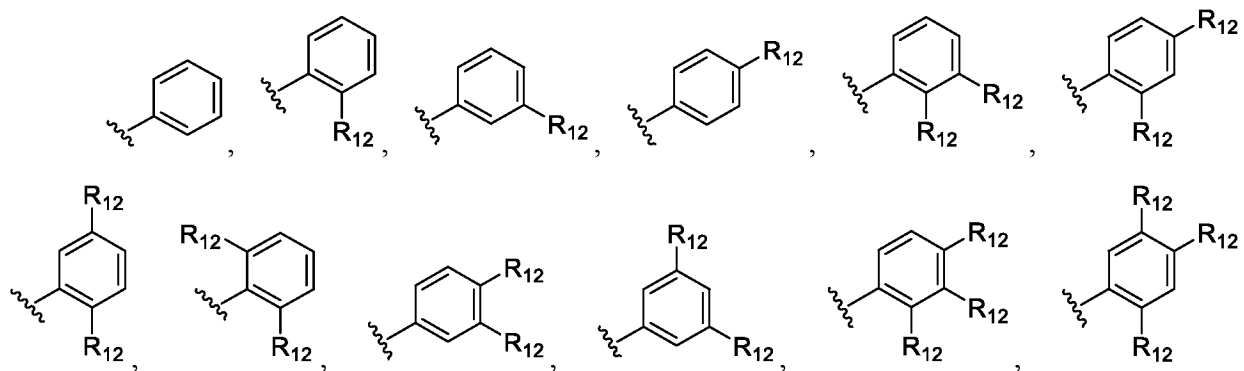
R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из amino-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

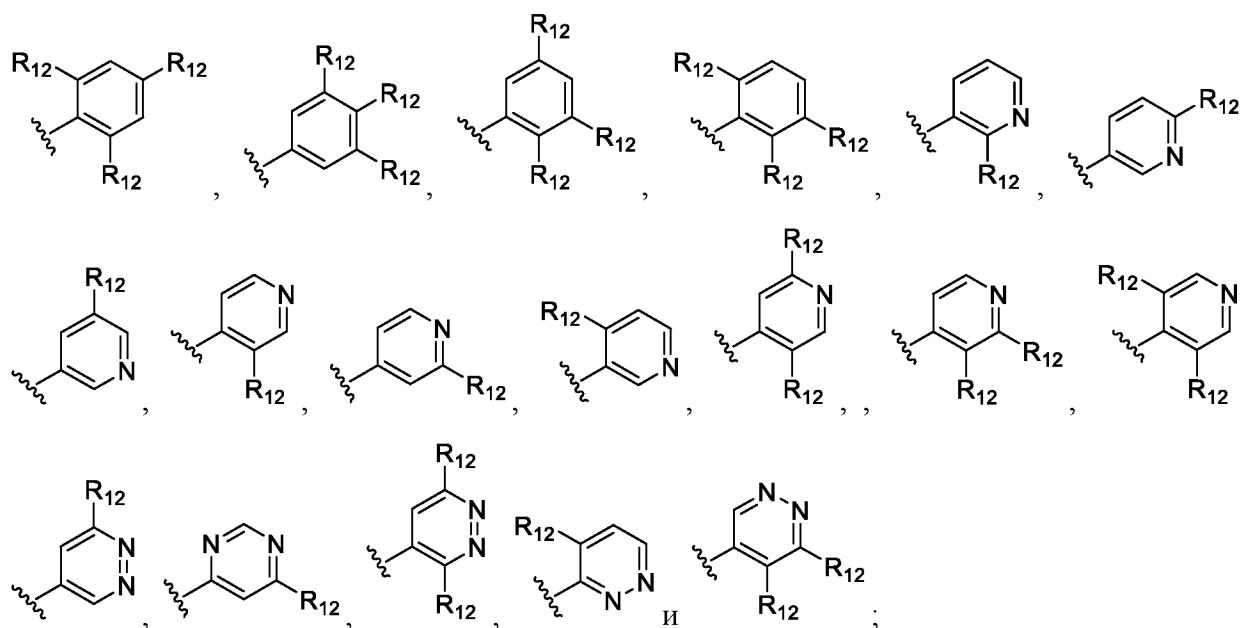
Вариант осуществления 18 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 17, где

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила и 1,2,4-триазинила; и необязательно замещен 1, 2 или 3 группами R<sub>12</sub>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, amino-группы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>.

Вариант осуществления 19 представляет собой соединение по варианту осуществления 18, где R<sub>1</sub> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 1 - 3 группами R<sub>12</sub>.

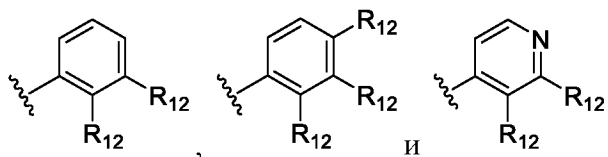
Вариант осуществления 20 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 18, где R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:





каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, амино-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>.

Вариант осуществления 21 представляет собой соединение по варианту осуществления 20, где R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:



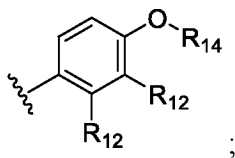
Вариант осуществления 22 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 - 21, где R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила.

Вариант осуществления 23 представляет собой соединение по варианту осуществления 22, где R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила.

Вариант осуществления 24 представляет собой соединение по варианту осуществления 1, где R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub>арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидо-группы, амино-группы,

галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-галогеналкоксигруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

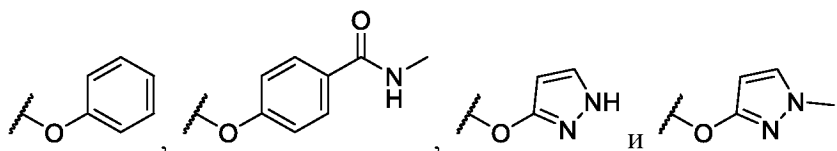
Вариант осуществления 25 представляет собой соединение по варианту осуществления 1, где R<sub>1</sub> представляет собой



каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; и

R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов в качестве вершин цикла, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидогруппы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы и C<sub>1</sub>-алкила.

Вариант осуществления 26 представляет собой соединение по варианту осуществления 1, где каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,



Вариант осуществления 28 представляет собой соединение по варианту осуществления 1 или 2 для использования в качестве лекарственного средства.

Вариант осуществления 29 представляет собой соединение по варианту осуществления 1 или 2 для использования в лечении заболевания, вызванного одной или более мутациями RTPN11.

Вариант осуществления 30 представляет собой соединение по варианту осуществления 1 или 2 для использования в лечении рака.

Вариант осуществления 31 представляет собой соединение по варианту осуществления 30, где рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, меланомы, рака груди и рака кишечника.

Вариант осуществления 32 представляет собой соединение по варианту осуществления 1 или 2 для использования в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или патологического состояния, облегчаемого

при ингибировании RTPN11.

Вариант осуществления 33 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение по варианту осуществления 1 или 2 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Вариант осуществления 34 представляет собой способ ингибирования RTPN11, включающий контакт RTPN11 с соединением по варианту осуществления 1 или 2.

Вариант осуществления 35 представляет собой способ лечения RTPN11-опосредуемого заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по варианту осуществления 1 или 2 пациенту, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления 36 представляет собой способ по варианту осуществления 35, где заболевание представляет собой рак.

Вариант осуществления 37 представляет собой способ по варианту осуществления 36, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака кишечника, лейкоза и меланомы.

Вариант осуществления 38 представляет собой способ лечения RTPN11-опосредуемого заболевания, включающий введение:

а. терапевтически эффективного количества соединения по варианту осуществления 1 или 2; и

б. другого терапевтического агента.

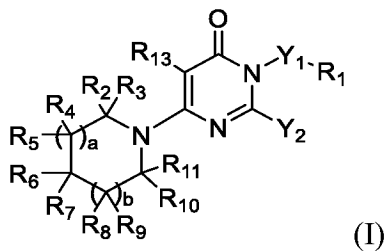
Вариант осуществления 39 представляет собой способ по варианту осуществления 38, где заболевание представляет собой рак.

Вариант осуществления 40 представляет собой способ по варианту осуществления 39, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака кишечника, лейкоза и меланомы.



## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

подстрочный индекс a равен 1;

подстрочный индекс b равен 1;

Y<sub>1</sub> представляет собой прямую связь;

Y<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил;

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из фенила или 5-6-членной гетероарильной группы, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и не замещен или замещен 1, 2 или 3 R<sub>12</sub> группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-аминоалкила и OR<sub>14</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>3</sub>-циклоалкила;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, цианогруппы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкоксигруппы, аминогруппы, гидроксигруппы, C<sub>3</sub>-циклоалкила, галогена и C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из аминогруппы, C<sub>1</sub>-аминоалкила и C<sub>1</sub>-алкиламиногруппы;

R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, -C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-алкиламидо, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амидо, цианогруппы, галогена и гидроксигруппы, или выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-гидроксиалкила;

или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 0 - 3 гетероатомов или групп, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>;

подстрочный индекс m равен 0, 1 или 2;

указанное насыщенное или ненасыщенное кольцо, образованное R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, является незамещенным или замещено 1 - 3 группами, независимо выбранными из группы,

состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>-галогеналкила, C<sub>1-4</sub>-галогеналкокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>-аминоалкила;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут формировать 5-6-членное кольцо, содержащее 0 - 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

любые две группы из R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>10</sub> могут формировать прямую связь или 1- или 2-атомный углеродный мостик;

R<sub>13</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-галогеналкила; и

R<sub>14</sub> выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых не замещен или замещен одной или больше группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-алкиламидо, ди(C<sub>1-4</sub>-алкил)амидо, амино-группы, галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>-галогеналкила, C<sub>1-4</sub>-галогеналкокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>-аминоалкила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y<sub>2</sub> представляет собой метил.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sub>13</sub> представляет собой атом водорода, Cl, Br, метил или CF<sub>3</sub>.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> представляют собой атом водорода.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

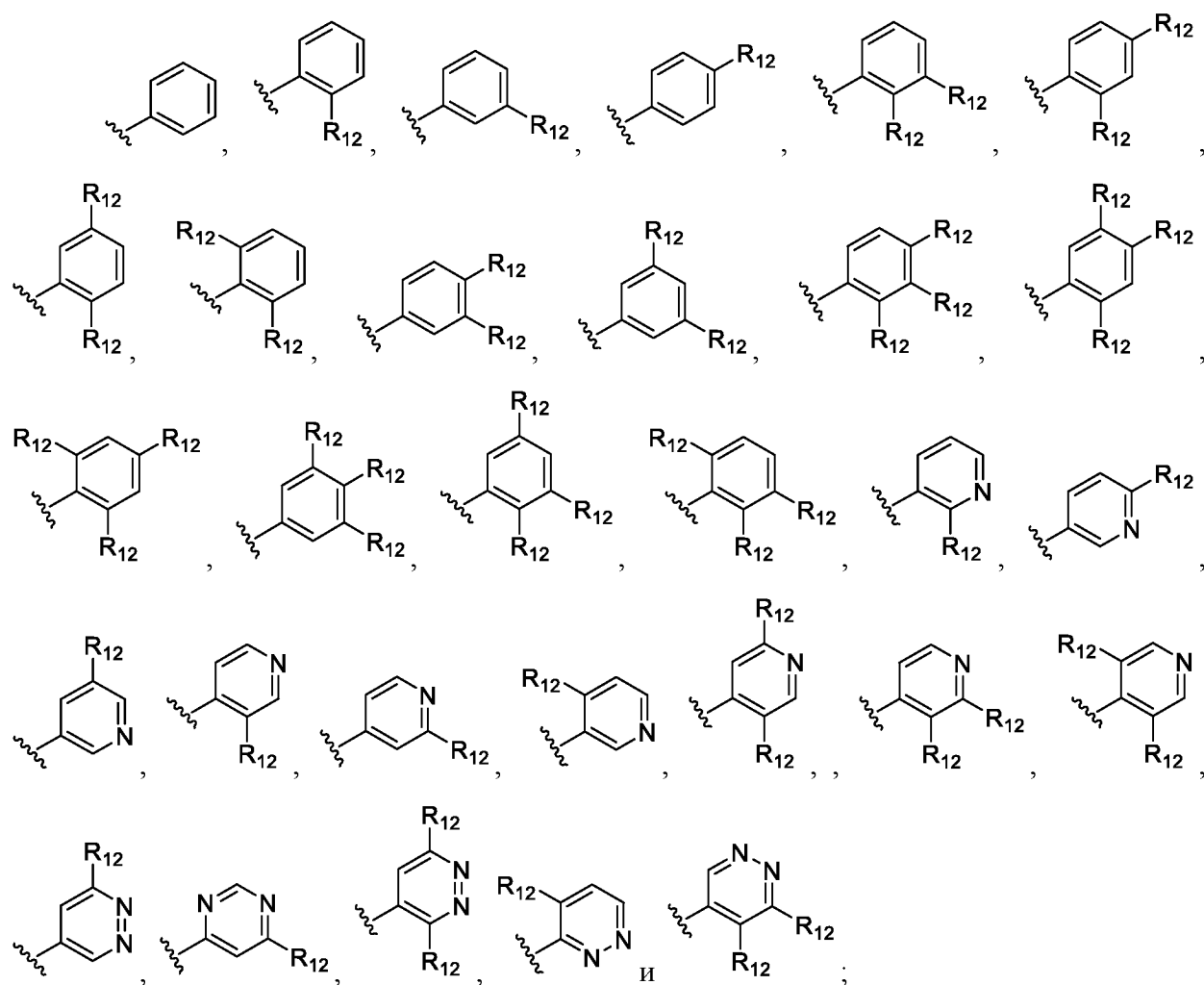
R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 3-7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов или групп, независимо выбранных из N, C(O), O и S(O)<sub>m</sub>, и незамещенное или замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>-аминоалкила.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, формируют 4-6-членное насыщенное кольцо, содержащее 1 - 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, и незамещенное или замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из амино-группы, галогена, гидроксигруппы, C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>1-4</sub>-алкокси-группы, C<sub>1-4</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1-4</sub>-аминоалкила.

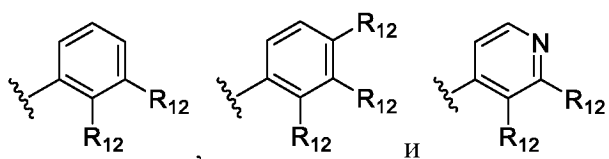
7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R_1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 1 - 3 группами  $R_{12}$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы,  $C_1$ -алкиламиногруппы, ди( $C_1$ -алкил)аминогруппы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -алкоксигруппы,  $C_1$ -галогеналкила,  $C_1$ -аминоалкила и  $OR_{14}$ .

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



каждый  $R_{12}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы,  $C_1$ -алкиламиногруппы, ди( $C_1$ -алкил)аминогруппы,  $C_1$ -алкила,  $C_1$ -алкоксигруппы,  $C_1$ -галогеналкила,  $C_1$ -аминоалкила и  $OR_{14}$ .

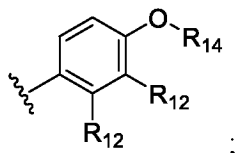
9. Соединение по п. 8, где  $R_1$  выбран из группы, состоящей из:



10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R_{14}$  выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 - 4

гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых не замещен или замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидио-группы, amino-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-галогеналкокси-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы и C<sub>1</sub>-аминоалкила.

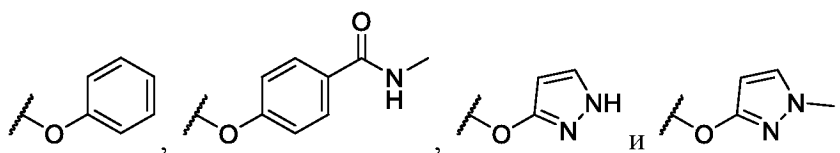
11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sub>1</sub> представляет собой



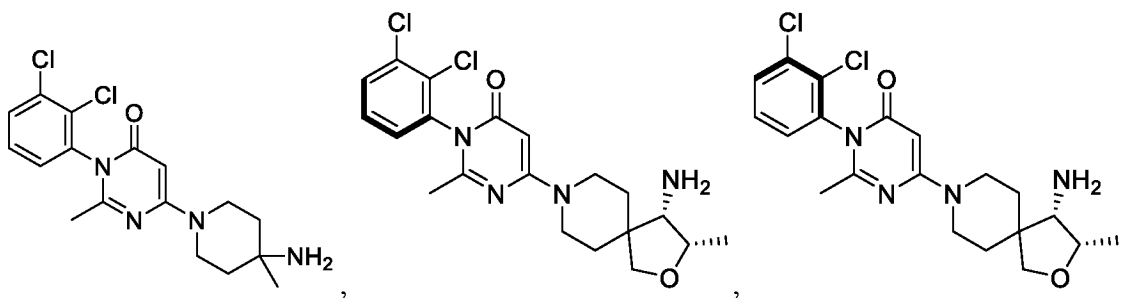
каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, amino-группы, C<sub>1</sub>-алкиламино-группы, ди(C<sub>1</sub>-алкил)амино-группы, C<sub>1</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-алкокси-группы, C<sub>1</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-аминоалкила; и

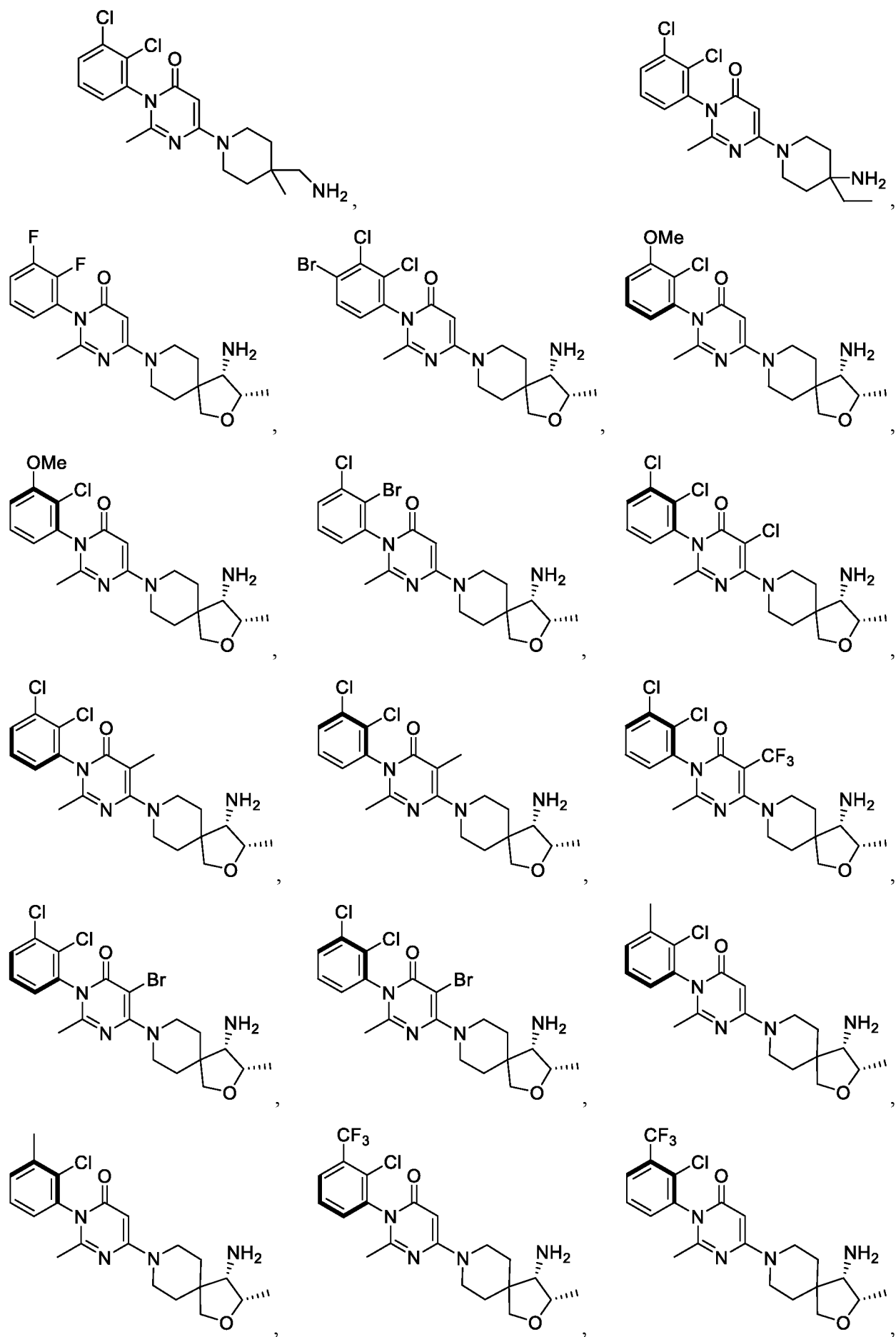
R<sub>14</sub> представляет собой фенил или 5-6 членный гетероарил, содержащий 1 - 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых не замещен или замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-алкиламидио-группы, галогена, гидроксигруппы, циано-группы и C<sub>1</sub>-алкила.

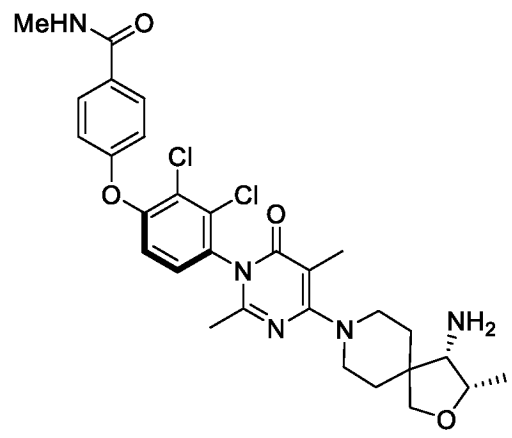
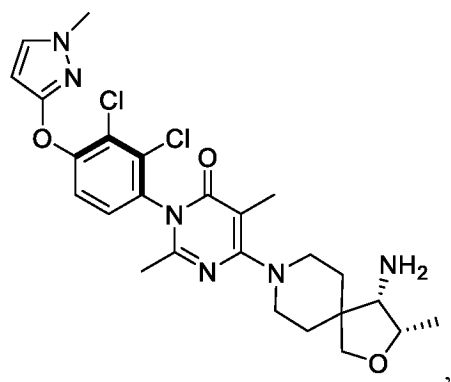
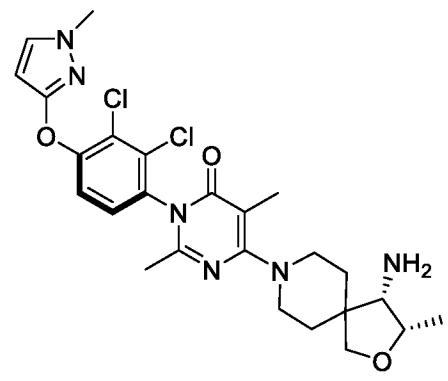
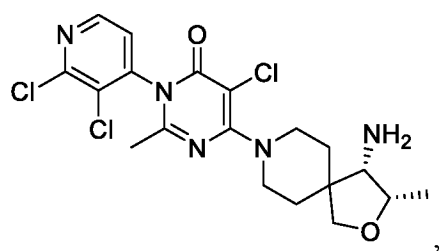
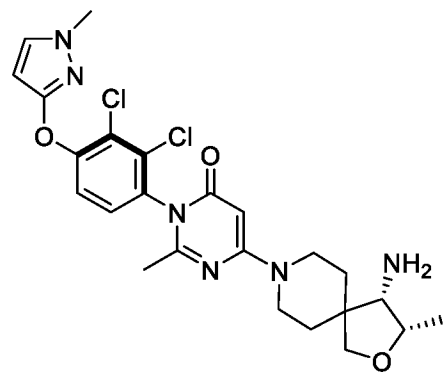
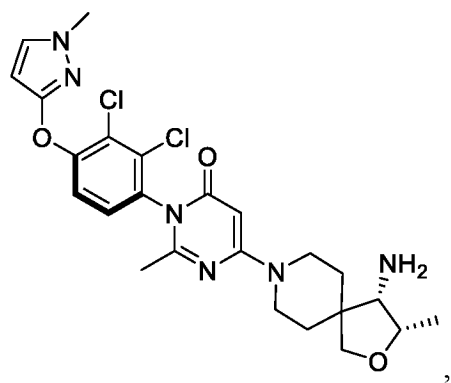
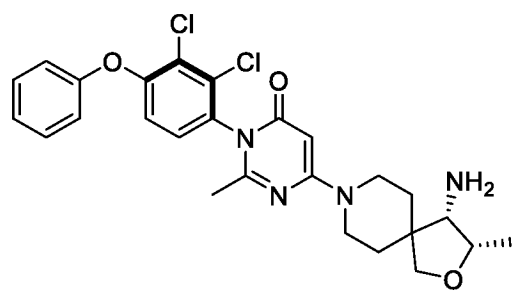
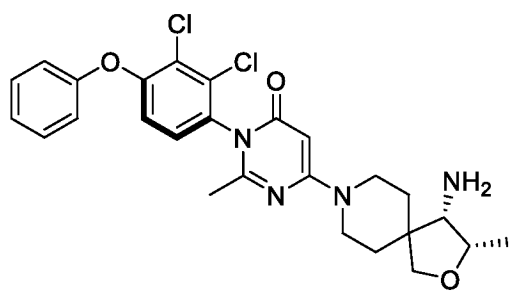
12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,

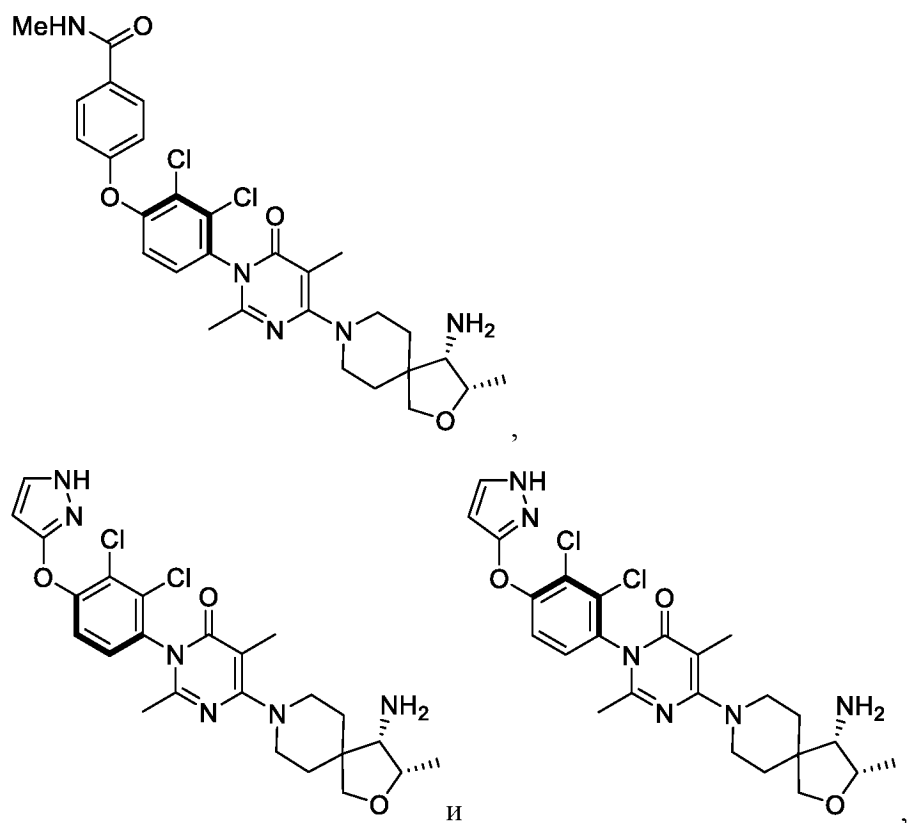


13. Соединение по п. 1, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:



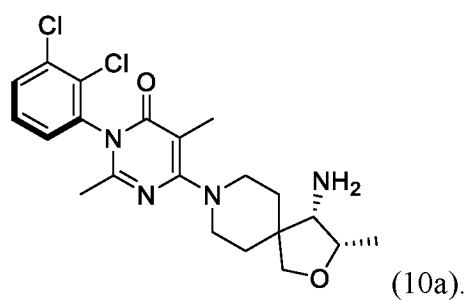




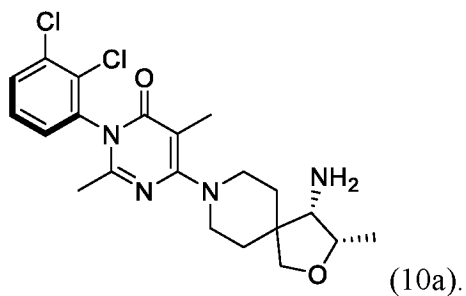


или его фармацевтически приемлемая соль.

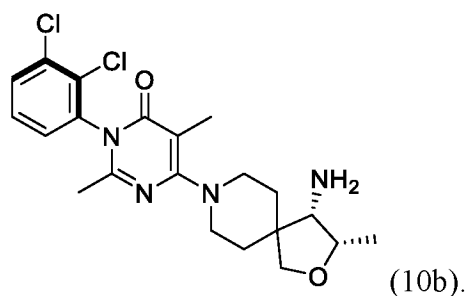
14. Соединение, представленное формулой:



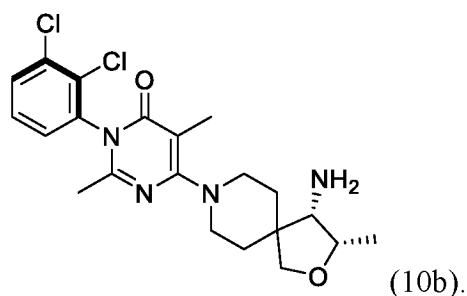
15. Фармацевтически приемлемая соль соединения, где соединение представлено формулой:



16. Соединение, представленное формулой:

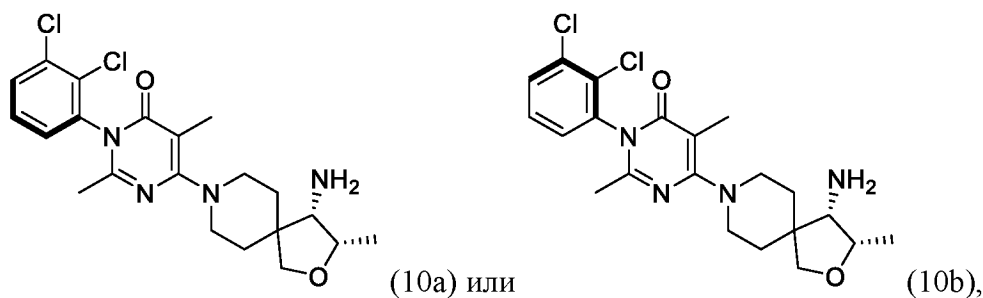


17. Фармацевтически приемлемая соль соединения, где соединение представлено формулой:



18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой:



или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

20. Применение соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения RTPN11-опосредуемого заболевания, где RTPN11-опосредуемое заболевание представляет собой синдром Нунан, синдром Леопард, или рак, выбранный из группы, состоящей из рака груди, рака кишечника, рака легких, рака пищевода, рака желудка, лейкоза и меланомы.

21. Применение соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического агента для лечения RTPN11-опосредуемого заболевания, где RTPN11-опосредуемое заболевание представляет собой синдром Нунан, синдром Леопард,



или рак, выбранный из группы, состоящей из рака груди, рака кишечника, рака легких, рака пищевода, рака желудка, лейкоза и меланомы.

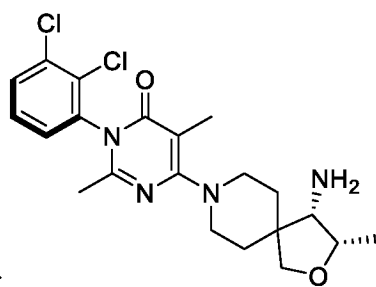
22. Применение по п. 20 или 21, где рак представляет собой рак кишечника.

23. Применение по п. 22, где рак представляет собой колоректальный рак.

24. Применение по п. 20 или 21, где рак представляет собой рак легких.

25. Применение по п. 23, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

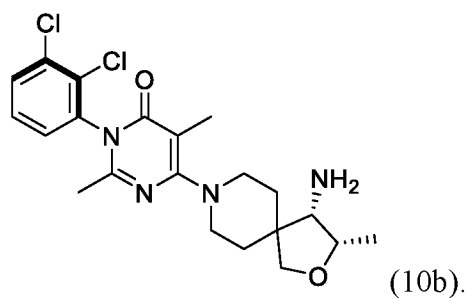
26. Применение по п. 20 или 21, где соединение представлено



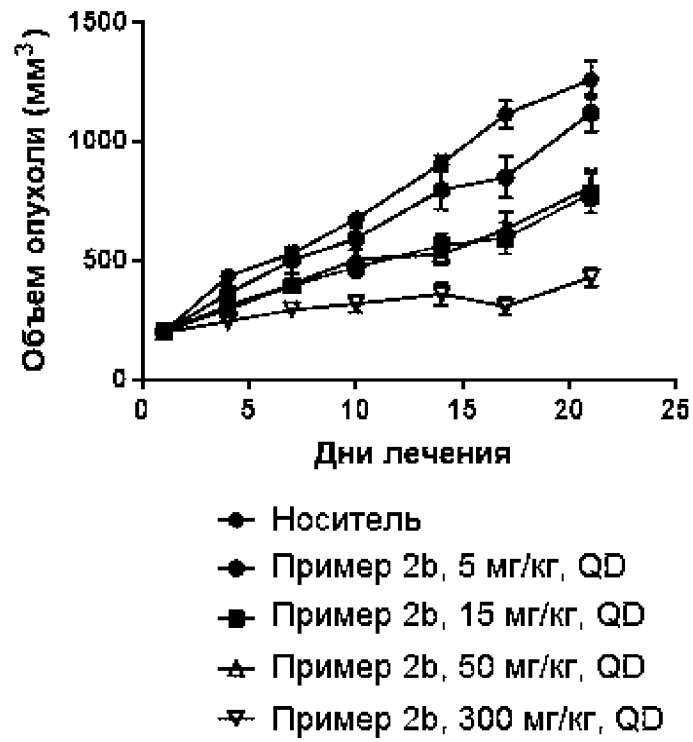
формулой:

(10a).

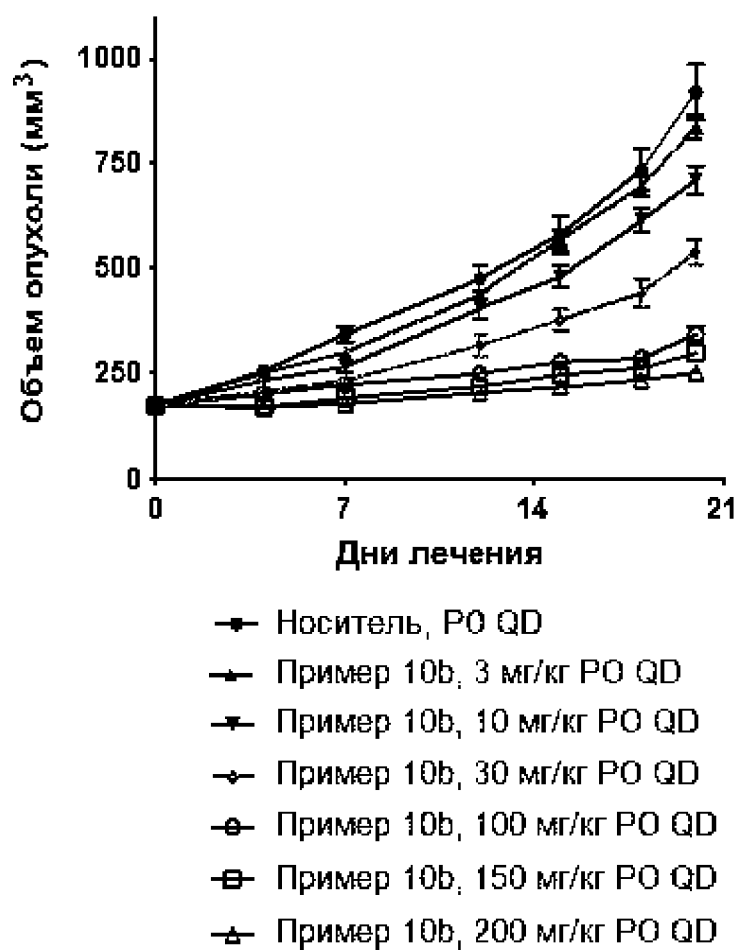
27. Применение по п. 20 или 21, где соединение представлено формулой:



(10b).



ФИГ. 1



Фиг. 2

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 052736-504001 WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/045903	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 9 August 2019 (09-08-2019)	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 10 August 2018 (10-08-2018)
Applicant  BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed  
 a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established by this Authority to read as follows:

6-(4-AMINO-3-METHYL-2-OXA-8-AZASPIRO[4.5]DECAN-8-YL)-3-(2,3-DICHLOROPHENYL)-2-METHYLPYRIMIDIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS AS PTPN11 (SHP2) INHIBITORS FOR TREATING CANCER

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
 as suggested by the applicant  
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

## Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to 6-(4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)-2-methylpyrimidin-4(3H)-one derivatives and related compounds which are useful as inhibitors of PTPN11 (SHP2) for the treatment or prevention of cancer and other PTP-mediated diseases.

A preferred compound is e.g. 6-((3S,4S)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(Ra)-(2,3-dichloro-4-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)oxy)phenyl)-2,5-dimethylpyrimidin-4(3H)-one (example 18b) with a IC50 of 3 nM in a PTPN11-E76K mutant enzyme inhibition assay.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/US2019/045903

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. C07D491/10 C07D401/04 A61K31/513 A61K31/438 A61P35/00  
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/203405 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 22 December 2016 (2016-12-22) page 1, paragraph [0001] page 181 - page 184; examples 123-127, 129, 131-133, 135-138, 140, 141; table 17 page 185 - page 198; examples 143-144, 146, 148, 150-167, 172-177, 179-202; table 17 page 198, paragraph [00457] - page 199, paragraph [00459] claims 1, 5-8, 10, 11, 17, 18, 21, 22 -----	1-40

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
  
 8 October 2019

Date of mailing of the international search report  
  
 28/10/2019

Name and mailing address of the ISA/  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer  
  
 Cortés Suárez, José

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/045903

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016203405	A1	22-12-2016	
		CN 107787323 A	09-03-2018
		EP 3310771 A1	25-04-2018
		JP 2018517746 A	05-07-2018
		US 2018251471 A1	06-09-2018
		WO 2016203405 A1	22-12-2016
-----			