

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490132 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.27

(22) Дата подачи заявки
2020.06.11

(51) Int. Cl. *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ Cot И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/861,390

(32) 2019.06.14

(33) US

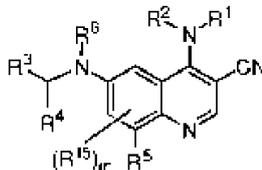
(62) 202193143; 2020.06.11

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Каналес Эда И., Десай Маной К.,
Горман Эрик, Ли Цзяю, Сайто
Роланд Д., Тэйлор Джеймс Г., Райт
Натан И. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится по существу к модуляторам Cot (рак щитовидной железы типа Осака) общей формулы (I) и способам их применения и производства.



202490132

A1

A1

202490132

МОДУЛЯТОРЫ COT И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестные ссылки на смежные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/861,390, поданной 14 июня 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

Область техники

Настоящее описание относится по существу к модуляторам Cot (рак щитовидной железы типа Осака) и способам их применения и получения.

Предпосылки создания изобретения

Белок Cot (рак щитовидной железы типа Осака) представляет собой серин/треонинкиназу, которая является членом семейства MAP-киназы киназы киназы (MAP3K). Он также известен как TPL2 (локус прогрессирования опухоли), MAP3K8 (митоген-активированная протеинкиназа киназы киназы 8), или EST (трансформант саркомы Юинга). Cot идентифицировали по его онкогенной трансформирующей активности в клетках, и было показано, что он регулирует онкогенные и воспалительные пути.

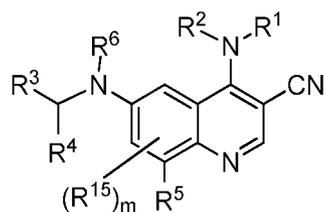
Известно, что Cot находится ближе к 5' концу от MEK-ERK и является существенно важным для продуцирования ЛПС-индуцированного фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Было показано, что Cot участвует как в продуцировании, так и в сигнализации ФНО α . ФНО α представляет собой провоспалительный цитокин и играет важную роль в воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РС), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), диабет, сепсис, псориаз, нарушение регуляции экспрессии ФНО- α и отторжение трансплантата.

Следовательно, агенты и способы, которые модулируют экспрессию или активность Cot, могут быть использованы для профилактики или лечения таких заболеваний.

Раскрытие сущности изобретения

В настоящем описании обеспечены соединения, которые модулируют экспрессию или активность Cot. В описании также обеспечены композиции, включая фармацевтические композиции, наборы, которые включают эти соединения, и способы применения (или введения) и получения этих соединений. Соединения, обеспеченные в настоящем документе, могут быть использованы при лечении заболеваний, расстройств или состояний, которые опосредованы Cot. В описании также обеспечены соединения для применения в терапии. В описании дополнительно обеспечены соединения для применения в способе лечения заболевания, расстройства или состояния, которое опосредовано Cot. Более того, в описании обеспечено применение соединений при получении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, которое опосредовано (или по меньшей мере частично опосредовано) Cot.

В одном аспекте обеспечено соединение, имеющее структуру формулы I:



(I),

где

- 5 R^1 представляет собой водород, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-C(O)-R^7$, $-S(O)_2-R^7$, $-C_{1-9}$ алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^1 ;

- 10 R^2 представляет собой водород, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^2 ;

или R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены с образованием гетероциклила или гетероарила, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^2 ;

- 15 R^3 представляет собой гетероциклил или гетероарил, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^3 ;

R^4 представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, причем каждый арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^4 ;

- 20 R^5 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^5 ;

- 25 R^6 представляет собой $-C(O)O-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)O-R^{16}-OR^{17}$; $-C(O)O-R^{16}-OH$; $-C(O)O-R^{16}-OC(O)R^{17}$; $-C(O)-C(O)OR^{12}$ или $-C(O)O-R^{16}-OC(O)R^{17}NH_2$;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^7 ;

- 5 R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой водород, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^8 ;

- 10 R^{10} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил,

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^{1b} ;

- каждый $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7$ и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

- каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15}
циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил,

5 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

R^{13} и R^{14} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6}
алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

10 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} , или R^{13} и R^{14} вместе с азотом, к которому они
присоединены, образуют гетероциклил, при этом указанный гетероциклил необязательно
замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$,
 $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$,
15 $N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15}
циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

R^{16} представляет собой C_{1-3} алкил или циклопропил, необязательно замещенный 1–4 C_{1-3} алкилами или
циклопропилами;

R^{17} представляет собой C_{1-9} алкил, циклоалкил или гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 R^{16} ;

20 и

каждый Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$,
тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил,
гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$,
 $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$,
25 $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$,
 $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$,
 $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$,
 $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$,
30 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$,
 $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$,
 $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$,
 $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

Z^9 представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$ или $-\text{O}-\text{R}^{12}$;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6}

5 алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

10 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидроксо, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил,

15 $\text{O}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{O}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{O}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NH}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-\text{N}(\text{арил})_2$, $-\text{N}(\text{гетероарил})_2$, $-\text{N}(\text{гетероциклил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(арил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероциклил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероциклил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероциклил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{арил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероарил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероциклил})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероциклил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{S}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{S}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{S}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{S}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{S}(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$

алкил), $-S(O)N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$, $-S(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-S(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-S(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-S(O)(\text{арил})$, $-S(O)(\text{гетероарил})$, $-S(O)(\text{гетероцикл})$, $-S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-S(O)_2(\text{арил})$, $-S(O)_2(\text{гетероарил})$, $-S(O)_2(\text{гетероцикл})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкил})$ или $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1–4 галогенами, C_{1-9} алкилами, C_{1-8} галогеналкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-NH(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NH(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NH(\text{арилами})$, $-NH(\text{гетероарилами})$, $-NH(\text{гетероциклами})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-N(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})_2$, $-NHC(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NHC(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NHC(O)(\text{арилами})$, $-NHC(O)(\text{гетероарилами})$, $-NHC(O)(\text{гетероциклами})$, $-NHC(O)O(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкинилами})$, $-NHC(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NHC(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NHC(O)O(\text{арилами})$, $-NHC(O)O(\text{гетероарилами})$, $-NHC(O)O(\text{гетероциклами})$, $-NHC(O)NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-S(O)_2(\text{арилами})$, $-S(O)_2(\text{гетероарилами})$, $-S(O)_2(\text{гетероциклами})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-O(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-O(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-O(\text{арилами})$, $-O(\text{гетероарилами})$, $-O(\text{гетероциклами})$ или $-O(C_{1-9} \text{ алкилами})$;

m равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог. В некоторых вариантах осуществления предложен способ применения (или введения) соединений формулы I или дополнительной (-ых) формулы (формул), приведенной (-ых) в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния у млекопитающего, такого как человек, который поддается лечению модулятором Cot.

В определенных вариантах осуществления описания обеспечены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения согласно описанию (например, соединение формулы I или дополнительной (-ых) формулы (формул), приведенной (-ых) в настоящем документе) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Краткое описание графических материалов

На **ФИГ. 1** показана динамика концентрации соединения А в плазме после перорального введения собакам соединения В по сравнению с динамикой после перорального введения соединения А.

На **ФИГ. 2** показана динамика концентрации соединения А и соединения D в плазме после перорального введения собакам соединения С.

Подробное описание

Настоящее описание относится к ингибиторам Cot или TPL2. Описание также относится к композициям и способам, относящимся к ингибиторам TPL2, и применению таких соединений для лечения и профилактики заболеваний и состояний посредством связывания TPL2 с указанными соединениями. Настоящее описание также относится к композициям и способам лечения и профилактики рака, диабета, воспалительного заболевания или заболевания печени, включая ингибитор TPL2 в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Известен ряд ингибиторов Cot, и их исследуют в связи с рядом физиологических состояний, включая, например, воспалительные заболевания. Было показано, что Cot, или TPL2, регулирует онкогенные и воспалительные пути. TPL2 идентифицировали по его онкогенной трансформирующей активности в клетках, и было показано, что он регулирует онкогенные и воспалительные пути. TPL2 экспрессирует в широком спектре иммунных клеток и регулирует ERK-опосредованную экспрессию гена после множества стимулов, включая, например, бактериальные продукты, такие как ЛПС и бактериальные пептидогликаны, ФНО α и ИЛ-1 β . Например, при воспалительном заболевании кишечника воспаление кишечника отражает потерю гомеостатической связи кишечной микробиоты с иммунной системой организма-хозяина. При ВЗК гомеостатический ответ на комменсальные бактерии можно заменить устойчивой и усиленной иммунной сигнализацией. Ингибирование TPL2 может обеспечивать возможность регенерации иммунного гомеостаза, например, у пациентов с ВЗК, посредством ослабления усиленной воспалительной сигнализации.

В вариантах осуществления настоящего описания обеспечены соединения, которые обеспечивают ингибирование TPL2. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения демонстрируют желаемые фармакокинетические свойства. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения расщепляются, например расщепляются в кишечнике, с образованием соединений, которые ингибируют TPL2. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения обладают улучшенной растворимостью по сравнению с известными ингибиторами TPL2. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения обеспечивают улучшенное системное воздействие ингибиторов TPL2 по сравнению с известными соединениями.

Определения и общие параметры

В нижеследующем описании представлены примеры способов, параметров и т. п. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема настоящего описания, напротив, представлено в качестве описания примеров осуществления.

В контексте настоящего описания изобретения следующие слова, фразы и символы должны по существу иметь указанные ниже значения, если только контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

Тире («-»), которое не стоит между двумя буквами или символами, используют для указания точки прикрепления заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединяется через атом углерода. Тире в начале или конце химической группы ставится в целях удобства; химические группы можно показывать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистая линия, пересекающая

5 линию структуры, указывает на точку присоединения группы. Если того не требуют химические свойства или структура, направленность не указывается и не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа.

Префикс C_{u-v} указывает на то, что следующая за ним группа имеет от u до v атомов углерода. Например, термин « C_{1-6} алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

10 Ссылка на «около» в отношении значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. В определенных вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество $\pm 5\%$. В определенных других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество $\pm 1\%$. Кроме того,

15 термин «около X » включает описание X . Все элементы, указанные в единственном числе, также могут быть использованы и во множественном, если из контекста явно не следует иное. Так, например, указание на «соединение» включает множество таких соединений, а указание на «анализ» включает указание на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной

20 цепи. В контексте настоящего документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C_{1-20} алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C_{1-8} алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C_{1-6} алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C_{1-4} алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов углерода,

25 называется химическим наименованием или идентифицируется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие это количество атомов углерода; так, например, термин «бутил» включает н-бутил (т. е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т. е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т. е. $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т. е. $-C(CH_3)_3$); а термин «пропил» включает н-пропил (т. е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т. е. $-CH(CH_3)_2$).

30 Термин «алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углеродную двойную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2-20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2-8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2-6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутаденил (включая 1,2-бутаденил и 1,3-бутаденил).

35 Термин «алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углеродную тройную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2-20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2-8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2-6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода

(т. е. C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

5 Термин «алкокси» относится к группе алкил–O–. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

Термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе в соответствии с приведенным выше определением, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном.

Термин «алкилтио» относится к группе алкил–S–.

10 Термин «ацил» относится к группе –C(O)R, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; причем каждый из них может быть необязательно замещенным в соответствии с определением в настоящем документе. Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

15 Термин «амидо» относится как к группе C-амидо, которая относится к группе –C(O)NR^yR^z, так и к группе N-амидо, которая относится к группе –NR^yC(O)R, причем R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила или гетероарила; причем каждый из них может быть необязательно замещенным.

Термин «амино» относится к группе –NR^yR^z, причем R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, арила или гетероарила; причем каждый из них может быть необязательно замещенным.

20 Термин «амидино» относится к –C(NH)(NH₂).

25 Термин «арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В контексте настоящего документа арил имеет от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₆₋₂₀ арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₆₋₁₂ арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₆₋₁₀ арил). Примеры арильных групп включают фенил, нафтиленил, фторенил и антраценил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом в соответствии с приведенным ниже определением. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклом, полученная кольцевая система 30 представляет собой гетероцикл.

Термин «азидо» относится к –N₃.

Термин «карбамоил» относится как к группе O-карбамоил, которая относится к группе –O–C(O)NR^yR^z, так и к группе N-карбамоил, которая относится к группе –NR^yC(O)OR^z, причем R^y и R^z

независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила или гетероарила; причем каждый из них может быть необязательно замещенным.

Термин «карбоксил» относится к $-C(O)OH$.

5 Термин «карбоксилловый эфир» относится как к $-OC(O)R$, так и к $-C(O)OR$, причем R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; причем каждый из них может быть необязательно замещенным в соответствии с определением в настоящем документе.

Термин «циано», или «карбонитрил», относится к группе $-CN$.

10 Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в 15 кольце (т. е. C_{3-6} циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «гуанидино» относится к $-NHC(NH)(NH_2)$.

Термин «гидразино» относится к $-NHNH_2$.

20 Термин «имино» относится к группе $-C(NR)R$, причем каждый R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; причем каждый из них может быть необязательно замещенным в соответствии с определением в настоящем документе.

25 Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод. Термин «галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе в соответствии с приведенным выше определением, причем один или более атомов водорода заменены галогеном. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, его могут указывать с использованием префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых функциональных групп. Термины «дигалогеналкил» и «тригалогеналкил» относятся к алкилу, замещенному двумя («ди-») или тремя («три-») галогеновыми группами, которые необязательно могут представлять собой один и тот же 30 галоген. Примеры галогеналкила включают дифторметил ($-CHF_2$) и трифторметил ($-CF_3$).

Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой каждый из одного или более атомов углерода (и любых ассоциированных атомов водорода) независимо замещен одной и той же или другой гетероатомной группой. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, имеющую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть

независимо заменены одной и той же или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, без ограничений, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ и т. п., причем R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероциклил, при этом каждый из них может быть необязательно замещенным. Примеры гетероалкильных групп включают $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$ и $-CH_2NRCH_3$, причем R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, при этом каждый из них может быть необязательно замещенным. В контексте настоящего документа гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, без ограничений, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, причем гетероарил может быть связан с любым кольцом конденсированной системы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно кольцо или множество конденсированных колец, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от соединения с остальной частью молекулы (т. е. через любое конденсированное кольцо). Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом в соответствии с выше приведенным определением.

Термин «гетероциклил» относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкильному группам с одним или более кольцевыми гетероатомами, которые независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом независимо от присоединения (т. е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин «гетероциклил» должен включать любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем кольцо может быть конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом независимо от присоединения к остальной части молекулы. В контексте настоящего документа гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{2-20} гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{2-12} гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{2-10} гетероциклил), от 2 до 8 атомов

углерода в кольце (т. е. C_{2-8} гетероцикл), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} гетероцикл), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} гетероцикл) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-6} гетероцикл); и имеет от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранные из азота, кислорода или серы. Гетероцикл может содержать одну или более оксо- и/или тиоксогрупп. Примеры гетероциклических групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В контексте настоящего документа термин «мостиковый гетероцикл» относится к циклической функциональной группе из 4–10 членов, соединенной на двух несмежных атомах гетероцикла с одной или более (например, 1 или 2) циклическими функциональными группами, имеющими по меньшей мере один гетероатом, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа мостиковый гетероцикл включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Термин «спирогетероцикл», также используемый в настоящем документе, относится к кольцевой системе, в которой гетероцикл из 3–10 членов имеет одно или более дополнительных колец, причем одно или более дополнительных колец представляют собой циклоалкил из 3–10 членов или гетероцикл из 3–10 членов, при этом один атом одного или более дополнительных колец также представляет собой атом гетероцикла из 3–10 членов. Примеры спирогетероциклических колец включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают, без ограничений, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидропиридино[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, причем гетероцикл может быть связан посредством любого кольца конденсированной системы.

Термин «гидрокси», или «гидроксил», относится к группе $-OH$. Термин «гидроксиалкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе в соответствии с приведенным выше определением, причем один или более атомов водорода заменены гидроксилом.

Термин «оксо» относится к группе $(=O)$ или (O) .

Термин «нитро» относится к группе $-NO_2$.

Термин «сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R$, причем R представляет собой алкил, галогеналкил, гетероцикл, циклоалкил, гетероарил или арил. Примеры сульфонилла представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

Термин «алкилсульфонил» относится к группе $-S(O)_2R$, причем R представляет собой алкил.

Термин «алкилсульфинил» относится к группе $-S(O)R$, причем R представляет собой алкил.

Термин «тиоцианат» означает $-SCN$.

Термин «тиол» относится к группе –SR, причем R представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероарил или арил.

Термин «тиоксо», или «тион», относится к группе (=S) или (S).

Можно использовать определенные общепринятые альтернативные химические наименования.

5 Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может называться «алкиленовой» группой или «алкиленильной» группой, «ариленовой» или «ариленильной» группой соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда комбинации групп называются в настоящем документе одной функциональной группой, например арилалкил, последняя группа содержит атом, посредством которого функциональная группа
10 присоединена к остальной части молекулы.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» относится к любому одному или более атомам водорода на определенном
15 атоме или группе, которые могут быть заменены или не заменены функциональной группой, отличной от водорода.

Некоторые из соединений существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидиновой кислоты. Независимо от того, какой представлен таутомер, и независимо от природы
20 равновесия между таутомерами, специалистам средней квалификации в данной области件но, что данные соединения содержат таутомеры как амидной, так и имидиновой кислоты. Таким образом, следует понимать, что амидсодержащие соединения включают свои таутомеры имидиновой кислоты. Аналогично следует понимать, что содержащие имидиновую кислоту соединения включают свои амидные таутомеры.

25 Любая приведенная в настоящем документе формула или структура также должна представлять немеченные формы, а также меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, при этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут входить в состав рассматриваемых в
30 описании соединений, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, без ограничений, ^2H (дейтерий, D), ^3H (третий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Кроме того, включаются различные меченные изотопами соединения настоящего описания, например те, в которые включаются радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопами соединения могут быть использованы для исследований метаболизма, кинетики реакций,
35 методик обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиотерапии пациентов.

Настоящее описание также включает «дейтерированные аналоги» соединений формулы I, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещаются дейтерием, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения показывают повышенную устойчивость к метаболизму, и, таким образом, их используют для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему, такому как человек. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют хорошо известными из уровня техники способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения описания могут иметь улучшенные свойства ДМПК (метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств), связанные с абсорбцией, распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, например больший период полувыведения *in vivo*, потребность в меньшей дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное ¹⁸F, может быть использовано для исследований способами ПЭТ или СПЕКТ. Меченные изотопами соединения настоящего описания и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, путем замены не меченного изотопами реагента легко доступным реагентом, меченым изотопами. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I.

Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять с помощью фактора изотопного обогащения. В соединениях настоящего описания любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, должен представлять любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда позиция обозначена конкретно как H, или «водород», следует понимать, что в данной позиции водород имеет распространенный в природе изотопный состав. Соответственно, в соединениях настоящего описания любой атом, обозначенный конкретно как дейтерий (D), должен представлять дейтерий.

В некоторых случаях соединения настоящего описания способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

Обеспечены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. Термин «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые используют для получения фармацевтической композиции, приемлемой для ветеринарного и фармацевтического применения для человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или какой-либо другой точки зрения. Например, термин

«фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» включает соли неорганических кислот и соли органической кислоты. Кроме того, если описанные в настоящем документе соединения получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, такая как фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в приемлемом органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области будут известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Аналогичным образом фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, без ограничений, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины (т. е. $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т. е. $\text{HN}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т. е. $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т. е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенные алкил)амины (т. е. $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенные алкил)амины (т. е. $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т. е. $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т. е. $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т. е. $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т. е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенные алкенил)амины (т. е. $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенные алкенил)амины (т. е. $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т. е. $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т. е. $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$) или смешанные амины и т. п. Конкретные примеры приемлемых аминов включают, исключительно в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т. п.

Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на определенном атоме или группе замещены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что не превышена нормальная валентность этого определенного атома. Один или более заместителей включают, без ограничений, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амина, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, гетероарил, гетероцикл, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации.

Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединяемыми до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.), не должны включаться в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное число последовательных замен в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенным арилом)замещенным арилом)замещенным арилом. Аналогичным образом приведенные выше определения не должны включать недопустимых шаблонов замены (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, имеющие два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые шаблоны замены хорошо известны специалисту в данной области. Термин «замещенный», если его используют для модификации химической группы, может описывать другие химические группы, определение которых приводится в настоящем документе. Если не указано иное, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными. Например, в некоторых вариантах осуществления термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе, имеющей один или более заместителей, включая гидроксил, галоген, алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил. В других вариантах осуществления один или более заместителей могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксилом, алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, причем каждый из них замещен. В других вариантах осуществления заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксилом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, причем каждый из них незамещен.

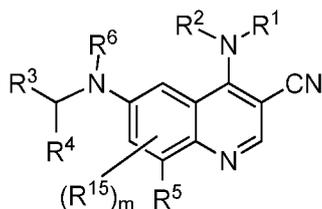
В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т. п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда какая-либо стандартная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических композициях. В композиции могут также быть включены вспомогательные активные ингредиенты.

В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т. п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда какая-либо стандартная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических композициях. В композиции могут также быть включены вспомогательные активные ингредиенты.

«Сольват» образуется путем взаимодействия растворителя и соединения. Кроме того, обеспечены сольваты солей соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, обеспечены гидраты соединений, описанных в настоящем документе.

Соединения

- 5 В настоящем документе обеспечены соединения, которые функционируют в качестве модуляторов Cot. В одном аспекте обеспечено соединение, имеющее структуру формулы I:



(I),

где

- 10 R¹ представляет собой водород, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)-R⁷, -S(O)₂-R⁷, -C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z¹;

- 15 R² представляет собой водород, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z²;

или R¹ и R² вместе с азотом, к которому они присоединены с образованием гетероциклила или гетероарила, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z²;

- 20 R³ представляет собой гетероциклил или гетероарил, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z³;

R⁴ представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, причем каждый арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z⁴;

- 25 R⁵ представляет собой водород, галоген, -CN, -NO₂, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₉ алкилтио, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₉ алкилтио, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z⁵;

R^6 представляет собой $-C(O)O-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)O-R^{16}-OR^{17}$; $-C(O)O-R^{16}-OH$; $-C(O)O-R^{16}-OC(O)R^{17}$; $-C(O)-C(O)OR^{12}$ или $-C(O)O-R^{16}-OC(O)R^{17}NH_2$;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^7 ;

R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой водород, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^8 ;

R^{10} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^{1b} ;

каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)O-R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15}
циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил,

5 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

R^{13} и R^{14} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6}
алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

10 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} , или R^{13} и R^{14} вместе с азотом, к которому они
присоединены, образуют гетероциклил, при этом указанный гетероциклил необязательно
замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-R^7$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{S}(\text{O})-R^7$, $-\text{S}(\text{O})_2R^7$,
15 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})R^7$, $-\text{OC}(\text{O})-R^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-R^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})(\text{R}^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15}
циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

R^{16} представляет собой C_{1-3} алкил или циклопропил, необязательно замещенный 1–4 C_{1-3} алкилами или
циклопропилами;

R^{17} представляет собой C_{1-9} алкил, циклоалкил или гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 R^{16} ;

20 и

каждый Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$,
тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил,
гетероарил, гетероциклил, $-\text{O}-R^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$,
25 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})-R^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$,
 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(\text{O})R^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$,
 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$,
 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$,
30 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$,
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$,
35 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{S}-R^{12}$, $-\text{S}(\text{O})R^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})R^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2R^{12}$ или
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или
35 гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

Z^9 представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$ или $-\text{O}-R^{12}$;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

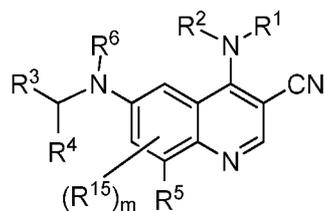
каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидрокси, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-\text{O}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{O}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{O}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NH}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-\text{N}(\text{арил})_2$, $-\text{N}(\text{гетероарил})_2$, $-\text{N}(\text{гетероциклил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(арил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероциклил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероциклил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероциклил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{арил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероарил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероциклил})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероциклил})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{S}(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{S}(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{S}(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{S}(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{S}(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $_2$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{S}(\text{O})(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{гетероциклил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-9}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{2-6}$ алкенил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{2-6}$ алкинил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-15}$ циклоалкил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-8}$ галогеналкил), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{гетероциклил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-9}$ алкил) или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-9}$ алкил) $_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 галогенами, C_{1–9} алкилами, C_{1–8} галогеналкилами, –ОН, –NH₂, –NH(C_{1–9} алкилами), –NH(C_{3–15} циклоалкилами), –NH(C_{1–8} галогеналкилами), –NH(арилами), –NH(гетероарилами), –NH(гетероциклилами), –N(C_{1–9} алкилами)₂, –N(C_{3–15} циклоалкилами)₂, –NHC(O)(C_{3–15} циклоалкилами), –NHC(O)(C_{1–8} галогеналкилами), –NHC(O)(арилами), –NHC(O)(гетероарилами), –NHC(O)(гетероциклилами), –NHC(O)O(C_{1–9} алкилами), –NHC(O)O(C_{2–6} алкинилами), –NHC(O)O(C_{3–15} циклоалкилами), –NHC(O)O(C_{1–8} галогеналкилами), –NHC(O)O(арилами), –NHC(O)O(гетероарилами), –NHC(O)O(гетероциклилами), –NHC(O)NH(C_{1–9} алкилами), –S(O)(NH)(C_{1–9} алкилами), S(O)₂(C_{1–9} алкилами), –S(O)₂(C_{3–15} циклоалкилами), –S(O)₂(C_{1–8} галогеналкилами), –S(O)₂(арилами), –S(O)₂(гетероарилами), –S(O)₂(гетероциклилами), –S(O)₂NH(C_{1–9} алкилами), –S(O)₂N(C_{1–9} алкилами)₂, –O(C_{3–15} циклоалкилами), –O(C_{1–8} галогеналкилами), –O(арилами), –O(гетероарилами), –O(гетероциклилами) или –O(C_{1–9} алкилами);

15 m равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог. В некоторых вариантах осуществления предложен способ применения (или введения) соединений формулы I или дополнительной (-ых) формулы (формул), приведенной (-ых) в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния у млекопитающего, такого как человек, который поддается лечению модулятором Cot.

В одном аспекте обеспечено соединение, имеющее структуру формулы IA:



(IA),

где

25 R¹ представляет собой водород, –O–R⁷, –N(R⁸)(R⁹), –C(O)–R⁷, –S(O)₂–R⁷, –C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{3–15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем каждый C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{3–15} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z¹;

30 R² представляет собой водород, –C(O)–R⁷, –C(O)O–R⁷, –C(O)N(R⁷)₂, C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z²;

или R¹ и R² вместе с азотом, к которому они присоединены с образованием гетероцикла или гетероарила, причем каждый гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z²;

R³ представляет собой гетероцикл или гетероарил, причем каждый гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z³;

5 R⁴ представляет собой арил, гетероцикл или гетероарил, причем каждый арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z⁴;

R⁵ представляет собой водород, галоген, –CN, –NO₂, –O–R⁷, –N(R⁸)(R⁹), –S(O)–R⁷, –S(O)₂R⁷, –S(O)₂N(R⁷)₂, –C(O)R⁷, –OC(O)–R⁷, –C(O)O–R⁷, –OC(O)O–R⁷, –OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), –C(O)N(R⁷)₂, –N(R⁷)C(O)(R⁷), C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–9} алкилтио, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил,

10 арил, гетероцикл или гетероарил;

причем каждый C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–9} алкилтио, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z⁵;

R⁶ представляет собой –C(O)O–R¹⁶–OP(O)(OR¹²)₂, –C(O)–R¹⁶–OP(O)(OR¹²)₂, –C(O)O–R¹⁶–OP(O)(OR¹²)₂, –R¹⁶–OP(O)(OR¹²)₂, –C(O)O–R¹⁶–OR¹⁷; –C(O)O–R¹⁶–OH; –C(O)O–R¹⁶–OC(O)R¹⁷; или –C(O)O–R¹⁶–OC(O)R¹⁷NH₂;

15

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил;

причем каждый C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z⁷;

20 R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо представляют собой водород, –S(O)₂R¹⁰, –C(O)–R¹⁰, –C(O)O–R¹⁰, –C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил;

причем каждый C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z⁸;

25 R¹⁰ и R¹¹ в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил;

причем каждый C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{1–6} галогеналкил, C_{3–15} циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^{1b};

каждый Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ и Z⁸ независимо представляет собой водород, оксо, галоген, –NO₂, –N₃, –CN, тиоксо, C_{1–9} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{3–15} циклоалкил, C_{1–8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл, –O–R¹², –C(O)–R¹², –C(O)O–R¹², –C(O)–N(R¹³)(R¹⁴), –N(R¹³)(R¹⁴), –N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, –N(R¹²)C(O)–R¹², –N(R¹²)C(O)O–R¹², –N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), –N(R¹²)S(O)₂(R¹²), –NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), –NR¹²S(O)₂O(R¹²), –OC(O)R¹², –OC(O)–N(R¹³)(R¹⁴), –P(O)(OR¹²)₂, –OP(O)(OR¹²)₂, –CH₂P(O)(OR¹²)₂, –OCH₂P(O)(OR¹²)₂, –C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, –P(O)(R¹²)(OR¹²), –OP(O)(R¹²)(OR¹²), –CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), –OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), –C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), –P(O)(N(R¹²)₂)₂, –OP(O)(N(R¹²)₂)₂, –CH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, –OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, –C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, –

35

$P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

5 причём любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$,
10 $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

15 каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил,

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

20 R^{13} и R^{14} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} , или R^{13} и R^{14} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом указанный гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

25 каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

R^{16} представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно замещенный 1–4 C_{1-2} алкилами или циклопропилами;

30 R^{17} представляет собой C_{1-9} алкил, циклоалкил или гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 R^{16} ;

и

каждый Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-$

35

OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -
OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -
P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OP(O)(N(R¹²)₂)₂, -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -
C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²),
5 -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -
OP(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -
C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² или -
S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴);

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или
10 гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами Z^{1a};

Z⁹ представляет собой водород, галоген, -CN или -O-R¹²;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, -NO₂, -CN, -N₃, C₁₋₉ алкил, C₂₋₆
алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, C₁₋₈ галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-
R¹², -C(O)R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)-C(O)R¹², -
15 N(R¹²)C(O)O(R¹²), -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -N(R¹²)S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -
N(R¹²)S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -
S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² или -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴);

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1-4 группами Z^{1b};

20 каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидроксо, галоген, -NO₂, -N₃, -CN, C₁₋₉ алкил,
C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, C₁₋₈ галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил,
-O(C₁₋₉ алкил), -O(C₂₋₆ алкенил), -O(C₂₋₆ алкинил), -O(C₃₋₁₅ циклоалкил), -O(C₁₋₈
галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), -NH₂, -NH(C₁₋₉ алкил), -NH(C₂₋₆
алкенил), -NH(C₂₋₆ алкинил), -NH(C₃₋₁₅ циклоалкил), -NH(C₁₋₈ галогеналкил), -NH(арил), -
25 NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), -N(C₁₋₉ алкил)₂, -N(C₂₋₆ алкенил)₂, -N(C₂₋₆ алкинил)₂, -
N(C₃₋₁₅ циклоалкил)₂, -N(C₁₋₈ галогеналкил)₂, -N(арил)₂, -N(гетероарил)₂, -N(гетероциклил)₂, -
N(C₁₋₉ алкил)(C₂₋₆ алкенил), -N(C₁₋₉ алкил)(C₂₋₆ алкинил), -N(C₁₋₉ алкил)(C₃₋₁₅ циклоалкил), -
N(C₁₋₉ алкил)(C₁₋₈ галогеналкил), -N(C₁₋₉ алкил)(арил), -N(C₁₋₉ алкил)(гетероарил), -N(C₁₋₉
алкил)(гетероциклил), -C(O)(C₁₋₉ алкил), -C(O)(C₂₋₆ алкенил), -C(O)(C₂₋₆ алкинил), -C(O)(C₃₋₁₅
30 циклоалкил), -C(O)(C₁₋₈ галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), -
C(O)O(C₁₋₉ алкил), -C(O)O(C₂₋₆ алкенил), -C(O)O(C₂₋₆ алкинил), -C(O)O(C₃₋₁₅ циклоалкил), -
C(O)O(C₁₋₈ галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), -
C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₉ алкил), -C(O)NH(C₂₋₆ алкенил), -C(O)NH(C₂₋₆ алкинил), -C(O)NH(C₃₋₁₅
циклоалкил), -C(O)NH(C₁₋₈ галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -
35 C(O)NH(гетероциклил), -C(O)N(C₁₋₉ алкил)₂, -C(O)N(C₂₋₆ алкенил)₂, -C(O)N(C₂₋₆ алкинил)₂, -
C(O)N(C₃₋₁₅ циклоалкил)₂, -C(O)N(C₁₋₈ галогеналкил)₂, -C(O)N(арил)₂, -C(O)N(гетероарил)₂, -
C(O)N(гетероциклил)₂, -NHC(O)(C₁₋₉ алкил), -NHC(O)(C₂₋₆ алкенил), -NHC(O)(C₂₋₆ алкинил), -
NHC(O)(C₃₋₁₅ циклоалкил), -NHC(O)(C₁₋₈ галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил),
-NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C₁₋₉ алкил), -NHC(O)O(C₂₋₆ алкенил), -NHC(O)O(C₂₋₆

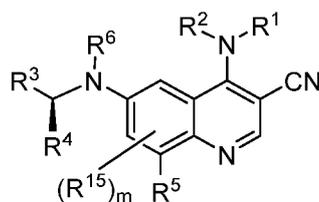
алкинил), $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{арил})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{2-6} \text{ алкенил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{2-6} \text{ алкинил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{арил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{гетероциклил})$, $-\text{SH}$,
 5 $-\text{S}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{C}_{2-6} \text{ алкенил})$, $-\text{S}(\text{C}_{2-6} \text{ алкинил})$, $-\text{S}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-\text{S}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-\text{S}(\text{арил})$, $-\text{S}(\text{гетероарил})$, $-\text{S}(\text{гетероциклил})$, $-\text{NHS(O)}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})\text{S(O)}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$, $-\text{S(O)N}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})_2$, $-\text{S(O)}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$, $-\text{S(O)}(\text{NH})(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$, $-\text{S(O)}(\text{C}_{2-6} \text{ алкенил})$, $-\text{S(O)}(\text{C}_{2-6} \text{ алкинил})$, $-\text{S(O)}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-\text{S(O)}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-\text{S(O)}(\text{арил})$, $-\text{S(O)}(\text{гетероарил})$, $-\text{S(O)}(\text{гетероциклил})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{2-6} \text{ алкенил})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{2-6} \text{ алкинил})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-\text{S(O)}_2(\text{арил})$, $-\text{S(O)}_2(\text{гетероарил})$,
 10 $-\text{S(O)}_2(\text{гетероциклил})$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})$ или $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-9} \text{ алкил})_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен
 1–4 галогенами, C_{1-9} алкилами, C_{1-8} галогеналкилами, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})$,
 $-\text{NH}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-\text{NH}(\text{арилами})$, $-\text{NH}(\text{гетероарилами})$, $-\text{NH}(\text{гетероциклилами})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкилами})_2$, $-\text{NHC(O)}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-\text{NHC(O)}(\text{арилами})$, $-\text{NHC(O)}(\text{гетероарилами})$, $-\text{NHC(O)}(\text{гетероциклилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{2-6} \text{ алкинилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{арилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{гетероарилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{гетероциклилами})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})$, $-\text{S(O)}(\text{NH})(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})$, $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{арилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{гетероарилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{гетероциклилами})$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})$, $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-\text{O}(\text{C}_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-\text{O}(\text{арилами})$, $-\text{O}(\text{гетероарилами})$, $-\text{O}(\text{гетероциклилами})$ или $-\text{O}(\text{C}_{1-9} \text{ алкилами})$;

m равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог.

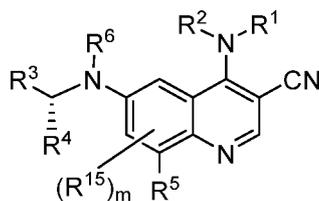
В определенных вариантах осуществления соединение формулы I представлено формулой IB:



(IB),

причем представлены такие R^1 – R^6 , R^{15} и m , как описано в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы I представлено формулой IC:

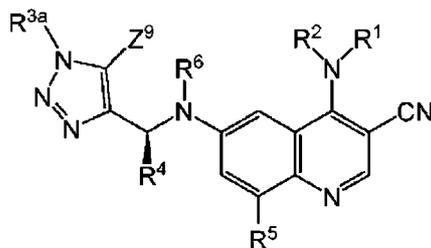


(IC),

причем представлены такие R^1 – R^6 , R^{15} и m , как описано в настоящем документе.

5 В определенных вариантах осуществления m равно 0. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы I представлено формулой II:



(II),

10 где R^1 представляет собой водород, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-C(O)-R^7$, $-S(O)_2-R^7$, $-C_{1-9}$ алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^1 ;

15 R^2 представляет собой водород, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^2 ;

или R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил,

20 причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^2 ;

R^{3a} представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-$

25

$\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

R^4 представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, причем каждый арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^4 ;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})(\text{R}^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^5 ;

R^6 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{16}-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^7 ;

R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой водород, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^8 ;

R^{10} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^{1b} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

R^{13} и R^{14} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6}
алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

5 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} , или R^{13} и R^{14} вместе с азотом, к которому они
присоединены, образуют гетероциклил, при этом указанный гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

R^{16} представляет собой $-C_{1-2}$ алкил, необязательно замещенный 1–4 C_{1-2} алкилами или циклопропилами;

10 и

каждый Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$,
тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил,
гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-$
15 $N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-$
 $NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-$
 $OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-$
 $OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-$
20 $P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-$
 $C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$,
 $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-$
 $OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-$
25 $C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-$
 $S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или
25 гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

Z^9 представляет собой водород, галоген, $-CN$ или $-O-R^{12}$;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6}
алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-$
 R^{12} , $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-$
30 $N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-$
 $N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-$
 $S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

35 каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидроксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_{1-9} алкил,
 C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил,
 $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$

галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), -NH₂, -NH(C₁₋₉ алкил), -NH(C₂₋₆ алкенил), -NH(C₂₋₆ алкинил), -NH(C₃₋₁₅ циклоалкил), -NH(C₁₋₈ галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), -N(C₁₋₉ алкил)₂, -N(C₂₋₆ алкенил)₂, -N(C₂₋₆ алкинил)₂, -N(C₃₋₁₅ циклоалкил)₂, -N(C₁₋₈ галогеналкил)₂, -N(арил)₂, -N(гетероарил)₂, -N(гетероциклил)₂, -N(C₁₋₉ алкил)(C₂₋₆ алкенил), -N(C₁₋₉ алкил)(C₂₋₆ алкинил), -N(C₁₋₉ алкил)(C₃₋₁₅ циклоалкил), -N(C₁₋₉ алкил)(C₁₋₈ галогеналкил), -N(C₁₋₉ алкил)(арил), -N(C₁₋₉ алкил)(гетероарил), -N(C₁₋₉ алкил)(гетероциклил), -C(O)(C₁₋₉ алкил), -C(O)(C₂₋₆ алкенил), -C(O)(C₂₋₆ алкинил), -C(O)(C₃₋₁₅ циклоалкил), -C(O)(C₁₋₈ галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)O(C₁₋₉ алкил), -C(O)O(C₂₋₆ алкенил), -C(O)O(C₂₋₆ алкинил), -C(O)O(C₃₋₁₅ циклоалкил), -C(O)O(C₁₋₈ галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₉ алкил), -C(O)NH(C₂₋₆ алкенил), -C(O)NH(C₂₋₆ алкинил), -C(O)NH(C₃₋₁₅ циклоалкил), -C(O)NH(C₁₋₈ галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)N(C₁₋₉ алкил)₂, -C(O)N(C₂₋₆ алкенил)₂, -C(O)N(C₂₋₆ алкинил)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅ циклоалкил)₂, -C(O)N(C₁₋₈ галогеналкил)₂, -C(O)N(арил)₂, -C(O)N(гетероарил)₂, -C(O)N(гетероциклил)₂, -NHC(O)(C₁₋₉ алкил), -NHC(O)(C₂₋₆ алкенил), -NHC(O)(C₂₋₆ алкинил), -NHC(O)(C₃₋₁₅ циклоалкил), -NHC(O)(C₁₋₈ галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C₁₋₉ алкил), -NHC(O)O(C₂₋₆ алкенил), -NHC(O)O(C₂₋₆ алкинил), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ циклоалкил), -NHC(O)O(C₁₋₈ галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C₁₋₉ алкил), -NHC(O)NH(C₂₋₆ алкенил), -NHC(O)NH(C₂₋₆ алкинил), -NHC(O)NH(C₃₋₁₅ циклоалкил), -NHC(O)NH(C₁₋₈ галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C₁₋₉ алкил), -S(C₂₋₆ алкенил), -S(C₂₋₆ алкинил), -S(C₃₋₁₅ циклоалкил), -S(C₁₋₈ галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C₁₋₉ алкил), -N(C₁₋₉ алкил)S(O)(C₁₋₉ алкил), -S(O)N(C₁₋₉ алкил)₂, -S(O)(C₁₋₉ алкил), -S(O)(NH)(C₁₋₉ алкил), -S(O)(C₂₋₆ алкенил), -S(O)(C₂₋₆ алкинил), -S(O)(C₃₋₁₅ циклоалкил), -S(O)(C₁₋₈ галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)₂(C₁₋₉ алкил), -S(O)₂(C₂₋₆ алкенил), -S(O)₂(C₂₋₆ алкинил), -S(O)₂(C₃₋₁₅ циклоалкил), -S(O)₂(C₁₋₈ галогеналкил), -S(O)₂(арил), -S(O)₂(гетероарил), -S(O)₂(гетероциклил), -S(O)₂NH(C₁₋₉ алкил) или -S(O)₂N(C₁₋₉ алкил)₂;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен

1-4 галогенами, C₁₋₉ алкилами, C₁₋₈ галогеналкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₉ алкилами), -NH(C₃₋₁₅ циклоалкилами), -NH(C₁₋₈ галогеналкилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -NH(гетероциклилами), -N(C₁₋₉ алкилами)₂, -N(C₃₋₁₅ циклоалкилами)₂, -NHC(O)(C₃₋₁₅ циклоалкилами), -NHC(O)(C₁₋₈ галогеналкилами), -NHC(O)(арилами), -NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)O(C₁₋₉ алкилами), -NHC(O)O(C₂₋₆ алкинилами), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ циклоалкилами), -NHC(O)O(C₁₋₈ галогеналкилами), -NHC(O)O(арилами), -NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)NH(C₁₋₉ алкилами), -S(O)(NH)(C₁₋₉ алкилами), S(O)₂(C₁₋₉ алкилами), -S(O)₂(C₃₋₁₅ циклоалкилами), -S(O)₂(C₁₋₈ галогеналкилами), -S(O)₂(арилами), -S(O)₂(гетероарилами), -S(O)₂(гетероциклилами), -S(O)₂NH(C₁₋₉ алкилами), -S(O)₂N(C₁₋₉ алкилами)₂, -O(C₃₋₁₅

циклоалкилами), $-O(C_{1-8}$ галогеналкилами), $-O$ (арилами), $-O$ (гетероарилами), $-O$ (гетероциклилами) или $-O(C_{1-9}$ алкилами);

или фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров или дейтерированным аналогом указанного соединения.

5 В определенных вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, арил или гетероциклил может быть необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила; и при этом указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил или арил может быть необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-O(C_{1-9}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкила) $_2$, C_{1-9} алкила и гетероциклила.

15 В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород или C_{1-9} алкил; причем указанный C_{1-9} алкил может быть необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила; и при этом указанный C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-O(C_{1-9}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкила) $_2$, C_{1-9} алкила и гетероциклила.

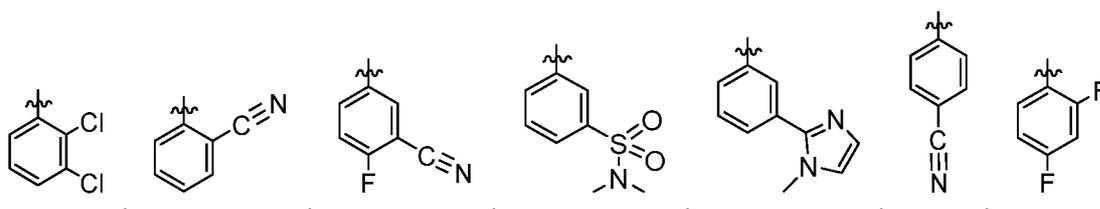
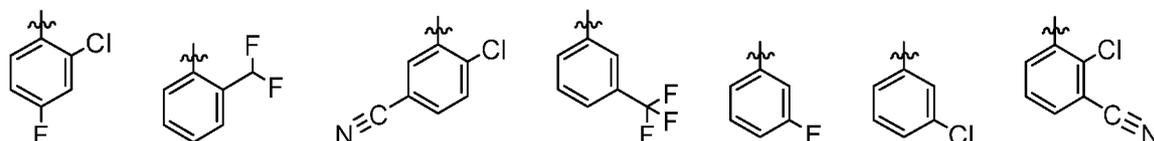
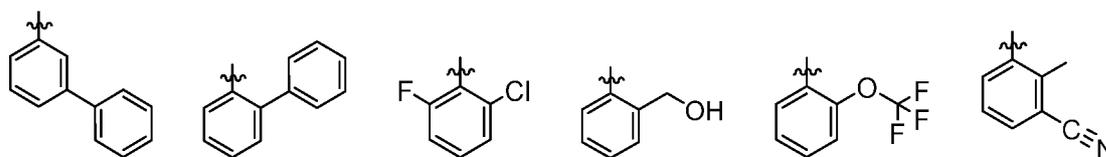
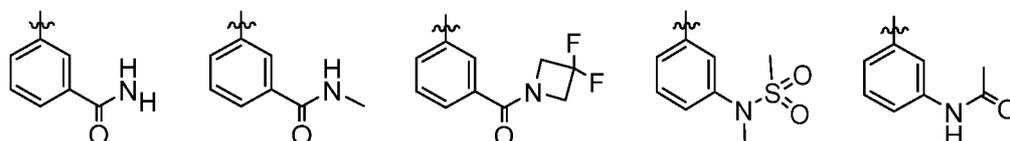
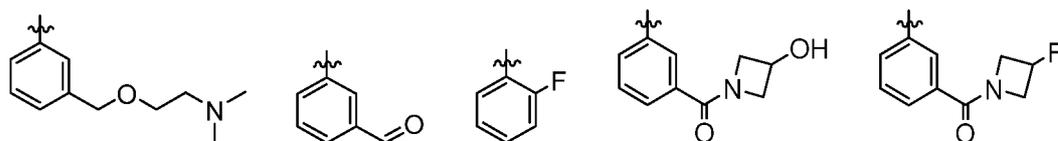
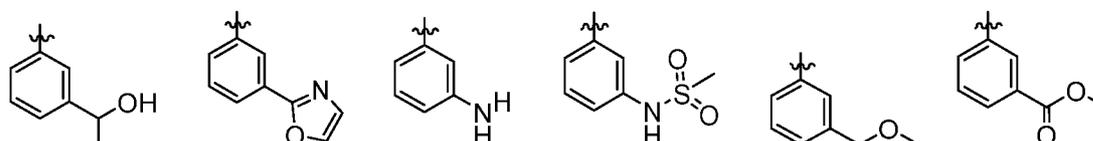
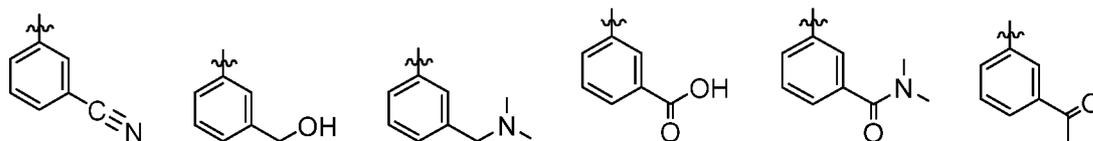
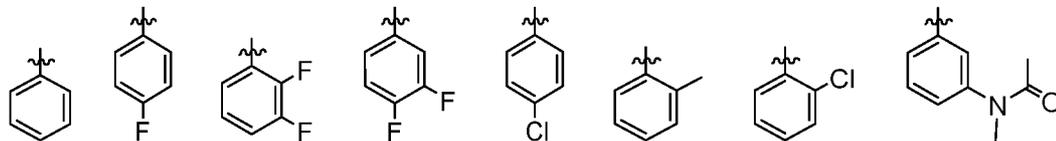
20 В определенных вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; причем указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, арил или гетероциклил может быть необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила; и при этом указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил или арил может быть необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-O(C_{1-9}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкила) $_2$, C_{1-9} алкила и гетероциклила.

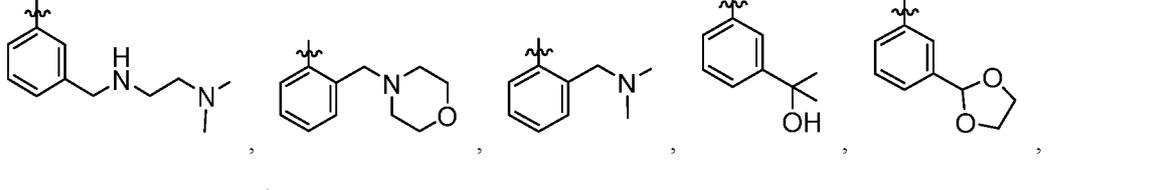
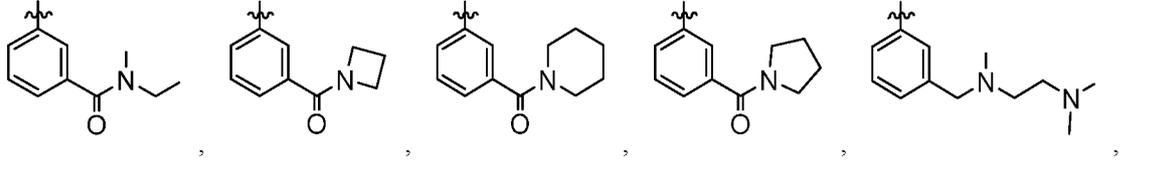
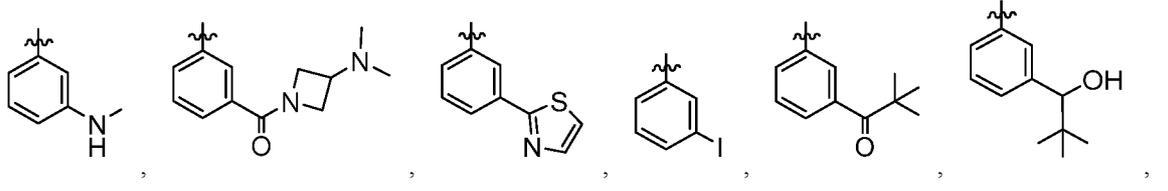
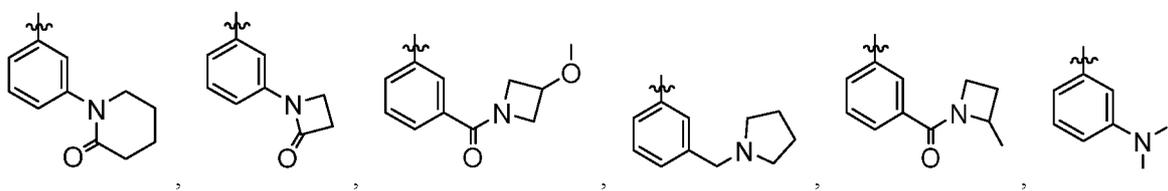
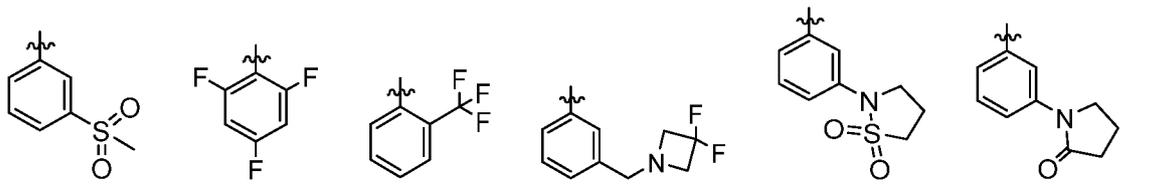
30 В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_{3-15} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, гетероциклила и гетероарила.

35 В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой арил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{3-15} циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; причем указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–3 заместителями,

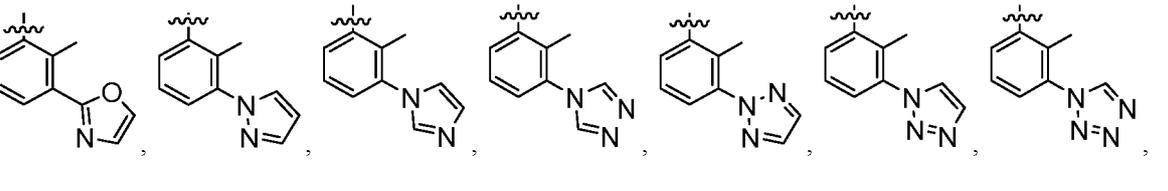
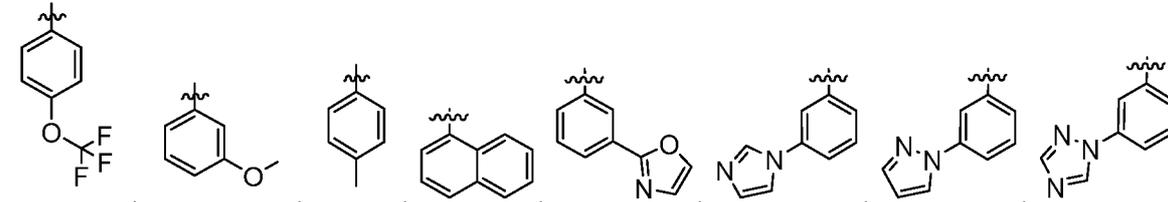
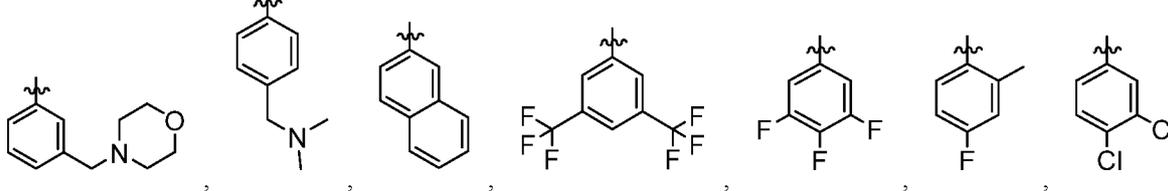
независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, C_{1-9} алкила и гетероцикла.

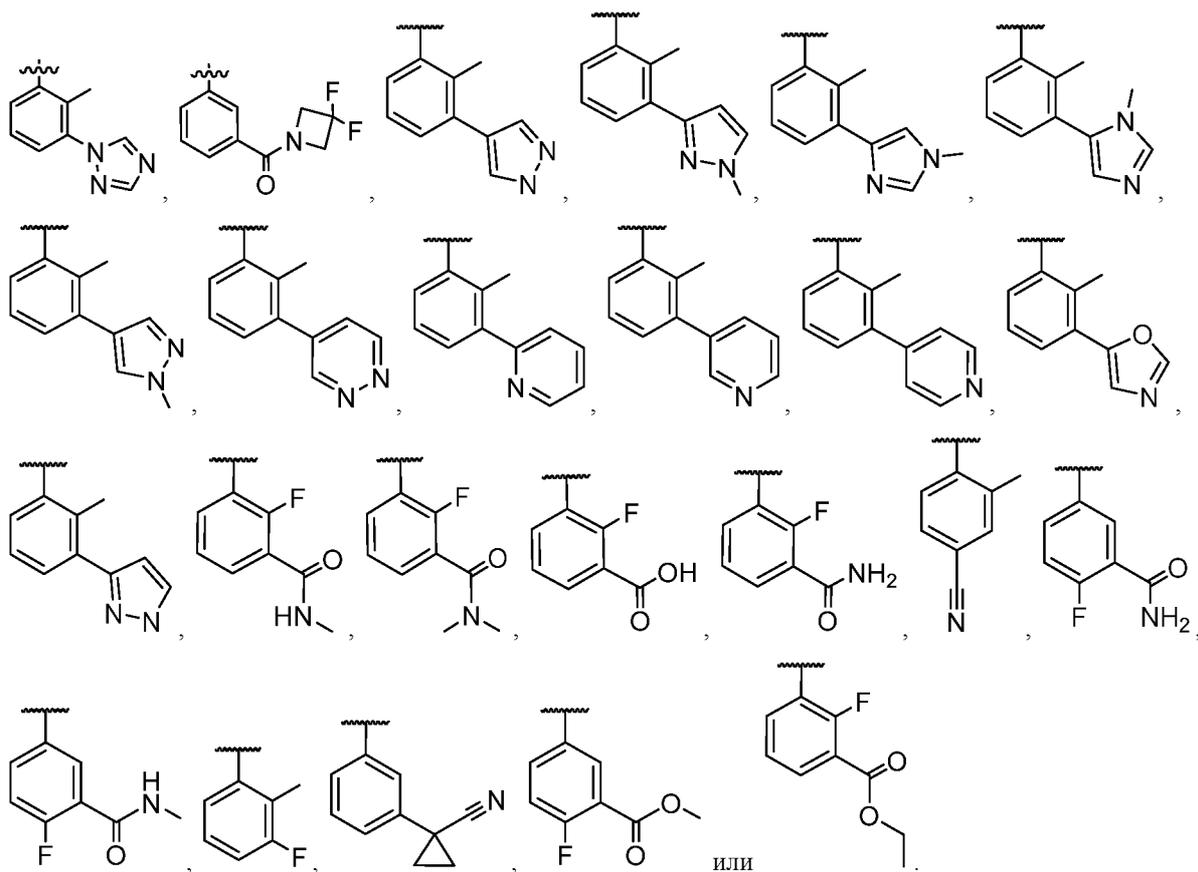
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой





5





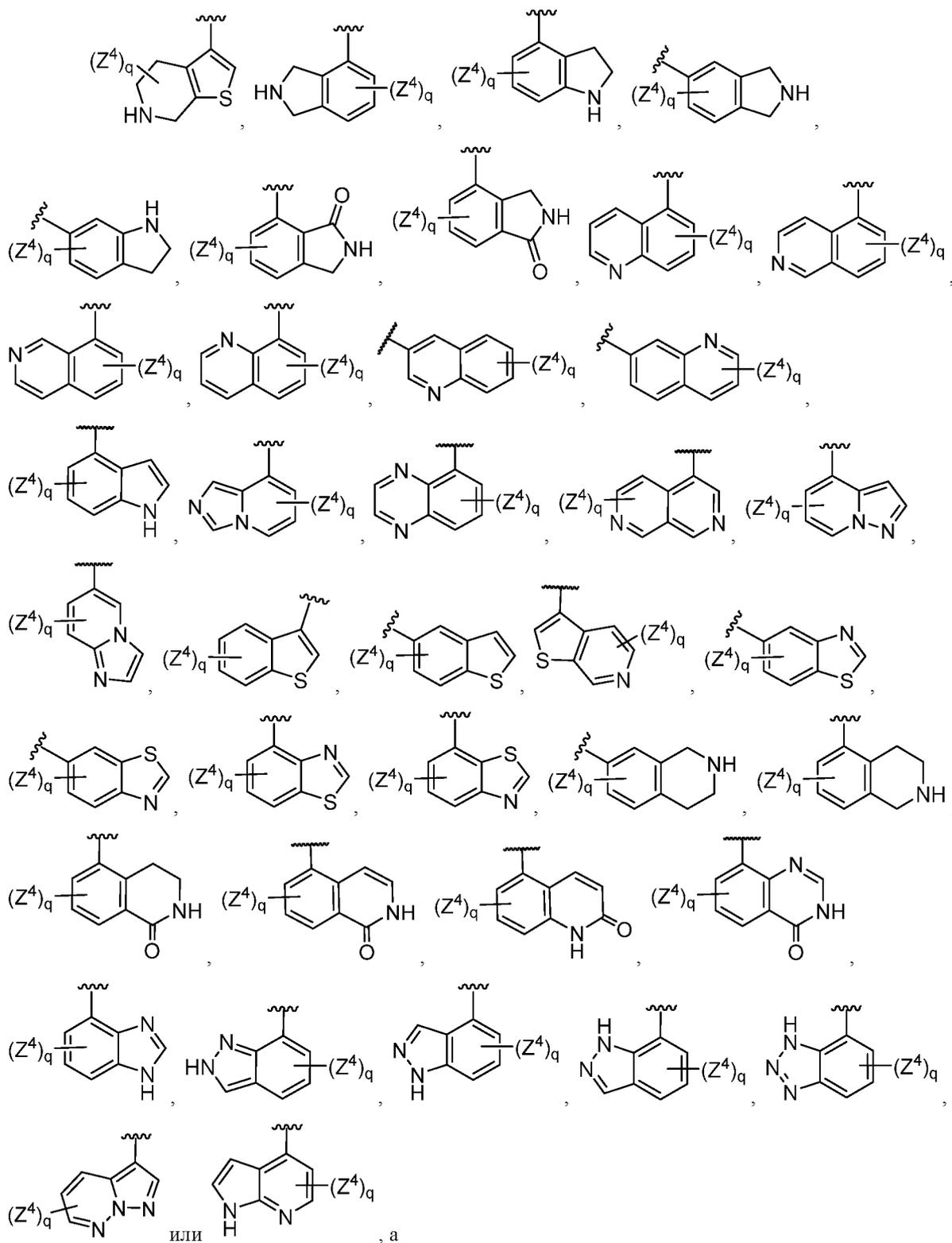
5 В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой гетероцикл или гетероарил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена и C_{1-9} алкила.

10 В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой гетероцикл или гетероарил; и указанный гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероцикла.

В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероцикла.

15 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероцикла, или его фармацевтически приемлемую соль.

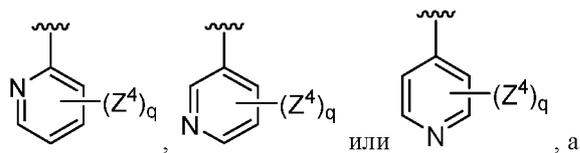
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой



10 q равен 0, 1, 2, 3 или 4, и

причем Z^4 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероцикла.

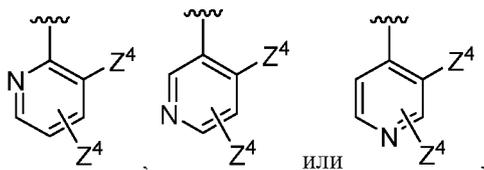
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой



q равен 0, 1, 2, 3 или 4, и

причем Z^4 независимо выбран из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероцикла.

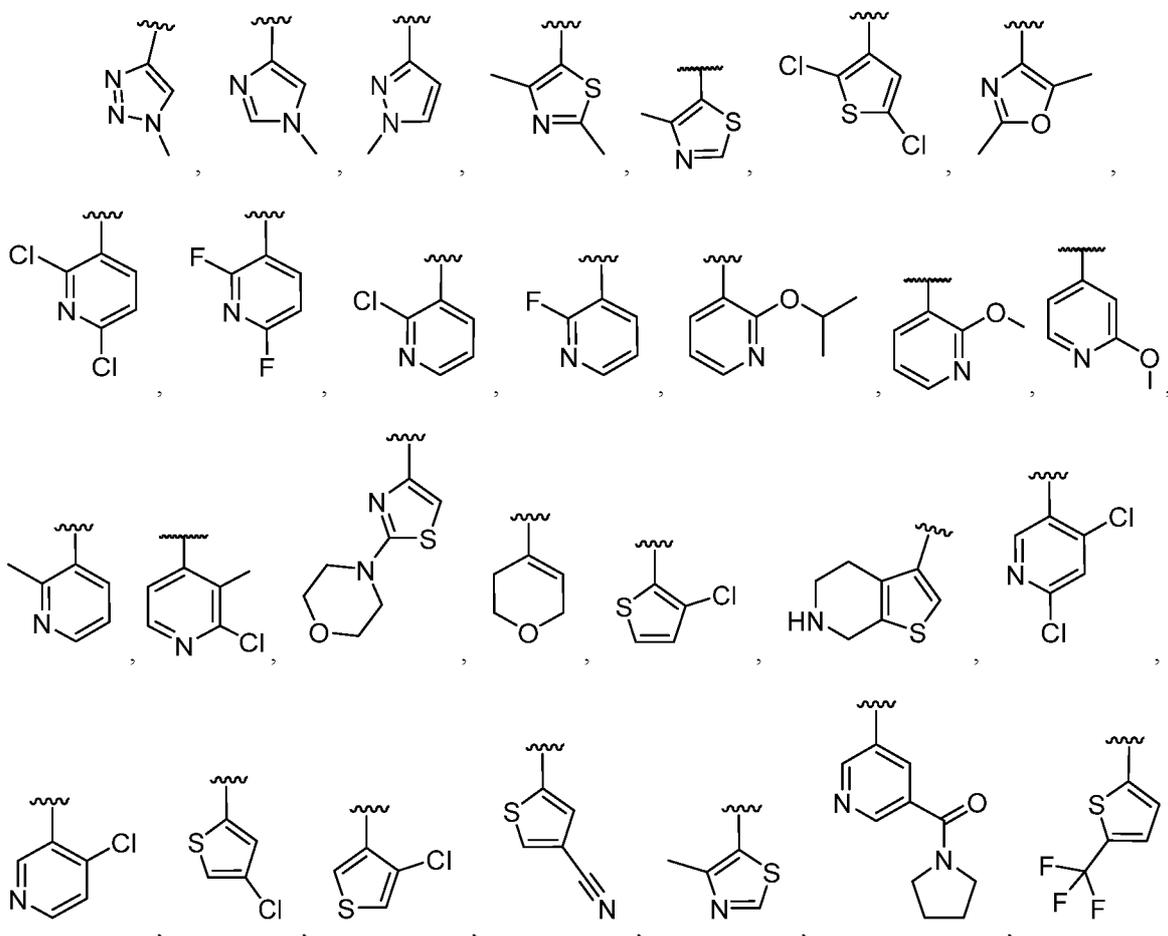
5 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой

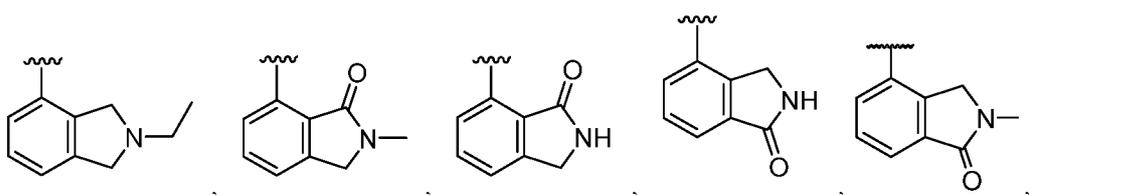
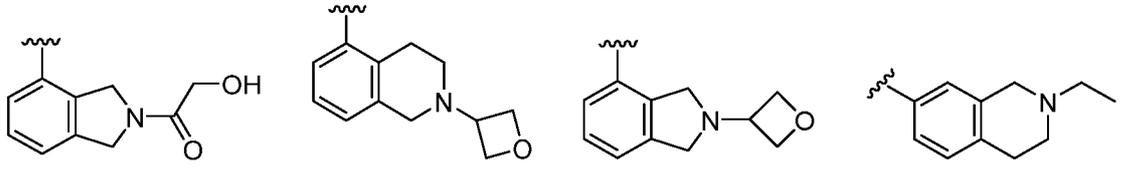
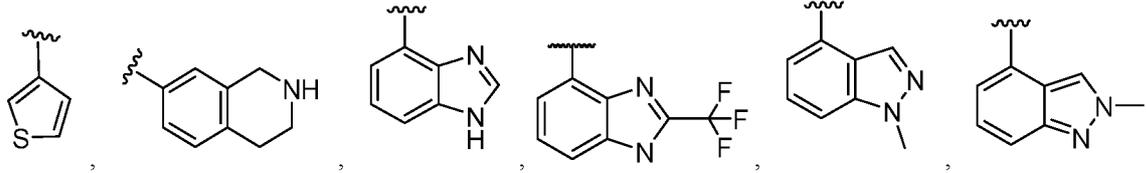
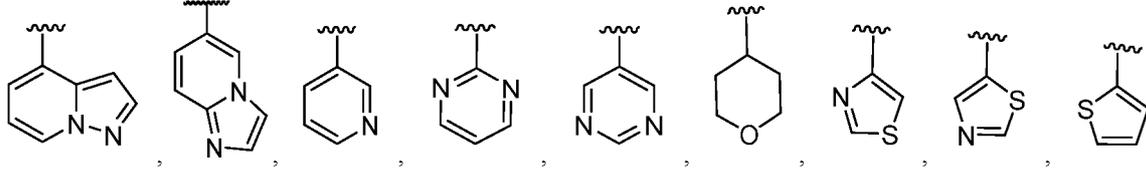
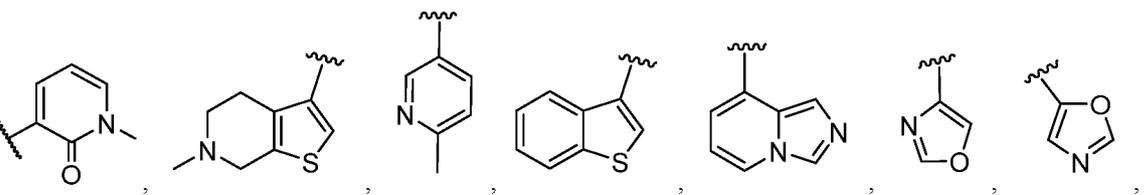
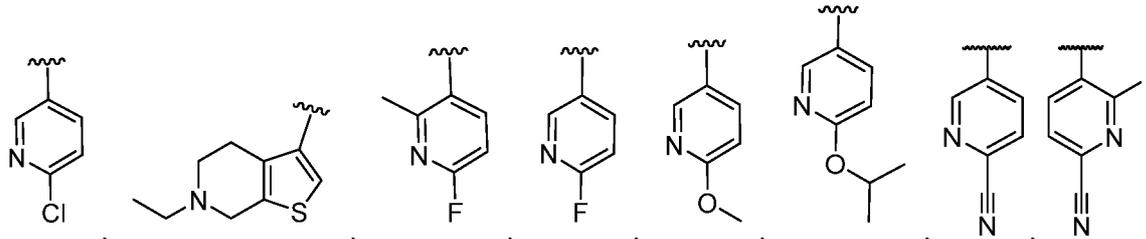
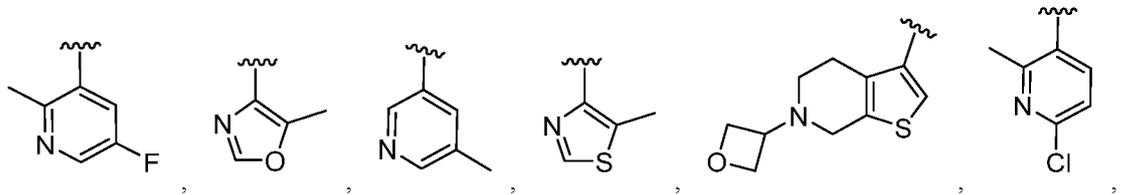
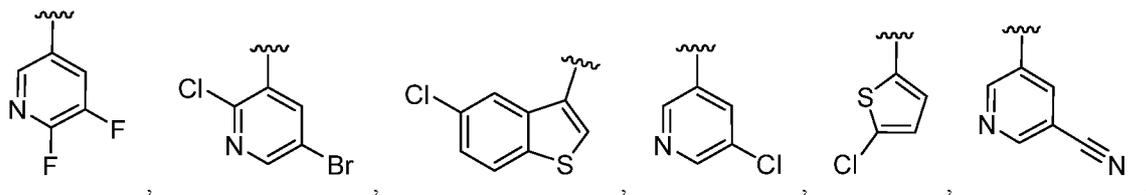


причем Z^4 независимо выбран из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероцикла.

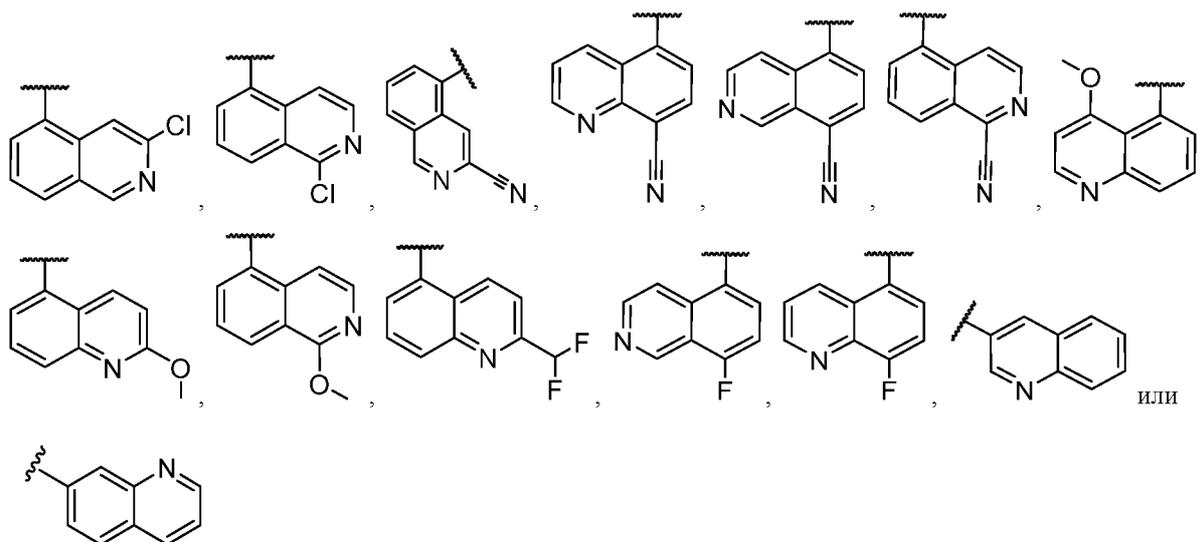
В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой

10





5



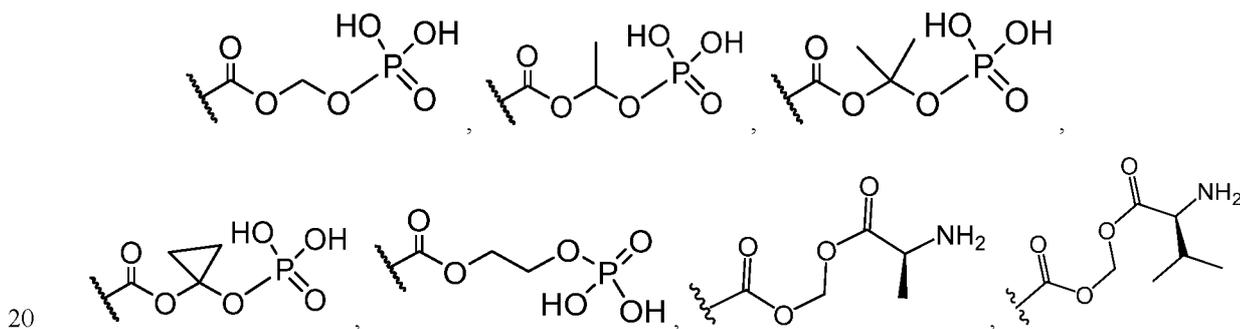
В определенных вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород, галоген, -CN, -O-R⁷,
 5 -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅
 циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил; причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил,
 C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z⁵.

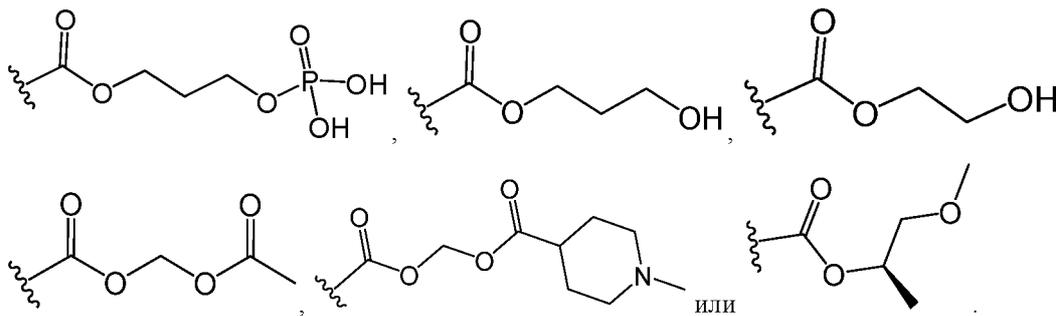
В определенных вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород, галоген, -CN, -
 C(O)R⁷ или гетероарил. В одном варианте осуществления R⁵ представляет собой -CN, галоген или -O-
 10 R⁷. В определенных вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород, галоген, -CN, -C(O)R⁷, -
 O-R⁷, -S(O)₂R⁷ или гетероарил. В одном варианте осуществления R⁵ представляет собой галоген.

В определенных вариантах осуществления R⁵ представляет собой 1H-пиразол-4-ил, 1-
 гидроксизтил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 4-(ацетиламино)фенил, 6-фторпиридин-3-ил, метилацетил,
 бром, хлор, циано, циклопропил, диметиламинокарбонил, этинил, фтор, йод, метокси, метил, гидроксил,
 15 фенил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, ацетил, метилсульфонил или трифторметил. В
 одном варианте осуществления R⁵ представляет собой хлор.

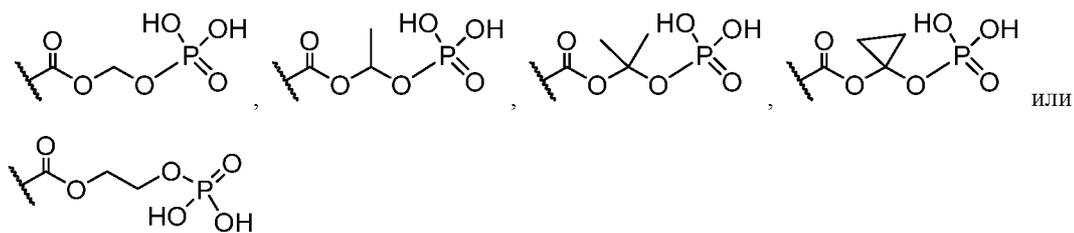
В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой -C(O)O-R¹⁶-OP(O)(OH)₂

В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой



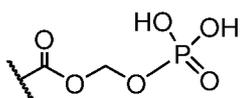


В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой

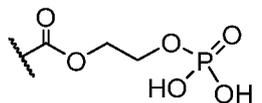


5

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой



10

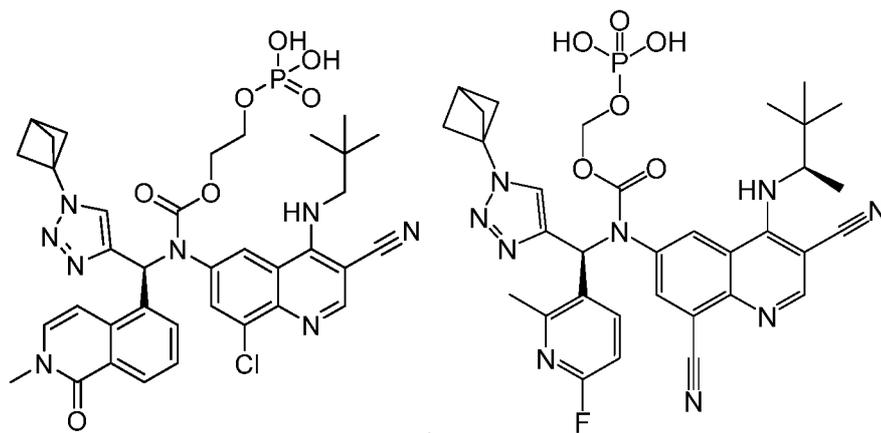
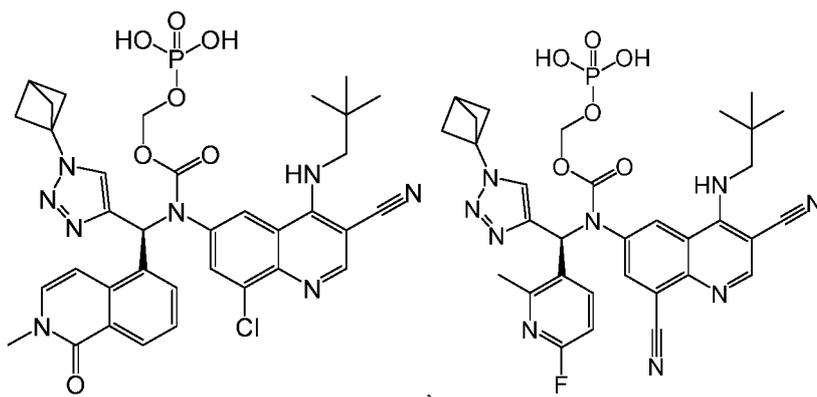
В некоторых вариантах осуществления R^{16} представляет собой C_{2-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{16} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{16} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^{16} незамещен. В некоторых вариантах осуществления R^{16} замещен одной, двумя, тремя или четырьмя метильными группами. В некоторых вариантах осуществления R^{16} замещен одной или двумя метильными группами.

15

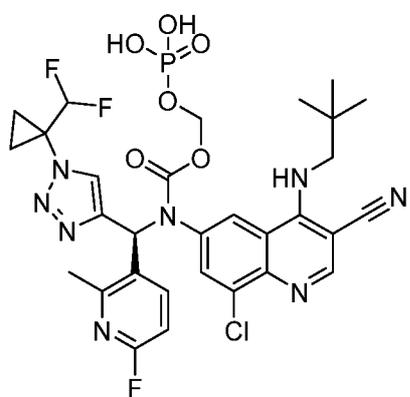
осуществления R^{16} замещен одной или двумя циклопропильными группами.

В некоторых вариантах осуществления Z^9 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления обеспечено соединение формулы:



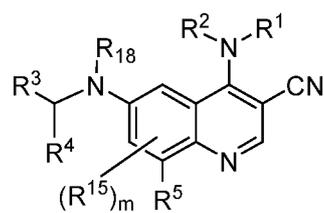
ИЛИ



5

В одном варианте осуществления m равно 0. В другом варианте осуществления m равно 1.

Некоторые варианты осуществления описания включают соединения следующей формулы III:



III,

где

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15}$ и m соответствуют описанию в настоящем документе, и

R^{18} представляет собой водород, $-C(O)R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

5 причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^6 ;

или их фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог.

10 В целом, конкретные соединения, представленные в качестве примеров в настоящем документе, называют с помощью ChemBioDraw Ultra. Однако следует понимать, что для идентификации соединений одной и той же структуры можно использовать другие названия. Например, соединения могут также быть названы с использованием других номенклатурных систем и символов, которые широко известны в области химии, включая, например, Chemical Abstract Service (CAS) и International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Другие соединения или радикалы могут быть названы
15 тривиальными названиями либо систематическими или несистематическими названиями.

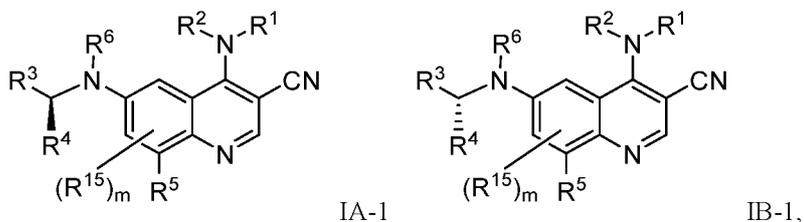
В определенных вариантах осуществления обеспечены оптические изомеры, рацематы или другие смеси соединений, описанных в настоящем документе, либо их фармацевтически приемлемые соли или смесь. В таких ситуациях один энантиомер или диастереомер, т. е. оптически активная форма, может быть получен путем асимметричного синтеза или разделения. Например, разделение можно
20 осуществлять традиционными способами, такими как кристаллизация в присутствии разделяющего агента или хроматография с использованием, например, колонки для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Композиции, обеспеченные в настоящем документе, могут включать соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или смесь, которые могут
25 включать рацемические смеси или смеси, содержащие энантиомерный избыток одного энантиомера, или отдельные диастереомеры, или диастереомерные смеси. Все эти изомерные формы данных соединений явным образом включены в настоящий документ таким же образом, как если бы каждая изомерная форма была конкретно и по отдельности перечислена.

В настоящем документе также обеспечена композиция, содержащая смесь энантиомеров (или
30 диастереомеров) соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один энантиомер соединения и по существу не содержит другого энантиомера. В определенных вариантах осуществления соединение формулы I (или другой формулы, описанной в настоящем документе) содержит один или более дополнительных стереогенных атомов (например, на R^1 и/или R^3). В таких случаях композиция
35 может содержать смесь диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит

один энантиомер соединения и по существу не содержит (т. е. имеет менее или около 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05% или 0,01%) одного или более диастереомеров.

Соответственно, в определенных вариантах осуществления обеспечена композиция, содержащая смесь формулы IA-1 или ее фармацевтически приемлемую соль и формулу IB-1 или ее фармацевтически приемлемую соль.



причем m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{15} соответствуют описанию в настоящем документе.

В одном варианте осуществления смесь представляет собой рацемическую смесь. В других вариантах осуществления композиция содержит смесь формулы IA-1 или ее фармацевтически приемлемую соль и формулу IB-1 или ее фармацевтически приемлемую соль, причем формула IA-1 представлена в большей степени, чем формула IB-1 или ее фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления обеспечена композиция, по существу не содержащая формулы IB-1, имеющая менее или около 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05% или 0,01% соединений формулы IB-1.

В других вариантах осуществления смесь содержит соединения формулы IA-1 и IB-1 в молярном соотношении по меньшей мере или около 3 : 1, по меньшей мере или около 4 : 1, по меньшей мере или около 5 : 1, по меньшей мере или около 6 : 1, по меньшей мере или около 7 : 1, по меньшей мере или около 8 : 1, по меньшей мере или около 9 : 1, по меньшей мере или около 10 : 1, по меньшей мере или около 11 : 1, по меньшей мере или около 12 : 1, по меньшей мере или около 20 : 1, по меньшей мере или около 30 : 1, по меньшей мере или около 40 : 1, по меньшей мере или около 80 : 1, по меньшей мере или около 160 : 1, по меньшей мере или около 320 : 1 соответственно.

В определенных вариантах осуществления обеспечены также хелаты, нековалентные комплексы соединений, описанных в настоящем документе, и их смеси или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог. «Хелат» образуется путем координации соединения с ионом металла в двух (или более) точках. «Нековалентный комплекс» образуется путем взаимодействия соединения и другой молекулы, причем между соединением и молекулой не образуется ковалентная связь. Например, образование комплексов может происходить за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий, образования водородных связей и электростатических взаимодействий (также называемых ионным связыванием).

Терапевтическое применение соединений

Термин «лечение» представляет собой подход к достижению благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желательные клинические результаты могут включать один или более из следующих компонентов: а) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, профилактика или задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или профилактика или замедление распространения (например, метастазирования) заболевания или состояния); и/или с) облегчение заболевания, т. е. инициирование обратного развития клинических симптомов (например, облегчение течения заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного препарата, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или повышение выживаемости.

Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания или состояния или имеет его в семейном анамнезе.

Термин «субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в терапии человека и/или ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, пролекарства или дейтерированного аналога означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для ослабления симптома заболевания или состояния, реагирующего на ингибирование активности Cot. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и подлежащего лечению заболевания или состояния, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, и его может легко определить специалист или специалист средней квалификации в данной области.

Термин «ингибирование» указывает на снижение исходной биологической активности или активности процесса. Термин «ингибирование активности Cot» или его варианты относятся к снижению активности Cot в качестве прямого или косвенного ответа на наличие соединения настоящей заявки в

сравнении с активностью Cot в отсутствие соединения настоящей заявки. Термин «ингибирование Cot» относится к снижению активности Cot в качестве прямого или косвенного ответа на наличие соединения, описанного в настоящем документе, в сравнении с активностью Cot в отсутствие соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибирование активности Cot можно сравнивать у одного и того же субъекта перед лечением или у других субъектов, не получающих лечения.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть применены к популяциям клеток *in vivo* или *ex vivo*. Термин *in vivo* означает «в живом субъекте», например в животном или человеке. В этом контексте способы, описанные в настоящем документе, можно применять у субъекта терапевтически. Термин *ex vivo* означает «вне живого субъекта». Примеры популяций клеток *ex vivo* включают клеточные культуры и биологические пробы *in vitro*, включая пробы жидкости или ткани, полученные у субъектов. Такие пробы можно получать способами, хорошо известными в данной области. Примеры проб биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Примеры проб ткани включают опухоли и их биоптаты. В этом контексте соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы *ex vivo* для определения оптимального графика и/или дозировки при введении ингибитора Cot с учетом данного показания, типа клеток, субъекта и других параметров. Информация, собранная благодаря такому применению, может быть использована в экспериментальных целях или в клинике для составления протоколов лечения *in vivo*. Прочие применения *ex vivo*, для которых могут подойти соединения и композиции, описанные в настоящем документе, описаны ниже или станут очевидными для специалистов в данной области. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или допустимой дозы у субъектов-людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области.

Соединения, описанные в настоящем документе, используют для лечения заболеваний или состояний, опосредованных Cot. Не имеющие ограничительного характера примеры заболеваний или состояний, опосредованных Cot, включают, без ограничений, рак, диабет и воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), сепсис, псориаз, нарушение регуляции экспрессии ФНО, отторжение трансплантата и заболевание печени.

В дополнительных вариантах осуществления предложены способы ослабления симптома заболевания или расстройства, опосредованного Cot. В некоторых вариантах осуществления способы включают идентификацию млекопитающего, имеющего симптом заболевания или расстройства, опосредованного Cot, и обеспечение млекопитающего количеством соединения, эффективного для облегчения (т. е. уменьшения тяжести) симптома, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому

Беркитта, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому (НХЛ), индолентную неходжкинскую лимфому (ИНХЛ), рефрактерную ИНХЛ, множественную миелому (ММ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), ОЛЛ В-клеток, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ). В одном варианте осуществления рак представляет собой минимальную остаточную болезнь (МОБ). В дополнительном варианте осуществления рак выбран из ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы (НХЛ), индолентной неходжкинской лимфомы (ИНХЛ) и рефрактерной ИНХЛ. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому (ИНХЛ). В одном варианте осуществления рак представляет собой рефрактерную ИНХЛ. В другом варианте осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). В другом варианте осуществления рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, выбранную из группы, состоящей из рака поджелудочной железы; рака мочевого пузыря; колоректального рака; рака молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рака предстательной железы, включая андрогензависимый и андрогеннезависимый рак предстательной железы; рака почки, включая, например, метастатическую почечноклеточную карциному; гепатоцеллюлярного рака; рака легких, включая, например, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), бронхоалоальвеолярную карциному (БАК) и аденокарциному легкого; рака яичника, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рака шейки матки; рака желудка; рака пищевода; рака головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; меланомы; нейроэндокринного рака, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухолей головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому у взрослых и анапластическую астроцитому у взрослых; рака костей; и саркомы мягких тканей, гепатокарциномы, рака прямой кишки, карциномы полового члена, рака вульвы, рака щитовидной железы, карциномы слюнной железы, карциномы эндометрия или матки, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рака брюшины, плоскоклеточной карциномы легкого, гастроэзофагального рака, рака желчных протоков, рака желчного пузыря, колоректального рака / рака аппендикса, плоскоклеточного рака (например, эпителиального плоскоклеточного рака).

Любой из предложенных способов лечения может быть использован для лечения рака на различных стадиях. В качестве примера стадия рака включает, без ограничений, начальный, распространенный, местнораспространенный, находящийся на стадии ремиссии, рефрактерный, рецидивировавший после ремиссии и прогрессирующий рак.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой диабет, который включает любое метаболическое расстройство, отличающееся нарушением секреции инсулина и толерантности к глюкозе. В некоторых вариантах осуществления диабет включает диабет 1 типа и 2 типа, гестационный диабет, преддиабет, резистентность к инсулину, метаболический синдром, нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Диабет 1 типа также известен как инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM). Тип 2 также известен как инсулинонезависимый сахарный диабет (NIDDM).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой воспалительное заболевание или ЛПС-индуцированный эндотоксиновый шок. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой вызванное кислотой повреждение легких, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, адренокортикальную недостаточность, болезнь Стилла у взрослых, синдром расстройства дыхания у взрослых (ARDS), возрастную дегенерацию желтого пятна, алкогольный гепатит, алкогольное заболевание печени, аллерген-индуцированную астму, аллергическое бронхолегочное заболевание, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергии, аллергический энцефаломиелит, аллергический неврит, отторжение аллотрансплантата, выпадение волос, очаговую выпадение волос, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, амиотрофический боковой склероз, стенокардию, ангионевротический отек, ангиофибром, ангидротическую эктодермальную дисплазию, гломерулонефрит с образованием антител к базальной мембране клубочков, заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, асцит, аспергиллез, астму, атеросклероз, атеросклеротические бляшки, атопический дерматит, атрофическую форму аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, пароксизмальную ночную гемоглобинурию), аутоиммунные полиэндокринопатии, аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноопосредованную тромбоцитопению), аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутовоспалительные заболевания, боль в спине, инфекцию сибирской язвы, болезнь Бехчета, воспаление, вызванное укусом пчелы, синдром Бехчета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхолит, буллезный пемфигоид (БП), астму, ожоги, бурсит, гипертрофию сердца, синдром запястного канала, болезнь Кастлемана, катаболические расстройства, катаракты, глютеиновую болезнь, аневризму сосудов головного мозга, воспаление, вызванное химическим раздражителем, хориоретинит, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), хроническую сердечную недостаточность, хроническое заболевание легких в результате преждевременных родов, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), хронический панкреатит, хронический простатит, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит, рубцовую выпадение волос, колит, комплексный региональный болевой синдром, осложнения после трансплантации органов, конъюнктивит, болезнь соединительной ткани, контактный дерматит, неоваскуляризацию роговического трансплантата, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-

ассоциированные периодические синдромы, кожную красную волчанку (ККВ), криптококкоз, кистозный фиброз, недостаточность антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматит, дерматитный эндотоксикоз, дерматомиозит, диабетический отек желтого пятна, дивертикулит, экзему, энцефалит, эндометриоз, эндотоксикоз, эозинофильные пневмонии, эпикондилит, буллезный эпидермоз, полиморфную эритему, эритробластопению, эзофагит, семейную амилоидотическую полинейропатию, семейную холодовую крапивницу, семейную средиземноморскую лихорадку, задержку развития плода, фибромиалгию, фистулизирующую болезнь Крона, пищевые аллергии, гигантоклеточный артериит, глаукому, глиобластому, гломерулярную болезнь, гломерулярный нефрит, гломерулонефрит, глютензависимую энтеропатию, подагру, подагрический артрит, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гранулематозный гепатит, болезнь Грейвса, повреждения пластинки роста, синдром Гийена — Барре, заболевания кишечника, выпадение волос, тиреоидит Хашимото, черепно-мозговую травму, головную боль, потерю слуха, заболевание сердца, гемангиому, гемолитическую анемию, гемофилическую артропатию, пурпуру Шенлейна — Геноха, гепатит, синдром наследственной периодической лихорадки, наследственные заболевания соединительной ткани, опоясывающий и простой герпес, гнойный гидраденит (ГГ), замещение тазобедренного сустава, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, синдром гиалиновых мембран, гиперактивную воспалительную реакцию, гипераммониемию, гиперкальцемию, гиперхолестеринемию, синдром гиперэозинофилии (HES), гипериммуноглобулинемию D с возвратной лихорадкой (HIDS), гиперчувствительный пневмонит, гипертрофический остеогенез, гипопластическую и другие анемии, гипопластическую анемию, ихтиоз, идиопатическую демиелинизирующую нейропатию, идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит), идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноглобулиновые нефропатии, иммунокомплексный нефрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), пигментный дерматоз (ПД, синдром Сименса — Блоха), инфекционный мононуклеоз, инфекционные заболевания, включая вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит А, В, С, D и E, герпес; воспаление, воспаление ЦНС, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, включая бронхит или хронические обструктивные заболевания легких, воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, включая воспаление носа и носовых пазух, такое как ринит или синусит, воспалительные заболевания дыхательных путей, воспалительное ишемическое событие, такое как инсульт или остановка сердца, воспалительное заболевание легких, воспалительную миопатию, такую как миокардит, воспалительное заболевание печени, воспалительную нейропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусами насекомых, интерстициальный цистит, интерстициальное легочное заболевание, ирит, воспаление, вызванное раздражающим веществом, ишемию/реперфузию, замену сустава, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, кератит, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, отторжение почечного трансплантата, лептоспироз, дефицит адгезии лейкоцитов, склерозирующий лишай (СЛ), миастенический синдром Ламберта — Итона, синдром Леффлера, волчанку, волчаночный нефрит, болезнь Лайма, синдром Марфана (MFS), синдром активации тучных клеток, мастоцитоз, менингит, менингиому, мезотелиому, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Макла — Уэльса (крапивница, глухота, амилоидоз), мукозит, синдром полиорганной недостаточности, рассеянный склероз, мышечную атрофию, атрофию мышц, тяжелую

миастению (MG), миелодиспластический синдром, миокардит, миозит, синусит, некротический энтероколит, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID), неоваскулярную глаукому, нефротический синдром, неврит, нейропатологические заболевания, неаллергическую астму, ожирение, аллергическое заболевание глаз, неврит зрительного нерва, отторжение трансплантата органа, синдром Ослера — Вебера, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеонекроз, остеопороз, остеоартрит, отит, врожденную пахионихию, болезнь Паджета, болезнь Паджета, деформирующую остеоидистрофию, панкреатит, болезнь Паркинсона, детский ревматизм, воспалительное заболевание органов таза, пузырьчатку, обыкновенную пузырьчатку (PV), буллезный пемфигоид (БП), перикардит, периодическую лихорадку, периодонтит, перитонеальный эндометриоз, пернициозную анемию (болезнь Аддисона), коклюш, PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит), фарингит и аденит (синдром PFAPA), воспаление, вызванное раздражителем растительного происхождения, пневмоцистную инфекцию, пневмонию, пневмонит, воспаление, вызванное сумахом ядовитым / урошиоловым маслом, нодозный полиартериит, полихондрит, поликистоз почек, ревматическую полимиалгию, гигантоклеточный артериит, полимиозит, паучит, предперфузионное повреждение и отторжение трансплантата, первичный билиарный цирроз, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), проктит, псориаз, псориаз обыкновенный, псориатический артрит, псориатический эпидермис, заболевания, связанные с психосоциальным стрессом, заболевание легких, фиброз легких, легочную гипертензию, гангренозную пиодермию, пиогенную гранулему, ретролентальную фиброплазию, стерильный пиогенный артрит, синдром Рейно, болезнь Рейтера, реактивный артрит, заболевание почек, отторжение почечного трансплантата, реперфузионное повреждение, синдром дыхательной недостаточности, ретинопатию, ретролентальную фиброплазию, синдром Рейно, ревматический кардит, ревматические заболевания, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, ринит, ринитный псориаз, розацеа, саркоидоз, синдром Шницлера, склерит, склероз, склеродерму, сколиоз, себорею, сепсис, септический шок, острую боль, синдром Сезари, серповидноклеточную анемию, заболевание, вызванное силикатной пылью (силикоз), синдром Шегрена, кожные заболевания, раздражение кожи, кожную сыпь, кожную чувствительность (контактный дерматит или аллергический контактный дерматит), спинномозговую травму, спинальный стеноз, спондилоартропатии, синдром Стивенса — Джонсона (SJS), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, солнечный ожог, синовиальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), системную красную волчанку, системный мастоцитоз (SMCD), системный васкулит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, темпоральный артериит, тендинит, теносиновит, тромбоцитопению, тиреоидит, тиреоидит, трансплантат ткани, токсоплазмоз, трахому, отторжение при трансплантации, травматическое повреждение головного мозга, туберкулез, тубулоинтерстициальный нефрит, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО) (TRAPS), диабет 1 типа, диабет 2 типа, осложнения при диабете 1 типа или 2 типа, язвенный колит, крапивницу, васкулярный рестеноз, васкулит, васкулит (NHLBI), витилиго, гранулематоз Вегенера или болезнь Уиппла.

В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку (СКВ), тяжелую миастению, ревматоидный артрит (РА), острый рассеянный энцефаломиелит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, рассеянный

склероз (РС), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), сепсис, псориаз, синдром Шегрена, аутоиммунную гемолитическую анемию, астму или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), анкилозирующий спондилит, острую подагру и анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, моноартикулярный артрит, остеоартрит, подагрический артрит, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, ювенильный ревматоидный артрит или псориазический артрит. В других вариантах осуществления заболевание представляет собой воспаление. В других вариантах осуществления заболевание представляет собой чрезмерные или деструктивные иммунные реакции, такие как астма, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и волчанка.

10 В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Сot, представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). В контексте настоящего документа термин «воспалительное заболевание кишечника», или «ВЗК», представляет собой собирательный термин, описывающий воспалительные расстройства желудочно-кишечного тракта, наиболее распространенными формами которых являются язвенный колит и болезнь Крона. Другие формы ВЗК, 15 которые можно лечить с помощью описанных в настоящем документе соединений, композиций и способов, включают колит отключенной кишки, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая коллагеновый колит и лимфоцитарный колит), атипичский колит, псевдомембранозный колит, молниеносный колит, аутистический энтероколит, неспецифический колит, болезнь Бехчета, гастродуоденальную форму болезни Крона (БК), еуноилеит, илеит, илеоколит, 20 болезнь Крона (гранулематозный колит), синдром раздраженного кишечника, мукозит, радиационный энтерит, синдром короткой кишки, глютеиновую болезнь, язвы желудка, дивертикулит, паучит, проктит и хроническую диарею.

Лечение или профилактика ВЗК также включает облегчение или ослабление одного или более симптомов ВЗК. В контексте настоящего документа термин «симптомы ВЗК» относится к 25 обнаруженным симптомам, таким как боль в животе, диарея, ректальное кровотечение, снижение веса, лихорадка, потеря аппетита и другие более серьезные осложнения, такие как обезвоживание, анемия и нарушение питания. Ряд таких симптомов подлежит количественному анализу (например, снижение веса, лихорадка, анемия и т. д.). Некоторые симптомы легко определяют по анализу крови (например, анемия) или анализу, который обнаруживает наличие крови (например, ректальное кровотечение). 30 Термин «причем указанные симптомы ослабевают» относится к качественному или количественному ослаблению поддающихся обнаружению симптомов, включая, без ограничений, обнаруживаемое воздействие на скорость выздоровления после заболевания (например, скорость набора веса). Диагноз обычно определяют с помощью эндоскопического изучения слизистой оболочки и анатомо-патологического исследования образцов, полученных при эндоскопической биопсии.

35 Течение ВЗК может варьироваться и может быть связано с периодическими периодами ремиссии и обострения заболевания. Описаны различные способы определения активности заболевания и степени тяжести ВЗК, а также ответа на лечение у субъектов с ВЗК. Лечение в соответствии с

настоящими способами по существу применимо к субъекту с ВЗК любого уровня или степени активности заболевания.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, которое лечат путем введения соединения описанной в настоящем документе композиции, включает острую подагру и анкилозирующий спондилит, аллергические расстройства, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС), амиотрофический боковой склероз и рассеянный склероз, атеросклероз, бактериальные инфекции, боль при раке костей и боль, вызванную эндометриозом, BRAF-резистентную меланому, глиому ствола головного мозга или аденомы гипофиза, ожоги, бурсит, рак анального канала, рак эндокринной системы, рак почки или мочеточника (например, почечноклеточная карцинома, карцинома почечной лоханки), рак полового члена, рак тонкой кишки, рак щитовидной железы, рак мочеиспускательного канала, формы рака крови, такие как острый миелоидный лейкоз, формы рака языка, карциному шейки матки, карциному эндометрия, карциному фаллопиевых труб, карциному почечной лоханки, карциному вагины или карциному вульвы, хронический миелоидный лейкоз, хронический или острый лейкоз, хроническую боль, классический синдром Бартера, простудный конъюнктивит, коронарную болезнь сердца, меланому кожи или интраокулярную меланому, дерматит, дисменорею, экзему, эндометриоз, семейный аденоматоз толстой кишки, фибромиалгию, грибковые инфекции, подагру, гинекологические опухоли, саркомы матки, карциному фаллопиевых труб, головную боль, гемофилическую артропатию, болезнь Паркинсона, СПИД, опоясывающий герпес, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, гиперпростагландин-Е-синдром, грипп, ирит, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, ювенильный ревматоидный артрит, боль в пояснице и шее, лимфоцитарную лимфому, миофасциальные расстройства, миозит, невралгию, нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, нейровоспалительные расстройства, нейропатическую боль, карциному вульвы, болезнь Паркинсона, злокачественные опухоли у детей, фиброз легких, рак прямой кишки, ринит, саркоидоз, саркомы мягких тканей, склерит, рак кожи, солидные опухоли детского возраста, опухоли спинного мозга, растяжения связок и сухожилий, рак желудка, инсульт, синдромы подострой и хронической мышечно-скелетной боли, такие как бурсит, хирургические или стоматологические процедуры, симптомы, связанные с гриппом или другими вирусными инфекциями, синовит, зубную боль, язвы, рак матки, саркомы матки, увеит, васкулит, вирусные инфекции, вирусные инфекции (например, грипп) и заживление ран.

Критерии, используемые для оценки активности заболевания у субъектов с язвенным колитом, можно найти, например, в статье Truelove et al. (1955) *Br Med J* 2:1041–1048. Используя эти критерии, можно охарактеризовать активность заболевания у субъекта с ВЗК как низкую активность заболевания или высокую активность заболевания. Субъектов, которые не отвечают всем критериям высокой активности заболевания и которые превышают критерии низкой активности заболевания, классифицируют как имеющих умеренную активность заболевания.

Описанные в настоящем документе способы лечения также могут быть применены в любой момент течения заболевания. В определенных вариантах осуществления способы применяют к субъекту с ВЗК в течение периода ремиссии (т. е. неактивного заболевания). В таких вариантах осуществления

настоящие способы обеспечивают преимущество путем продления периода ремиссии (например, продления периода неактивного заболевания) или путем профилактики, ослабления или задержки начала активного заболевания. В других вариантах осуществления способы могут быть применены к субъекту с ВЗК в течение периода активного заболевания. Такие способы обеспечивают преимущество

5 путем уменьшения продолжительности периода активного заболевания, ослабления или облегчения одного или более симптомов ВЗК или лечения ВЗК.

Были описаны меры по определению эффективности лечения ВЗК в клинической практике, которые включают, например, следующее: контроль; закрытие фистул; необходимый объем

10 кортикостероидной терапии; и улучшение качества жизни. Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL), можно оценивать с помощью опросника для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ), который широко используют в клинической практике для оценки качества жизни у субъекта с ВЗК. (См. Guyatt et al. (1989) *Gastroenterology* 96:804–810.) В некоторых вариантах

15 осуществления заболевание или состояние представляет собой иммуноопосредованное поражение печени, заболевание или состояние. Иммуноопосредованные заболевания или состояния печени могут быть опосредованы Tpl2. (Vyrla et. al., *The Journal of Immunology*, 2016, 196; Perugorria et. al., *Hepatology*, 2013;57:1238–1249).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой алкогольный гепатит. Алкогольный гепатит представляет собой клинический синдром, отличающийся желтухой и печеночной недостаточностью, который развивается у субъектов,

20 хронически или активно злоупотребляющих алкоголем. (См. Akriviadis E. et. al, *Ann Gastroenterol.* 2016 Apr–Jun; 29(2): 236–237). Алкогольный гепатит может вызывать цирроз и фиброз клеток печени. Для лечения алкогольного гепатита можно применять глюкокортикоиды (например, преднизолон) и ингибиторы фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин). Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять как самостоятельные способы лечения или в комбинации с

25 существующими способами лечения алкогольного гепатита.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, связанные с волчанкой или другие аутоиммунные расстройства либо симптом СКВ. Симптомы системной красной волчанки

30 включают боль в суставах, отек суставов, артрит, усталость, выпадение волос, язвы в полости рта, опухшие лимфатические узлы, чувствительность к солнечному свету, кожную сыпь, головные боли, онемение, покалывание, судорожные приступы, расстройство зрения, изменение личности, боль в животе, тошноту, рвоту, мерцание предсердий, кровохарканье и затрудненное дыхание, пятнистый цвет кожи и синдром Рейно.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой острую или хроническую печеночную недостаточность, острые внутрипеченочные холестатические состояния, обструктивные или хронические воспалительные расстройства, которые

35 возникают вследствие неправильного состава желчи, алкогольный цирроз печени и ассоциированный с ним холестаза, холестатический или фиброзный эффект, ассоциированный с алкогольным циррозом или с

вирусной формой гепатита, стеатогепатит, ассоциированный с химиотерапией (CASH), хроническое внутрипеченочное или внепеченочное холестатическое состояние, хроническое или обструктивное воспалительное расстройство печени, врожденный фиброз печени, расстройство липидного обмена или расстройство липопротеинового обмена, фиброз печени, цирроз печени, печеночную недостаточность или ишемию печени после обширной резекции печени, стеатоз печени или связанный с ним синдром, ишемию печени после обширной резекции печени, новообразования в желудочно-кишечном тракте или печени, неалкогольную жировую дистрофию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), обструктивные или хронические воспалительные расстройства печени, ожирение, первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), прогрессирующий семейный холестаз или метаболический синдром, выбранный из группы, состоящей из комбинированных состояний дислипидемии, диабета и аномально высокого индекса массы тела.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой диабетическую болезнь почек (ДБП).

Улучшения в отношении любого из вышеупомянутых критериев ответа главным образом обеспечивают благодаря способам настоящего описания.

Комбинированные терапии

В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления применяют и/или разрабатывают дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) для лечения воспалительных расстройств (например, ВЗК). Один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой антагонисты бета-адренорецепторов, ингибиторы бета-глюкуронидазы, модуляторы рецепторов брадикинина, ингибиторы кальциневрина, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы катепсина S, антагонисты хемокина CCR3, антагонисты рецепторов лиганда CD40, ингибиторы лиганда хемокина CXС, ингибиторы гена CHST15, модуляторы коллагена, антагонисты CSF-1, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы 3A4 цитохрома P450, ингибиторы лиганда эотаксина, агонисты простаноидных рецепторов EP4, ингибиторы лиганда фракталкина, антагонисты рецепторов свободных жирных кислот 2, ингибиторы фактора транскрипции GATA 3, агонисты глюкагоноподобного пептида-2, агонисты глюкокортикоидов, агонисты рецепторов гуанилатциклазы, ингибиторы гистодацетилазы, модуляторы антигенов HLA II класса, антагонисты ИЛ-12, антагонисты ИЛ-13, антагонисты ИЛ-23, антагонисты ИЛ-6, модуляторы рецепторов ИЛ-6, модуляторы рецепторов интерлейкина-7, антагонисты ИЛ-7, антагонисты ИЛ-8, антагонисты интегрина альфа-4/бета-1, антагонисты интегрина альфа-4/бета-7, антагонисты интегрина альфа-E, антагонисты интегрина, антагонисты интегрина бета-7, ингибиторы лиганда интерлейкина, антагонисты рецепторов интерлейкина 17A, лиганды интерлейкина 1-бета, модуляторы лигандов интерлейкина 1-бета, ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы тирозинкиназы Jak1, ингибиторы тирозинкиназы Jak3, модуляторы LanC-подобного белка 2, модуляторы липоксигеназы, ингибиторы MAdCAM, ингибиторы матричной металлопротеазы, агонисты меланокортина, ингибиторы

металлопротеазы-9, агонисты рецепторов натрийуретического пептида С, лиганды нейрегулина-4, антагонисты NKG2-D-активирующих NK-рецепторов, антагонисты опиоидных рецепторов, антагонисты дельта-опиоидных рецепторов, ингибиторы оксидоредуктазы, агонисты пуринергических рецепторов P2X7, ингибиторы PDE 4, пептидные модуляторы, стимулирующие фагоцитоз, ингибиторы калиевых каналов, агонисты PPAR-альфа, агонисты PPAR-дельта, агонисты PPAR-гамма, ингибиторы белка fimH, ингибиторы гликопротеинового лиганда-1 Р-селектина, ингибиторы РНК-полимеразы, стимуляторы сфингозин-1-фосфата фосфатазы, модуляторы сфингозин-1-фосфата фосфатазы, агонисты рецептора-1 сфингозин-1-фосфата, антагонисты рецептора-1 сфингозин-1-фосфата, модуляторы рецептора-1 сфингозин-1-фосфата, модуляторы рецептора-5 сфингозин-1-фосфата, ингибиторы гена STAT3, ингибиторы антигена-1 стволовых клеток, стимуляторы супероксиддисмутазы, ингибиторы лигандов TGF-бета 1, агонисты тимулина, антагонисты TLR, агонисты TLR, ингибиторы лигандов ФНО-альфа, антагонисты ФНО, модуляторы лигандов фактора некроза опухолей 14, модуляторы рецепторов ФНО типа II, ингибиторы зонулина.

Примеры дополнительных терапевтических агентов включают ABX-464, адалимумаб; аликафорсен, ALLO-ASC-CD, AMG-966, анакинру, апремиласт; Alequel; AMG-139; амизелимод, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, бальсалазид; дипропионат беклометазона; BI-655130, BMS-986184; будесонид; CEQ-508; цертолизумаб; Clostridium butyricum; ChAdOx2-HAV, фосфат дексаметазона натрия, DNVX-078, этанерцепт; ETX-201, голимумаб; инфликсимаб; месалазин, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JBI1-2.5Rx, JNJ-64304500, налтрексон; натализумаб; нейхулизумаб; олсалазин; PH-46-A, пропионил-L-карнитин; PTG-100; реместемцел-L; такролимус; тедуглутид; тофацитиниб; ASP-1002; устекинумаб; ведолизумаб; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; Thetanix; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-аннексин V-128; бертилимумаб; DLX-105; долканатид; E-6011; FFP-104; филгогиниб; форалумаб; GED-0507-34-Levo; гивиностат; GLPG-0974; иберогаст; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; КНК-4083; KRP-203; ацетат ларазотида; LY-3074828, мидисмазу; олокизумаб; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; преднизолон; QBECO; RBX-2660, JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; зукапсаин; ABT-494; Amprion; BI-655066; метил каротеграста; кобитолимод; элафибранор; этролизумаб; GS-5745; HMPL-004; LP-02, озанимод; пефицитиниб; RHB-104; рифаксимин; тилдракизумаб; тралокинумаб; бродалумаб; лаквинимод; плеканатид; или AZD-058.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) включает (-ют) один или более модуляторов альфа-фетопротеина, таких как ACT-101; антагонисты бета-адренорецептора, такие как NM-001; ингибиторы кальциневрина, такие как такролимус; модуляторы метаболизма углеводов, такие как ASD-003; ингибиторы катепсина S, такие как VBY-129; антагонисты рецепторов лиганда CD40, такие как FFP-104, BI-655064; ингибиторы лиганда хемокина CXС, такие как LY-3041658; ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01; модуляторы коллагена, такие как ECCS-50 (DCCT-10); антагонисты CSF-1, такие как JNJ-40346527 (PRV-6527); модулятор хемокина CX3CR1, такой как E-6130; эубиотик, такой как SER-287; ингибиторы лиганда эотаксина, такие как бертилимумаб; агонисты простаноидных рецепторов EP4, такие как KAG-308; модулятор FIF0-АТФ-синтазы, такой как LYC-30937 EC; ингибиторы лиганда фракталкина, такие как E-6011; антагонисты рецепторов свободных жирных кислот 2, такие как GLPG-0974; ингибиторы фактора транскрипции

GATA 3, такие как SB-012; агонисты глюкоагоноподобного пептида-2, такие как тедуглутид; агонисты глюкокортикоидов, такие как будесонид, дипропионат беклометазона, дексаметазона натрия фосфат; агонисты рецепторов гуанилатциклазы, такие как долканатид; ингибитор пролилгидроксилазы ИИФ, такой как DS-1093, АКВ-4924; ингибиторы гистондеацетилазы, такие как гивиностат; модуляторы антигена HLA класса II, такие как модуляторы белка HLA класса II; антагонисты ИЛ-12, такие как устекинумаб (ИЛ-12/ИЛ-23); антагонисты ИЛ-13, такие как тралокинумаб; агонисты ИЛ-22, такие как RG-7880; антагонисты ИЛ-23, такие как тилдракизумаб, рисанкизумаб (BI-655066), мирикизумаб (LY-3074828), бразикумаб (AMG-139), PGT-200; антагонисты ИЛ-6, такие как олокизумаб; антагонисты рецептора ИЛ-8, такие как клотримазол; антагонисты интегрина альфа-4/бета-1, такие как натализумаб; антагонисты интегрина альфа-4/бета-7, такие как этролизумаб ($\alpha 4\beta 7\alpha E\beta 7$), ведолизумаб, каротеграст метил, TRK-170 ($\alpha 4\beta 7/\alpha 4\beta 1$), PTG-100; антагонисты интегрина, такие как E-6007; ингибиторы лигандов интерлейкина, такие как бимекизумаб (ИЛ-17A/ИЛ-17E); антагонисты рецептора интерлейкина 17A, такие как бродалумаб; лиганды интерлейкина 1-бета, такие как K(D)PT; ингибитор интерлейкин-1-подобного рецептора 2, такой как BI-655130; модулятор рецептора ИЛ-6, такой как оламкицепт; ингибиторы тирозинкиназы JAK, такие как тофацитиниб (1/3), пефцитиниб (1/3), TD-3504, TD-1473; ингибиторы тирозинкиназы Jak1, такие как упадацитиниб (ABT-494), филготиниб, GLPG-0555, PF-06700841 (JAK1/Тук2); ингибиторы тирозинкиназы Jak3, такие как PF-06651600; модуляторы LanC-подобного белка 2, такие как BT-11; ингибиторы MAdCAM, такие как SHP-647 (PF-547659); антагонист меланин-концентрирующего гормона (MCH-1), такой как CSTI-100; агонисты меланокортина, такие как ASP-3291, PL-8177; ингибиторы металлопротеазы-9, такие как GS-5745; агонисты рецепторов натрийуретического пептида C, такие как плеканатид; лиганды нейрегулина-4, такие как NRG-4; антагонисты NKG2-D-активирующих NK-рецепторов, такие как JNJ-4500; антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налтрексон, IRT-103; ингибитор лиганда OX40, такой как KHK-4083; ингибиторы оксидоредуктазы, такие как олсалазин; модулятор пуринергического рецептора P2X7, такой как SGM-1019; ингибиторы PDE 4, такие как апремиласт; агонисты PPAR-альфа/дельта, такие как элафибранор (GFT-1007); агонисты PPAR-гамма, такие как GED-0507-34-Levo; ингибиторы белка fimH, такие как EB-8018; ингибиторы гликопротеинового лиганда-1 P-селектина, такие как SEL-K2, нейхулизумаб; ингибитор рецептора тирозинкиназы Ret, такой как GSK-3179106; ингибитор киназы RIP-1, такой как GSK-2982772; ингибитор киназы RIP-2, такой как GSK-2983559; стимуляторы сфингозин-1-фосфата фосфатазы 1, такие как этрасимод; агонисты рецептора 1 сфингозин-1-фосфата, такие как озанимод, мокравимод (KRP-203), BMS-986166; антагонисты рецептора-1 сфингозин-1-фосфата, такие как амизелимод (MT-1303); ингибиторы антигена-1 стволовых клеток, такие как Ampion (DMI-9523); модуляторы супероксиддисмутазы, такие как мидисмаз; антагонисты TLR-4, такие как JKB-122; агонисты TLR-9, такие как кобитолимод; ингибиторы лигандов ФНО-альфа, такие как адалимумаб, церголизумаб, инфликсимаб, голимумаб, DLX-105, Debio-0512, HMPL-004, CYT-020-TNFQb, V-565; антагонисты ФНО, такие как AVX-470, тулинерцепт, этанерцепт; ингибитор TPL-2, такой как GS-4875; модуляторы лигандов фактора некроза опухоли 14, такие как AEVI-002; ингибитор лиганда фактора некроза опухоли 15, такой как PF-06480605; антагонист рецептора ИЛ-1 типа I, такой как анакинра; и/или ингибиторы зонулина, такие как ацетат ларазотида.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой ингибитор интегрина $\alpha 4\beta 7$ или агент, который ингибирует экспрессию и/или активность интегрина $\alpha 4\beta 7$. Ингибитор может представлять собой малую молекулу или быть биологическим. Например, ингибитор интегрина $\alpha 4\beta 7$ может представлять собой натализумаб или ведолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой стероид, включая, без ограничений, кортикостероиды. Кортикостероиды можно вводить различными путями, включая внутривенно (т. е. метилпреднизолон, гидрокортизон), перорально (т. е. преднизон, преднизолон, будесонид, дексаметазон) или путем местного нанесения (т. е. энема, суппозиторий или пенные препараты).

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой ингибитор MMP9 или агент, который ингибирует экспрессию и/или активность MMP9. Представительной белковой последовательностью MMP9 является номер доступа в GenBank NP_004985. Ингибитор может представлять собой малую молекулу или быть биологическим. Например, в статье Gu *et al.*, *The Journal of Neuroscience*, 25(27): 6401–6408 (2005) описан конкретный ингибитор MMP9, SB-3CT (CAS 292605-14-2). Дополнительно было также продемонстрировано, что кнРНК, антисмысловые РНК и антитела ингибируют экспрессию или активность MMP9 и находятся в пределах объема настоящего описания. В одном варианте осуществления ингибитор MMP9 представляет собой моноклональное антитело к MMP9. В одном варианте осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают ингибитор MMP9 и аналог нуклеозида, такой как гемцитабин.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой ингибитор рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P1) или агент, который ингибирует экспрессию и/или активность S1P1. Ингибитор может представлять собой малую молекулу или быть биологическим. Например, ингибитор S1P1 может представлять собой RPC1063.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой ингибитор ФНО или агент, который ингибирует экспрессию и/или активность ФНО. Ингибитор может представлять собой малую молекулу или быть биологическим. Например, ингибитор ФНО может представлять собой голимумаб.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов применяют и/или разрабатывают для лечения язвенного колита (ЯК) и/или болезни Крона (БК). Агент может представлять собой биологическую или малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой модулятор (например, агонист или антагонист) альфа-фетопротеина, бета-адреноцептора, кальциневрина, метаболизма углеводов, катепсина S, S1P1, ИЛ-6, CX3CL1, DHODH, $\alpha 4$, $\beta 7$, JAK, ФНО, СВ, ИЛ-12/ИЛ-23, CCL20, TLR9, MAdCAM, CCR9, CXCL10, Smad7, PDE4, MC, VLA-1, GC, GATA-3, зотаксина, FFA2, LIGHT, FMS, MMP9, CD40, стероидов, 5-ASA, иммуномода, STAT3 и/или EP4.

В некоторых вариантах осуществления применяют и/или разрабатывают дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) для лечения ВЗК. Не имеющие ограничительного характера примеры агентов, которые применяют и/или разрабатывают для лечения ВЗК, включают АВТХ-464, адалимумаб; аликафорсен, ALLO-ASC-CD, AMG-966, анакинру, апремиласт; Alequel; AMG-139; амизелимод, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, бальсалазид; дипропионат беклометазона; BI-655130, BMS-986184; будесонид; CEQ-508; цертолизумаб; Clostridium butyricum; ChAdOx2-NAV, фосфат дексаметазона натрия, DNVX-078, этанерцепт; ETX-201, голимумаб; инфликсимаб; месалазин, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JBI1-2.5Rx, JNJ-64304500, налтрексон; натализумаб; нейхулизумаб; олсалазин; PH-46-A, пропионил-L-карнитин; PTG-100; реместемцел-L; такролимус; тедуглутид; тофацитиниб; ASP-1002; устекинумаб; ведолизумаб; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; Thetanix; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-аннексин V-128; бертилимуаb; DLX-105; долканатид; E-6011; FFP-104; филготиниб; форалумаб; GED-0507-34-Levo; гивиностат; GLPG-0974; иберогаст; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; ацетат ларазотида; LY-3074828, мидисмазу; олокизумаб; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; преднизолон; QBECO; RBX-2660, JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; зукапсаин; АВТ-494; Ampion; BI-655066; метил каротеграста; кобитолимод; элафибранор; этролизумаб; GS-5745; HMPL-004; LP-02, озанимод; пефицитиниб; RHB-104; рифаксимин; тилдракизумаб; тралокинумаб; бродалуумаб; лаквинимод; плеканатид; и AZD-058.

Не имеющие ограничительного характера примеры агентов, которые применяют и/или разрабатывают для лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), включают PF-06410293 (компании Pfizer), SAN-300 (модулятор VLA-1 компании Salix), SAR252067 (LIGHT компании Sanofi), PF-00547659 (модулятор MAdCAM компании Pfizer), Eldelumab (модулятор Smad7 компании BMS), AMG 181/MEDI-7183 (модулятор $\beta 7$ компании Amgen/AstraZeneca), Etralizumab (модулятор $\beta 7$ компании Roche), Ustekinumab (модулятор ИЛ-12/ИЛ-23 компании J&J), Remicade (модулятор ФНО компаний J&J и Merck), Entyvio (модулятор $\beta 7$ компании Takeda), Humira (модулятор ФНО компании Abbvie), Infliximab (компании Celtrion), PF-06651600 (компании Pfizer), GSK2982772 (компании GSK), GLPG1205 (модулятор FFA2 компании Galapagos), AG014 (компании Intrexon) и Vidofludimus (модулятор DHODH компании 4SC).

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой ингибитор JAK, такой как селективный ингибитор JAK-1. Ингибитор может представлять собой малую молекулу или быть биологическим. Например, ингибитор JAK может представлять собой Filgotinib, GLPG0634 (модулятор JAK компании Galapagos).

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой ингибитор АПФ, ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы, ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 2, агонист А3-рецептора аденозина, агонист рецептора адипонектина, стимулятор альдегиддегидрогеназы 2, ингибитор протеинкиназы АКТ, АМФ-активируемые протеинкиназы (АМФК), активатор АМФ-киназы, ингибитор АТФ-цитратлиазы, стимулятор АМФ-активируемой протеинкиназы, стимулятор эндотелиальной синтазы оксида азота, стимулятор НАД-зависимой деацетилазы сиртуин-1, агонист андрогенового рецептора, агонист рецептора амилина,

антагонист AT1-рецептора ангиотензина II, модулятор аутофагии белков, ингибиторы аутоаксина, ингибитор Axl-рецептора тирозинкиназы, стимулятор белка Вах, биоактивный липид, агонист кальцитонина, модулятор каннабиноидного рецептора, ингибитор каспазы, стимулятор каспазы-3, ингибитор катепсина, ингибитор кавеолина-1, антагонист хемокина CCR2, антагонист хемокина CCR2, антагонист AT1-рецептора ангиотензина II, антагонист хемокина CCR3, антагонист хемокина CCR5, антагонист CD3, стимулятор хлоридных каналов, ингибитор CNR1, ингибитор циклина D1, ингибитор цитохрома P450 7A1, ингибитор DGAT1/2, ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибитор цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), антагонист хемокина CXCR4, ингибитор дипептидилпептидазы IV, модулятор эндосиалина, ингибитор лиганда эотаксина, модулятор белков внеклеточного матрикса, агонист рецептора фарнезоида X, ингибиторы синтазы жирных кислот, агонист рецептора FGF1, лиганды фактора роста фибробластов (FGF-15, FGF-19, FGF-21), ингибитор галектина-3, агонист рецептора глюкогона, агонист глюкогоноподобного пептида 1, агонист рецептора 1 желчных кислот, ассоциированного с G-белком, антагонист рецептора 84, ассоциированного с G-белком, модулятор Hedgehog (Hh), ингибитор NS3-протеазы вируса гепатита С, модулятор нуклеарного печеночного фактора 4-альфа (HNF4A), модулятор фактора роста гепатоцитов, ингибитор гистондеацетилазы, модулятор STAT-3, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ингибитор гипоксия-индуцированного фактора 2-альфа, агонист ИЛ-10, антагонист ИЛ-17, ингибитор подвздошного котранспортера натриевых солей желчных кислот, сенсibilизатор инсулина, агонист лиганда инсулина, агонист инсулинового рецептора, модулятор интегрина, антагонист интегрина, ингибитор киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), агонист рецептора ИЛ-6, ингибитор тирозинкиназы Jak2, ингибитор кетогексокиназы (КТК), стимулятор бета-Klotho, ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитор липопротеинлипазы, печеночный X-рецептор, стимулятор гена LPL, антагонист рецептора лизофосфатидата-1, ингибитор гомолога 2 лизилоксидазы, модулятор макрофагального маннозного рецептора 1, ингибитор матричных металлопротеиназ (ММП), ингибитор протеинкиназы MEKK-5, антагонист рецептора MCH 1, ингибитор мембранной медьсодержащей аминоксидазы (VAP-1), ингибитор метионин аминоксипептидазы-2, модулятор метил-СpG-связывающего белка 2, ингибитор микроРНК-21(miR-21), митохондриальный разобщитель, ингибитор киназы-3 смешанного происхождения, стимулятор основного миелинового белка, ингибитор белка-3 с доменом NACHT LRR PYD (NLRP3), стимулятор НАД-зависимой деацетилазы сиртуин, ингибитор НАДФН-оксидазы (NOX), агонист рецептора 1 никотиновой кислоты, стимулятор пуринэнергического рецептора P2Y13, модуляторы нуклеарных рецепторов, модулятор пуринэнергического рецептора P2X7, ингибитор ФДЭ-3, ингибитор ФДЭ-4, ингибитор ФДЭ-5, модулятор рецептора PDGF-бета, стимулятор фенилаланингидроксилазы, ингибитор фосфолипазы С, агонист PPAR-альфа, агонист PPAR-дельта, агонист PPAR-гамма, ингибитор пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы А, модулятор PPAR-гамма, антагонист протеаза-активируемого рецептора 2, модулятор протеинкиназы, ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, ингибитор фермента S-нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR), ингибитор натрий-глюкозного транспортера-2, ингибитор фактора транскрипции SREBP, ингибитор STAT-1, ингибитор стеарил-КоА-десатуразы-1, ингибитор STK25, стимулятор супрессора цитокиновых сигналов 1, стимулятор супрессора цитокиновых сигналов 3, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), киназу 1, активируемую трансформирующим фактором роста β (ТАК1), бета-агонист

рецептора тиреоидных гормонов, антагонист TLR-4, ингибитор трансглутаминазы, модулятор рецептора тирозинкиназы, модулятор GPCR, модулятор нуклеарного гормонального рецептора, модуляторы WNT или модулятор YAP/TAZ и ингибитор зонулина.

Например, дополнительный (-ые) терапевтический (-ие) агент (-ы) может (могут) включать А-4250, АС-3174, ацетилсалициловую кислоту, АК-20, алипоген типарвовек, АМХ-342, АН-3015, арамхол, АRI-3037МО, АSP-8232, АZD-2693, бертилимуаб, безводный бетаин, ВI-1467335, ВMS-986036, ВMS-986171, ВMT-053011, ВOT-191, ВТТ-1023, САТ-2003, пеникривирок, СВW-511, СЕР-209, СF-102, СGS21680, СNX-014, СNX-023, СNX-024, СNX-025, кобипростон, колесевелам, дапаглифлозин, DCR-LIV1, дейтерированный R-энантиомер пиоглитазона, 2,4-динитрофенол, DRX-065, DS-102, DUR-928, EDP-305, элафибранор (GFT-505), эмрикасан, эналаприл, эртуглифлозин, эвоглиптин, F-351, флуастерон (ST-002), FT-4101, GKT-831, GNF-5120, GRI-0621, GR-MD-02, GS-300, GS-4997, GS-9674, HTD-1801, HST-202, HST-201, гидрохлортиазид, икосабутат (PRC-4016), сложный эфир икосапент этил, IMM-124-E, INT-767, INV-240, IONIS-DGAT2Rx, ипраглифлозин, Irbesarta, пропагерманий, IVA-337, ЖKB-121, KB-GE-001, KBP-042, KD-025, M790, M780, M450, метформин, сиденафил, LC-280126, линаглиптин, лираглутид, LJN-452, LM-011, LM-002 (CVI-LM-002), LMB-763, LYN-100, MBX-8025, MDV-4463, меркаптамин, MGL-3196, MGL-3745, MP-301, MSDC-0602K, намацизумаб, NC-101, NDI-010976, ND-L02-s0201, NGM-282, NGM-313, NGM-386, NGM-395, NP-160, норурсодезоксихолевую кислоту, NVP-022, O-304, обетихолевую кислоту, 25HC3S, олесоксим, PAT-505, PAT-048, PB-4547, пегилодекакин, пиоглитазон, пирфенидон, PRI-724, PX20606, P_x-102, PX-L603, PX-L493, PXS-4728A, PZ-235, RDX-009, ремоглифлозин этабонат, RG-125 (AZD4076), RPI-500, сароглитазар, семаглутид, симтузумаб, солитромицин, сотаглифлозин, статины (аторвастатин, флувастатин, пивастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин), TCM-606F, TEV-45478, TQA-3526, типелукаст (MN-001), TLY-012, TRX-318, TVB-2640, UD-009, урсодезоксихолевую кислоту, VBY-376, VBY-825, VK-2809, висмодегиб, гидрат воликсибата калия этанолата (SHP-626), VVP-100X, WAV-301, WNT-974, XR_x-117, ZGN-839, ZG-5216, ZSYM-008, ZYSM-007.

Наборы

В настоящем документе также обеспечены наборы, которые включают соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог и приемлемую упаковку. В одном варианте осуществления набор дополнительно включает инструкции по применению. В одном аспекте набор включает соединение формулы I (или любой другой формулы, описанной в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог и этикетку и/или инструкции по применению соединений при лечении по показаниям, включая заболевания или состояния, описанные в настоящем документе.

В настоящем документе также обеспечены изделия, которые включают соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог в приемлемом контейнере. Контейнер

может представлять собой виалу, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

Фармацевтические композиции и способы введения

Соединения, обеспеченные в настоящем документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также обеспечены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог и одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред, выбранных из носителей, вспомогательных веществ и эксципиентов. Подходящие фармацевтически приемлемые несущие среды могут включать, например, твердые инертные разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтические композиции можно вводить в виде одной или множества доз. Фармацевтическую композицию можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный путь. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить с помощью внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривентриально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, путем местного нанесения или в качестве средства для ингаляции.

Один способ введения является парентеральным, например введение с помощью инъекции. Формы, в которые могут быть заключены фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для введения с помощью инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Пероральное введение может быть другим путем введения соединений, описанных в настоящем документе. Введение можно осуществлять с помощью, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При получении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, активный ингредиент обычно разбавлен эксципиентом и/или заключен в такой носитель, который может иметь форму капсулы, пакета-саше, бумажного или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который выступает в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, леденцов, пакетов-саше,

облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

5 Некоторые примеры приемлемых эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и
10 ароматизаторы.

 Композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы «полимерная матрица — лекарственное средство». Примеры систем с контролируемой скоростью высвобождения приведены в патенте США № 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; и 5,616,345. С
15 другим составом для применения в способах, описанных в настоящем документе, используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, описанных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См.,
20 например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки по мере необходимости.

 Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе,
30 или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог. Характеристика таких композиций как однородных до придания им лекарственной формы означает, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделять на единичные дозированные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

35 Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с образованием лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислых сред желудка. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный

компонент, причем последний компонент имеет форму оболочки для первого компонента. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или с отсроченным высвобождением. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. В других вариантах осуществления можно небулизировать композиции в фармацевтически приемлемых растворителях путем использования инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизировочного устройства, или же небулизировочное устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

Дозирование

Конкретный уровень дозы соединения по настоящей заявке для любого данного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть данного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграммов соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от около 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления подходящим может быть вариант от около 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах осуществления подходящей может быть доза от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализацию в соответствии с массой тела субъекта можно использовать при корректировании доз у субъектов, имеющих большую разницу в габаритах, что, например, происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы субъекта, не являющегося человеком, такого как собака, в дозу, приемлемую для человеческого индивида.

Суточную дозу также можно описать как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, вводимого за одну дозу или в день. Суточная доза соединения формулы I может составлять от около 1 мг до 4000 мг, от около 2000 до 4000 мг/день, от около 1 до 2000 мг/день, от около 1 до 1000 мг/день, от около 10 до 500 мг/день, от около 20 до 500 мг/день, от около 50 до 300 мг/день, от около 75 до 200 мг/день или от около 15 до 150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения формулы I или другой формулы, описанной в настоящем документе, составляет от около 150 мг/день до 1000 мг/день.

При пероральном введении суммарная суточная доза для человеческого индивида может составлять от 1 мг до 1000 мг, около 1000–2000 мг/день, около 10–500 мг/день, около 50–300 мг/день, около 75–200 мг/день или около 100–150 мг/день.

5 Соединения по настоящей заявке или их композиции можно вводить один, два, три или четыре
раза в день с использованием любого описанного выше приемлемого способа. Кроме того, введение или
лечение с помощью соединений можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно
лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней для одного курса
лечения. Курсы лечения хорошо известны в раковой химиотерапии и часто чередуются с периодами
отдыха продолжительностью от около 1 до 28 дней, обычно около 7 дней или около 14 дней между
10 курсами. В других вариантах осуществления курсы лечения также могут быть непрерывными.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту начальной суточной
дозы от около 1 до 800 мг соединения, описанного в настоящем документе, и последовательного
увеличения дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать
шаг повышения дозы около 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозу можно увеличивать ежедневно, через день, два
15 раза в неделю или один раз в неделю.

Синтез соединений

Соединения, описанные в настоящем документе, можно получать с использованием способов,
описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны с учетом
изобретения, представленного в настоящем документе, и хорошо известных в данной области техники
20 способов. В дополнение к изложенному в настоящем документе можно использовать традиционные и
хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе,
может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. При наличии реагенты можно
приобрести на коммерческих условиях, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков
химических веществ.

Общий метод синтеза

Типичные варианты осуществления соединений, описанных в настоящем документе, можно
синтезировать с использованием общих схем реакции, описанных ниже. С учетом описания,
приведенного в настоящем документе, должно быть понятно, что общие схемы могут быть изменены
путем замены исходных материалов другими материалами, имеющими аналогичные структуры, для
30 получения продуктов, которые отличаются соответствующим образом. Описания синтезов приведены
для демонстрации многочисленных примеров того, как можно варьировать исходные материалы для
получения соответствующих продуктов. С учетом желаемого продукта, для которого определены
группы заместителей, необходимые исходные материалы обычно могут быть определены путем
подбора. Исходные материалы обычно получают из коммерческих источников или синтезируют с
35 использованием опубликованных способов. Для синтеза соединений, которые представляют собой
варианты осуществления, представленные в настоящем описании, подбор структуры соединения,
которое предстоит синтезировать, будет задавать особенности каждой замещающей группы.

Особенности конечного продукта обычно делают очевидными особенности необходимых исходных материалов путем простого процесса подбора, учитывая примеры, приведенные в настоящем документе. Как правило, соединения, описанные в настоящем документе, обычно являются стабильными и выделяемыми при комнатной температуре и давлении.

5 *Параметры реакций синтеза*

Соединения по данному описанию могут быть получены из легко доступных исходных материалов с использованием, например, следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что в случаях, когда заданы типичные или предпочтительные условия процесса (т. е. температуры реакции, время реакции, молярные соотношения реагентов, растворители, значения давления и т. п.), можно также использовать другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут различаться в зависимости от конкретных реагентов или используемого растворителя, но специалист в данной области техники может определить эти условия с помощью стандартных процедур оптимизации.

Кроме того, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что для предотвращения нежелательных реакций определенных функциональных групп могут потребоваться традиционно используемые защитные группы. Приемлемые защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для создания защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, множество защитных групп описаны в T. W. Greene и G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, и приведенных там ссылках.

Кроме того, соединения по данному описанию могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при желании такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т. е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в качестве обогащенных стереоизомерами смесей. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего описания, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных материалов или стереоселективных агентов, хорошо известных в данной области техники. В альтернативном варианте осуществления рацемические смеси таких соединений могут быть разделены с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и т. п.

Исходные материалы для следующих реакций представляют собой общеизвестные соединения или могут быть получены с помощью известных методик или их очевидных модификаций. Например, многие исходные материалы доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (г. Милуоки, штат Висконсин, США), Vachem (г. Торранс, штат Калифорния, США), Emka-Chemse или Sigma (г. Сент-Луис, штат Миссури, США). Другие могут быть получены с помощью процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочниках, таких как *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1–15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1–5, and *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989) *organic Reactions*, Volumes 1–40 (John

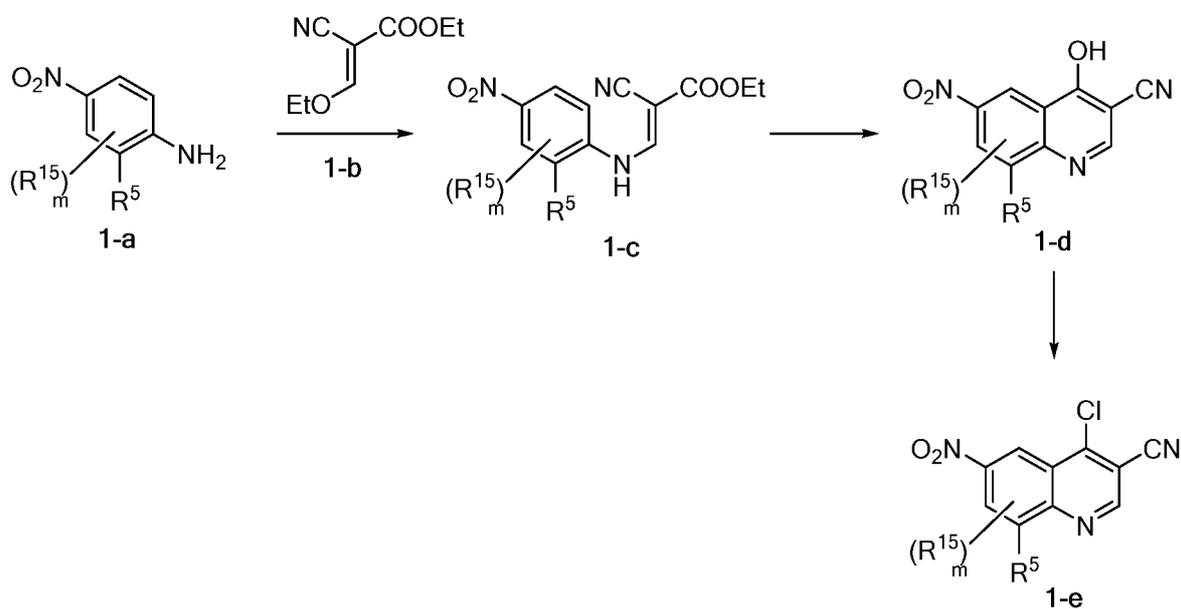
Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Термин «растворитель» по существу относится к растворителю, инертному в условиях реакции, описанной с указанием на его присутствие (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран (THF), диметилформамид (DMF), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол и т. п.). Если не указано иное, растворители представляют собой инертные органические растворители, и реакции можно проводить в атмосфере инертного газа, предпочтительно аргона или азота.

Термин «q.s.» означает добавление количества, достаточного для достижения указанной функции, например для приведения раствора к желаемому объему (т. е. 100%).

Соединения формулы I можно получать, сначала получая замещенный в ядре хиолин с последующей необязательной модификацией ядра желаемым образом для получения заместителей, описанных в настоящем документе. На **схеме 1** показано приготовление ядра хиолина для получения соединений формулы **1-e**, в которой m, R⁵ и R¹⁵ соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе, или представляют собой функциональную группу, которая может быть преобразована к соответствию этим определениям с использованием стандартных условий реакции.

Схема 1



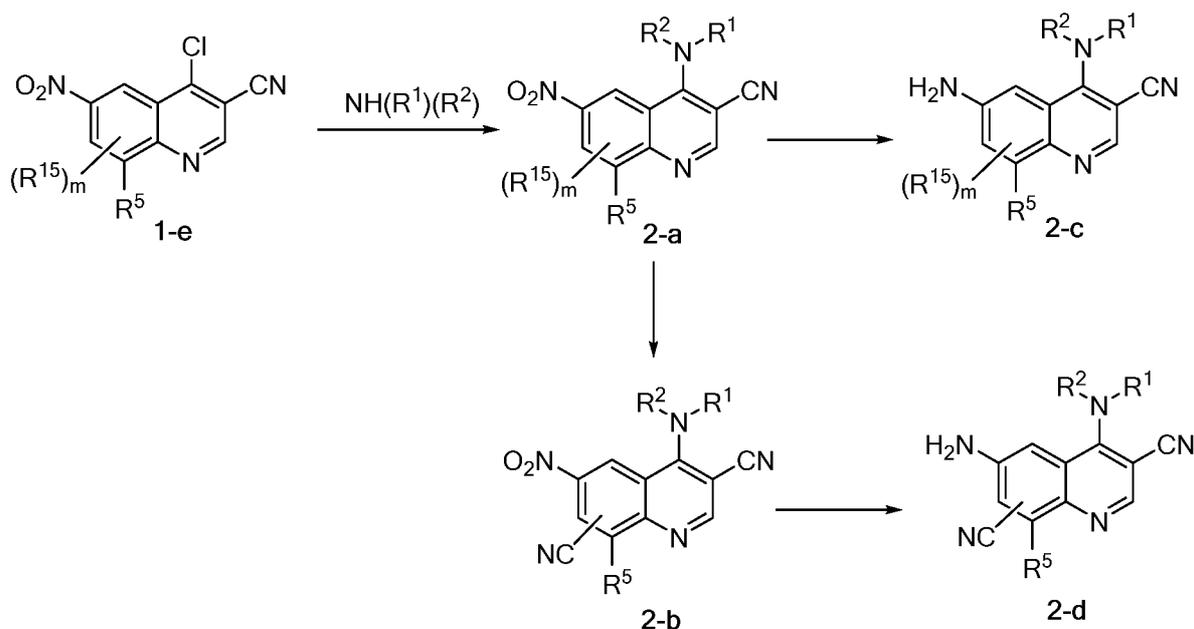
На **схеме 1** приемлемым образом замещенные **1-a** и **1-b** конденсируют в приемлемом растворителе (например, DMF и т. д.) в присутствии катализатора (например, Cs₂CO₃ и т. д.) при повышенной температуре (например, около 40–50 °C) для получения **1-c**. Впоследствии соединение **1-c** превращают в **1-d** в условиях термической циклизации (т. е. около 250 °C) или в условиях микроволнового облучения. Хлорирование **1-d** для получения **1-e** осуществляют с использованием приемлемого хлорирующего агента (например, POCl₃, SOCl₂ и т. д.) при повышенной температуре

(например, около 110–120 °С) в присутствии основания (например, пиридина, диметиланилина, диэтиланилина и т. д.) или катализатора (например, DMF, DEF и т. д.) и в приемлемом растворителе (например, хлорбензол, CH₃CN и т. д.) или без растворителя (т. е. в неразбавленном виде).

На **схеме 2** показан синтез соединений формулы **2-с** и **2-д** в которых m , R^1 , R^2 , R^5 и R^{15} соответствует определениям, приведенным в настоящем документе.

5

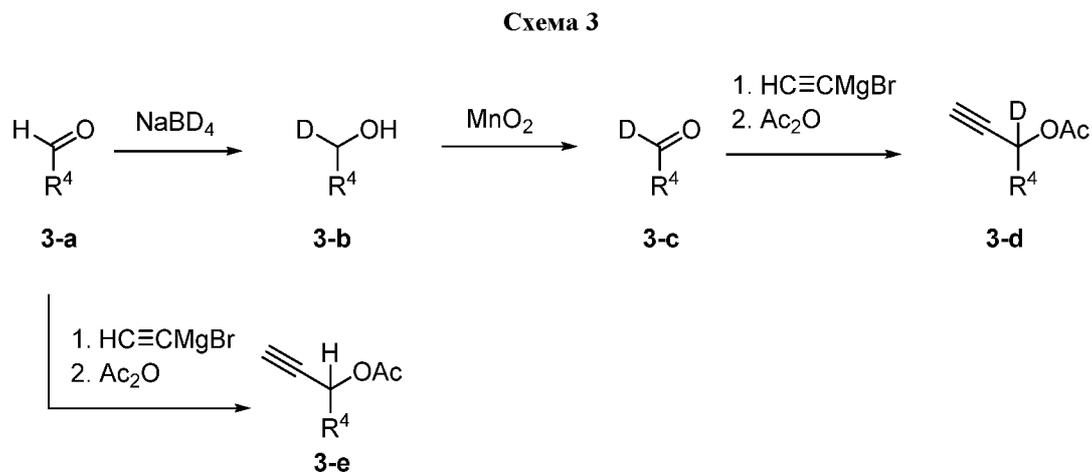
Схема 2



На **схеме 2** проводят реакцию **1-e** с приемлемым амином в стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения в присутствии основания (например, NEt_3 и т. д.) и при повышенной температуре (например, 150 °С) для получения **2-a**. Соединения формулы I, в которых R^5 и/или R^{15} представляют собой циано, получают в реакции **2-a** с приемлемым цианирующим агентом (например, $CuCN$, $Zn(CN)_2$ и т. д.) в присутствии катализатора (например, палладия, никеля, меди и т. д.). Впоследствии получают соединения **2-с** и **2-д** путем восстановления нитрогруппы соединений **2-a** или **2-b** соответственно (с использованием, например, Fe , $SnCl_2$ и т. д.).

10

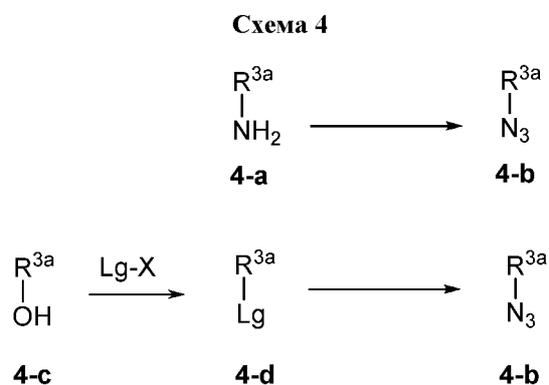
На **схеме 3** показан синтез соединений **3-d** и **3-e**, в которых R⁴ соответствует определению, приведенному в настоящем документе.



5 На **схеме 3** показано получение дейтерированного соединения **3-c** путем восстановления замещенного приемлемым образом альдегида **3-a** с помощью дейтеридсодержащего восстанавливающего агента (например, NaBD₄) с последующим окислением **3-b** до соответствующего альдегида **3-c** в стандартных окислительных условиях (например, MnO₂, Fe₂O₃, NiO, CuO, ZnO, ZrO₂, La₂O₃, Sm₂O₃, Eu₂O₃, Yb₂O₃ и т. д.). Соединение **3-d** получают в две стадии проведением реакции **3-c** с этинилом Гриньяра с последующим ацилированием полученного спирта уксусным ангидридом в присутствии основания (например, пиридина, TEA и т. д.). Соединение **3-e** получают в аналогичном двухстадийном процессе, проведением реакции приемлемым образом замещенного альдегида **3-a** с этинилом Гриньяра с последующим ацилированием полученного спирта уксусным ангидридом.

10

15 На **схеме 4** показан синтез приемлемым образом защищенных азидных соединений формулы **4-b**, в которых Lg представляет собой уходящую группу, а R^{3a} соответствует определению, приведенному в настоящем документе.

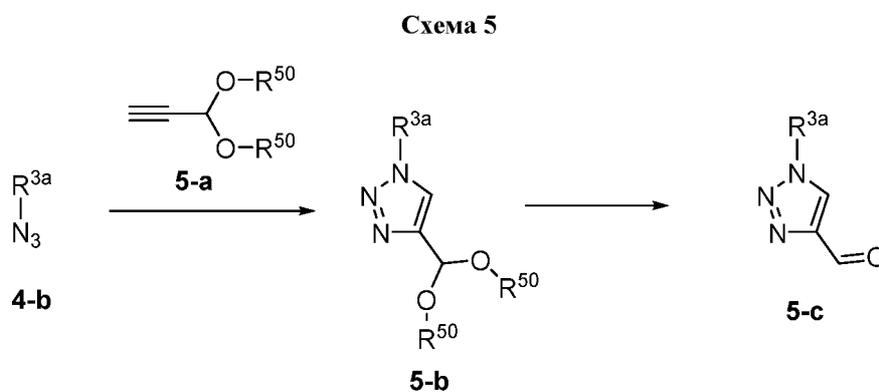


20 На **схеме 4** приемлемым образом замещенный амин **4-a** обрабатывают агентом диазопереноса (например, гидрохлоридом имидазол-1-сульфонилзида) с получением соответствующего **4-b**. В альтернативном варианте осуществления **4-b** можно получать в двухстадийном процессе из спирта **4-c**

путем превращения гидроксильного фрагмента в приемлемую уходящую группу (Lg) (например, TsO-, MsO-, NsO-, TfO- и т. д.) с последующим нуклеофильным смещением азидом.

На **схеме 5** показан синтез промежуточных соединений формулы **5-с**, где R⁵⁰ представляет собой алкил, а R^{3a} соответствует определению, приведенному в настоящем документе.

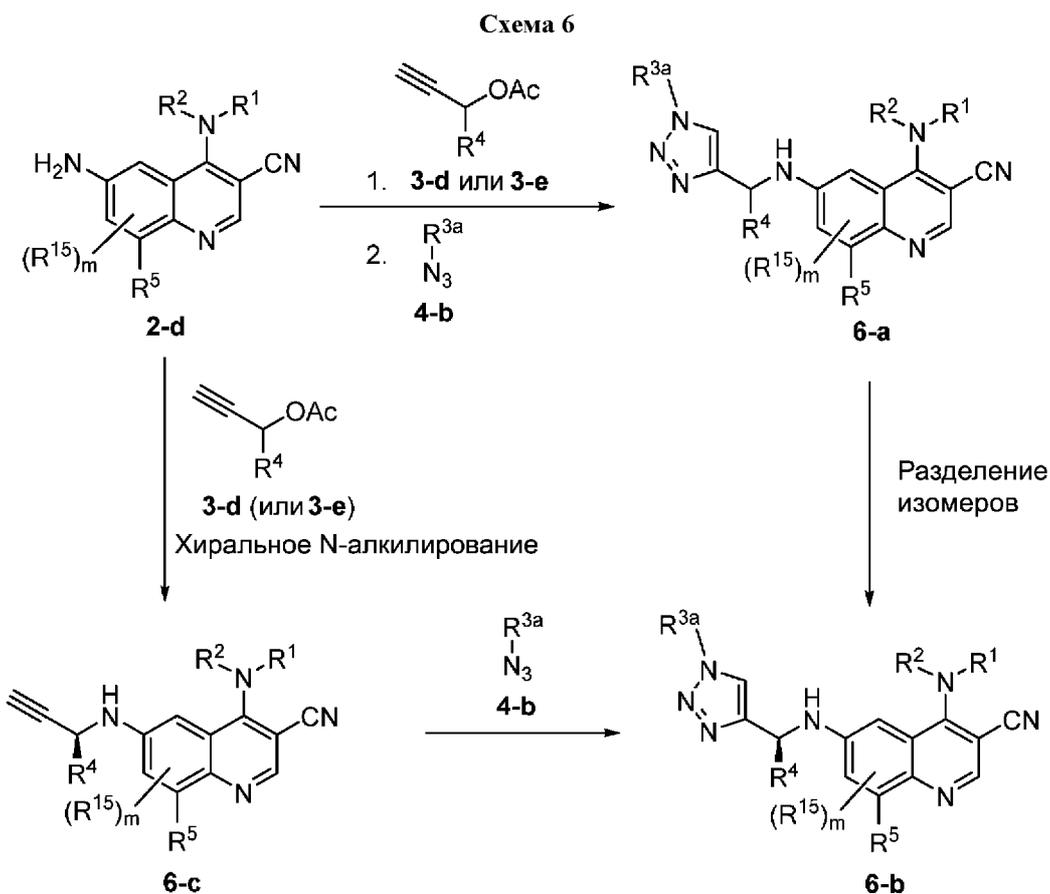
5



На **схеме 5** приемлемым образом замещенный триазол **5-b** получают в реакции **4-b** с **5-a** в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Ацеталь **5-b** превращают в соответствующий альдегид **5-c** при стандартных условиях удаления карбонильной защитной группы (например, водной кислотой).

10

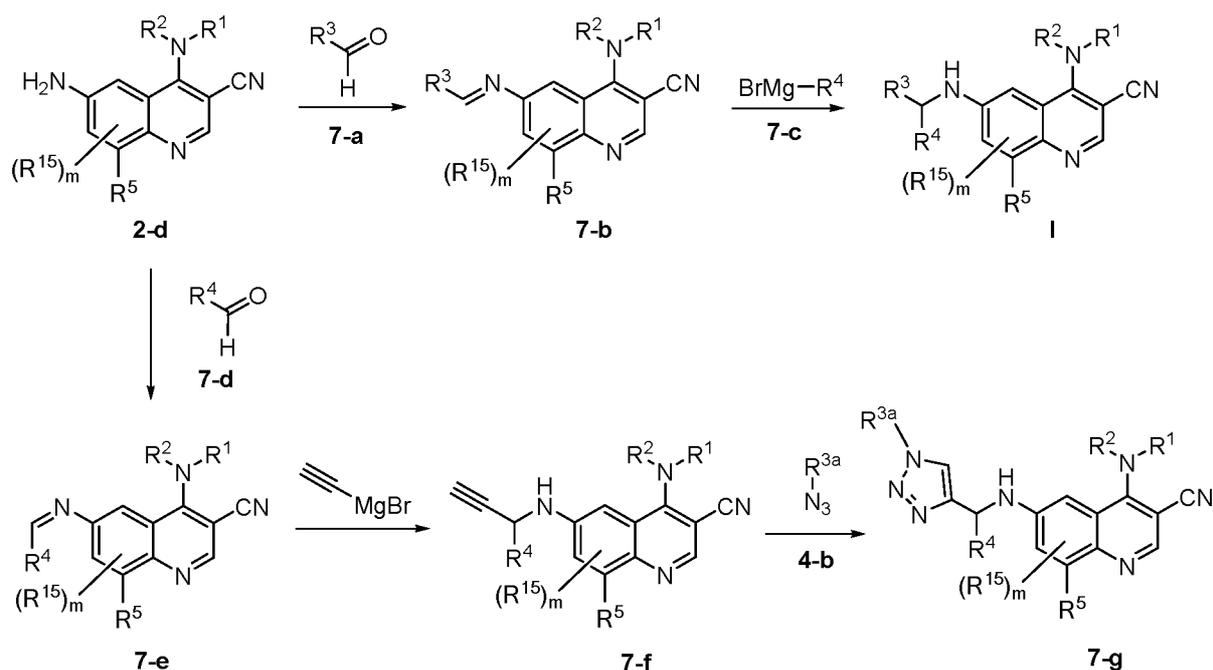
На **схеме 6** показан иллюстративный синтез соединений **6b** и **6с**, в которых R^{3a}, m, R¹, R², R⁴, R⁵ и R¹⁵ соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.



На **схеме 6** соединения формулы **6-с** можно получить N-алкилированием амина **2-d** соединением **3-d** (или **3-e**) с последующей циклизацией азидом **4-b** в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Разделение изомеров формулы **6-a** с получением соединений формулы **6-b** можно выполнять с использованием стандартных методик хирального разделения/сортировки (например, хиральной хроматографией, кристаллизацией и т. д.). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы **6-b** можно получить энантиоселективным N-алкилированием **2-d** соединением **3-d** (или **3-e**) с использованием хирального металлического комплекса (например, [Cu(CH₃CN)₄]PF₆, CuOTf·бензол, Cu(OAc)₂ или Cu (I) и т. д. с хиральным лигандом). Приемлемые условия реакций и примеры хиральных комплексов/лигандов можно найти в литературе (см., например, Detz, et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3777–3780). Приведение в контакт соединения **6-с** с азидом **4-b** в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения приводит к получению соединения **6-b**. **6-с** можно выделять или не выделять перед добавлением соединения **4-b**.

На **схеме 7** показан альтернативный синтез, приводящий к получению соединения **7-g** путем образования имина и последующего нуклеофильного присоединения, где R^{3a}, m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R¹⁵ соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.

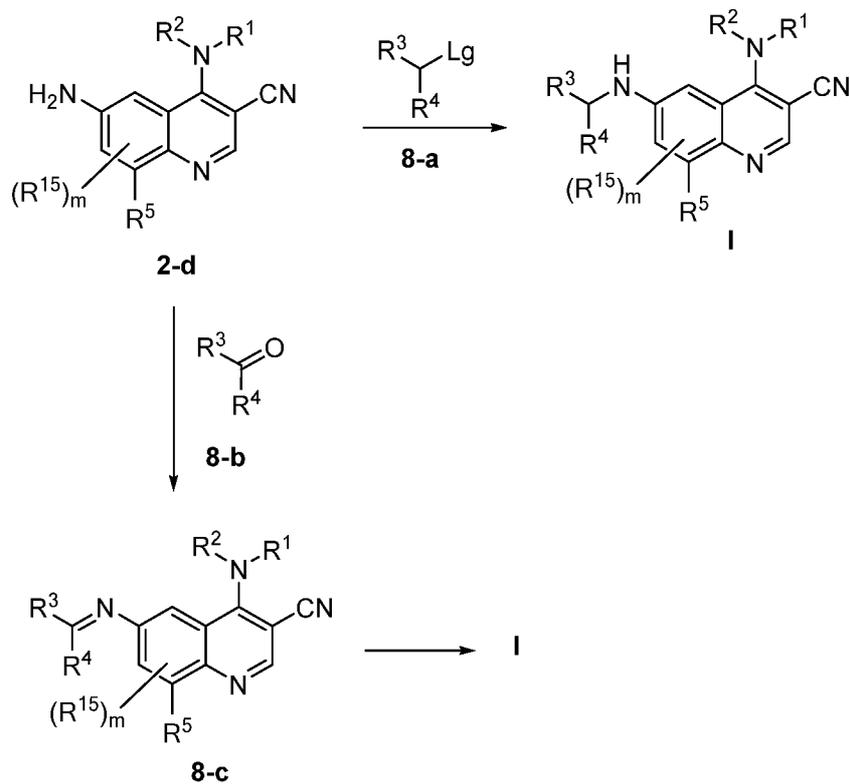
Схема 7



На **схеме 7** проводят реакцию амина **2-d** с альдегидом **7-a** с получением соответствующего имина **7-b** при стандартных условиях образования имина. Впоследствии проводят реакцию соединения **7-b** с реагентом Гриньяра **7-c** для получения формулы **I**. В альтернативном варианте осуществления можно проводить реакцию **2-d** с альдегидом **7-d** с получением имина **7-e**, а затем проводить его реакцию с этинилом Гриньяра для получения соединения **7-f**. Впоследствии соединение **7-f** можно с использованием **4-b** преобразовать в соединение **7-g** в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения, как показано на **схеме 6**. Кроме того, сортировку изомеров формулы **I** или соединения **7-g** можно выполнять с использованием стандартных условий хирального разделения / сортировки (например, хиральной хроматографией, кристаллизацией и т. д.).

На **схеме 8** показан другой синтез, в результате которого получают соединение **8-c**, в котором m , R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R¹⁵ соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.

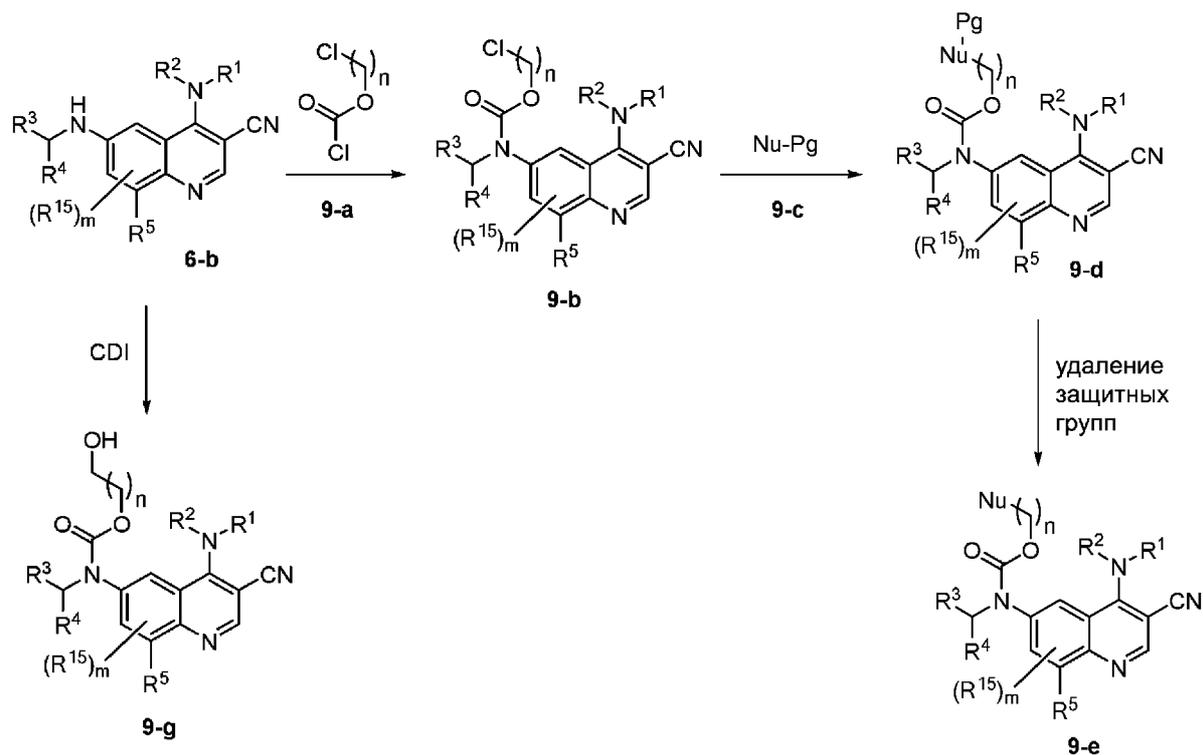
Схема 8



На **схеме 8** проводят реакцию амина **2-d** с соответствующим образом замещенным **8-a** в условиях нуклеофильного замещения, в котором Lg представляет собой приемлемую уходящую группу, такую как галогенид (например, фтор, хлор, бром, йод) или активированный спирт (например, AcO-, TsO-, TfO-, MsO- и т. д.), в присутствии основания с получением соединения формулы I. В альтернативном варианте осуществления проводят реакцию амина **2-d** с кетоном **8-b** с получением **8-c** с последующим его восстановлением с получением соединения **8-c**. Сортировку изомеров формулы I можно выполнять с использованием стандартных условий хирального разделения/сортировки (например, хиральной хроматографией, кристаллизацией и т. д.).

На **схеме 9** показан синтез, которым получают соединение **9-e**, в котором m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R¹⁵ соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.

Схема 9



На **схеме 9** проводят реакцию амина **6-b** с приемлемым образом замещенным хлорформатом **9-a** с использованием подходящего растворителя (например, DCM и т. д.) и основания (например, протонной губки и т. д.) с получением соединения **9-b**. Впоследствии проводят реакцию соединения **9-b** с приемлемым нуклеофильным реагентом **9-c** (например, ацетаты, фосфаты и т. д.) и йодидной солью (например, йодид тетрабутиламмония и т. д.) с последующей стадией удаления защитной группы, если это необходимо для получения соединения **9-e**. Можно также проводить реакцию амина **6-b** с 1,1'-карбонилдиимидазолом в приемлемом растворителе (например, DMF и т. д.), избытком основания (например, NaNH и т. д.) и соответствующим образом замещенным спиртом с получением соединения **9-g**.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов осуществления описания. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, описанные в приведенных ниже примерах, представляют собой способы, эффективные при практической реализации описания, и, таким образом, могут считаться конкретными примерами способов практической реализации. Тем не менее, с учетом настоящего описания, специалистам в данной области должно быть понятно, что в конкретные описанные варианты осуществления может быть внесен ряд изменений, которые описаны и также дают возможность получать похожий или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема описания.

Перечень сокращений и акронимов

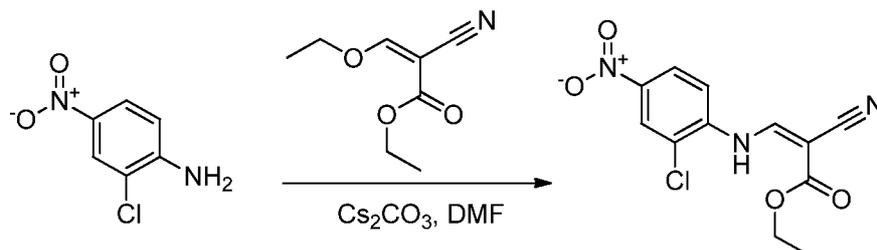
Сокращение	Значение
°C	Градус Цельсия
Ac	Ацетил
водн.	Водный
АТФ	Аденозинтрифосфат
BOC	трет-бутоксикарбонил
уш.	Уширенный
BSA	*Бычий сывороточный альбумин
BLQ	Ниже предела количественного определения
Cbz	Карбоксибензил
COD	Циклооктатдиен
ХОЗЛ	Хроническое обструктивное заболевание легких
Ср	Циклопентадиенил
д	Дублет
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	Дихлорэтен
DCM	Дихлорметан
дд	Двойной дублет
DEF	N,N-Диэтилформамид
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
дт	Двойной триплет
DTT	Дитиотреитол
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
экв.	Эквиваленты
ES/MS	Масс-спектрометрия с электрораспылением
Et	Этил
FBS	Эмбриональная бычья сыворотка
г	Граммы
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота

ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давления
ч	Часы
Гц	Герц
ВЗК	Воспалительное заболевание кипечника
i-рг	Изопропил
Дж	Константа взаимодействия (МГц)
Кг/кг	Килограмм
ЖХМС	Жидкостная хроматография — масс-спектрометрия
ЛПС	Липополисахарид
М	Молярный
м	Мультиплет
М+	Массовый пик
М+Н ⁺	Массовый пик плюс водород
Ме	Метил
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин.	Минута
мл	Миллилитр
мМ	Миллимолярный
ммоль	Миллимоль
MOPS	3-Морфолинопропан-1-сульфоновая кислота
MS	Масс-спектроскопия
Ms	Метилсульфонил
nBu/Bu	Бутил
нл	Нанолитр
нм	Нанометр
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
NP-40	Нонилфеноксиполиэтоксилэтанол
Ns	Нозил
Pd-C / Pd/C	Палладиевый катализатор на углеродном носителе
Pg	Пиктограмма
Ph	Фенил
PPTS	p-Толуолсульфонат пиридиния

PS	Полистирол
p-TSOH/pTSA	p-Толуолсульфоновая кислота
к	Квартет
q.s.	Количество, достаточное для достижения указанной функции
RBF	Круглодонная колба
RP	Обращенная фаза
RPMI	Среда Онкологического института имени Розуэлла Парка (среда RPMI)
кт	Комнатная температура
с	Синглет
насыщ.	Насыщенный
т	Триплет
TBAF	Фторид тетра-н-бутиламмония
TBS	трет-бутилдиметилсилил
трет-Bu	трет-бутил
TC	Тиофен-2-карбоксилат
TEA	Триэтиламин
Tf	Трифторметансульфонил
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран
Trp-2	Локус прогрессирования опухоли 2
TR-FRET	Перенос энергии флуоресценции с временным разрешением
Ts	Толуилсульфонил
δ	Химический сдвиг (ч/млн)
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный

Синтез ядра цианохинолина

Этил(Z)-3-((2-хлор-4-нитрофенил)амино)-2-цианоакрилат



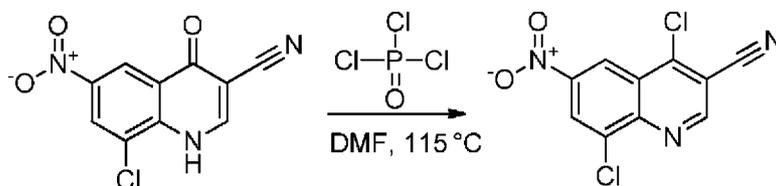
Смесь 2-хлор-4-нитроанилина (1 экв.), (Z)-этил-2-циано-3-этоксиакрилата (1,3 экв.) и Cs₂CO₃ (1,3 экв.) в DMF выдерживали при 45 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду. Образовавшееся твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали с получением вышеуказанного итогового соединения в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ 11,28 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 8,84 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 8,42 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,26–8,22 (м, 1H), 8,02 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,27 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,27 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

8-Хлор-6-нитро-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбонитрил



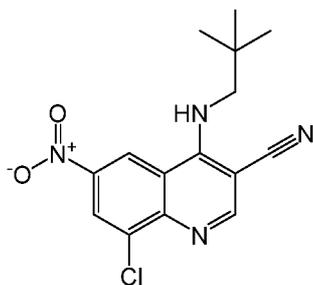
Суспензию (Z)-этил 3-((2-хлор-4-нитрофенил)амино)-2-цианоакрилата в дифениловом эфире в атмосфере азота нагревали до кипения с обратным холодильником на песчаной бане в колбонагревателе в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в гексан и перемешивали в течение 2 часов. Смесь фильтровали, а отфильтрованный осадок дважды промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ 12,86 (уш. с, 1H), 8,73–8,71 (м, 3H).

4,8-Дихлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрил



Суспензию 8-хлор-6-нитро-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбонитрила и пяти капель DMF в POCl₃ выдерживали при 115 °С в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры и удаляли избыток POCl₃. Осадок растворяли в DCM, промывали насыщ. NaHCO₃, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Раствор фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток перетирали с гексаном и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ 9,50 (с, 1H), 8,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,89 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H).

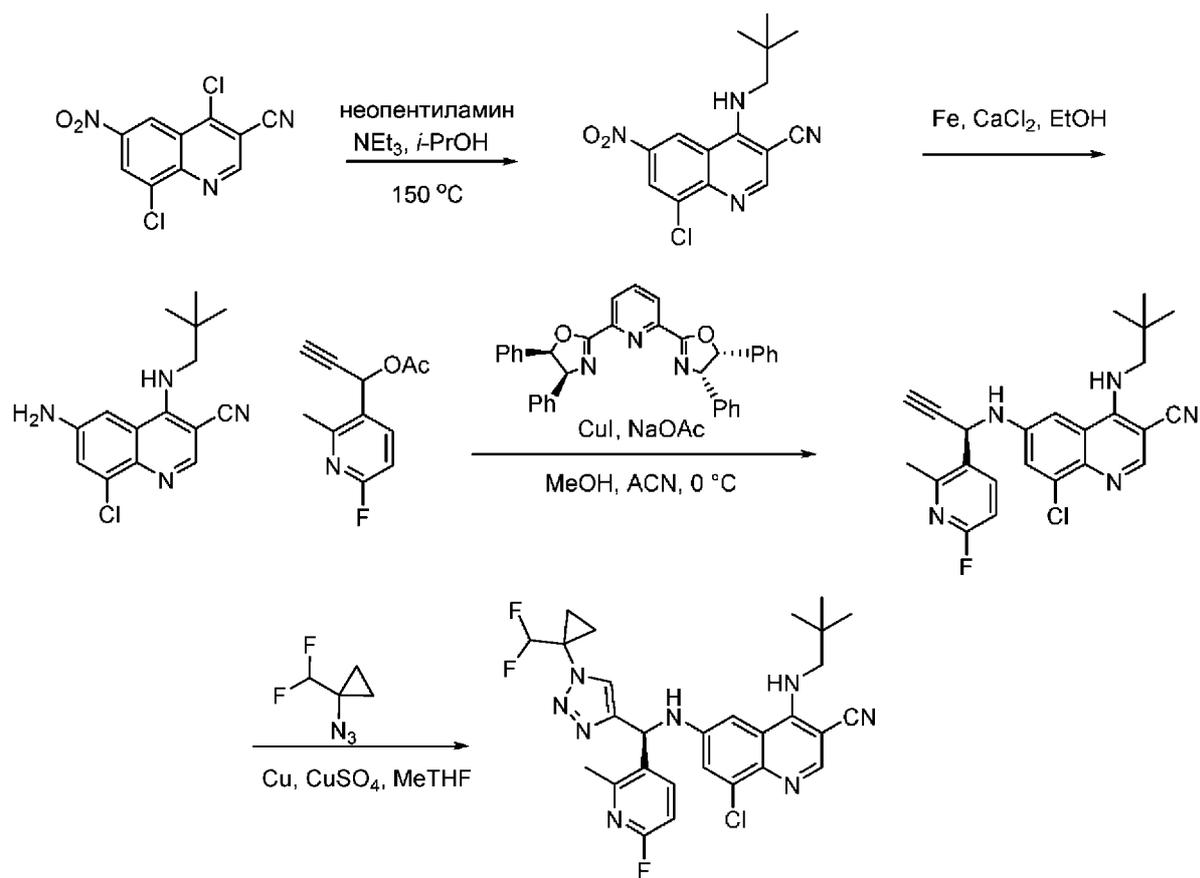
8-Хлор-4-(неопентиламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрил



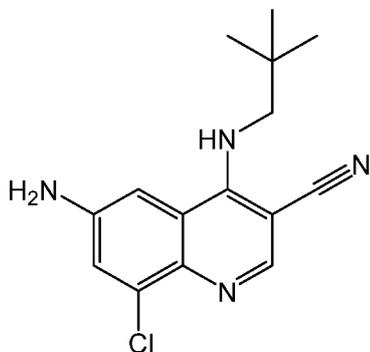
4,8-Дихлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрил (615 мг, 2,29 ммоль), неопентиламин (220 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламин (278 мг, 2,75 ммоль) в *изо*-пропаноле (4 мл) выдерживали в условиях микроволнового облучения при 150 °С в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и собирали образовавшийся осадок фильтрацией. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS 319,1 (M+H⁺).

В альтернативном варианте осуществления 4,8-дихлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрил (3000 мг, 11,2 ммоль), неопентиламин (1073 мг, 12,3 ммоль) и триэтиламин (1246 мг, 12,3 ммоль) в *изо*-пропаноле (60 мл) нагревали при 80 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Удаляли растворители и очищали неочищенный продукт реакции хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта. ES/MS 319,1 (M+H⁺).

Синтез (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила



6-Амино-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил



5 8-Хлор-4-(неопентиламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрил (699 мг, 2,2 ммоль), хлорид кальция (483,6 мг, 3,28 ммоль) и порошок железа (612,3 мг, 10,96 ммоль) выдерживали в этаноле (22 мл) / воде (2,2 мл) при 60 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли твердые вещества фильтрацией. Твердые вещества промывали EtOAc, и промывали объединенные органические слои водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, и высушивали над сульфатом натрия. После фильтрации и выпаривания всех летучих веществ получали продукт. ES/MS 289,1 (M+H⁺).

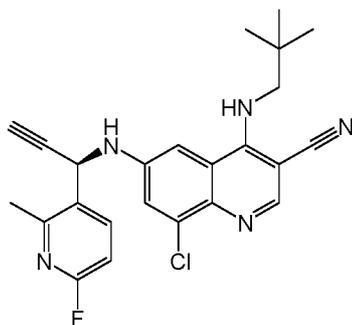
10 В альтернативном варианте осуществления 8-хлор-4-(неопентиламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрил (2000 мг, 6,2 ммоль) и хлорид олова (7079 мг, 31,3 ммоль) выдерживали при 70 °С в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество хлорида олова (2832 мг, 12,6 ммоль). Через

5 часов реакционную смесь охлаждали реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры.

Половину этанола удаляли при пониженном давлении. Смесь добавляли к NaHCO_3 (200 мл) и разбавляли EtOAc (500 мл). Органические фазы промывали солевым раствором (200 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевого

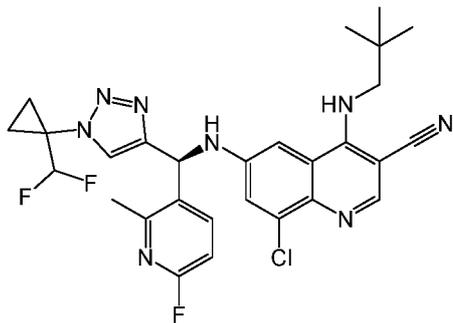
5 продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 7,32 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 3,66 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,96 (с, 9H).

(R)-8-хлор-6-((1-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил



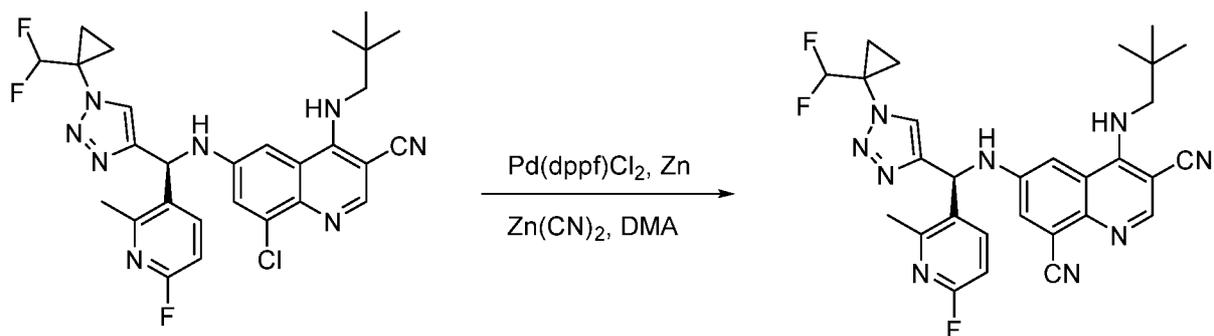
10 Смесь ацетонитрила (800 мл) и метанола (800 мл), дегазированную аргоном, добавляли к йодиду Cu(I) (3,3 г, 17,3 ммоль) и бис-оксазолиновому лиганду (10,8 г, 20,7 ммоль) и перемешивали смесь в инертной атмосфере в течение 90 минут при температуре окружающей среды. Смесь охлаждали до 5°C . В реактор емкостью 5 л вводили ацетат 6-амино-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил (100 г, 346 ммоль), 1-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ила (86 г, 415 ммоль) и ацетат натрия (35,6 г, 434 ммоль). В реактор загружали смесь ацетонитрила (800 мл) и метанола (800 мл) и дегазировали аргоном. Реактор охлаждали до -5°C и в течение 20 минут загружали в него через канюлю раствор, содержащий йодид Cu(I) и бис-оксазолиновый лиганд. После перемешивания при -5°C в течение 48 часов смесь нагревали до 5°C и добавляли к ней $4\text{M}\cdot\text{NH}_4\text{Cl}$ (2 л) в течение 1 часа. Смесь нагревали до 20°C и полученные твердые вещества фильтровали и промывали водой (500 мл). Влажный осадок переносили в реактор и нагревали до 40°C и нагревали со смесью 1 : 1 изопропилацетата и этилацетата (3 л). Твердые вещества фильтровали через целит, удаляли из фильтрата водный слой, а органический слой концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество суспендировали в дихлорметане (1,5 л), и нагревали до кипения с обратным холодильником, и медленно добавляли гексан (750 мл). Полученную суспензию нагревали при 5°C в течение 4 часов. Осажденные твердые вещества фильтровали (95 г) и производили перекристаллизацию из дихлорметана и гексанов с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,27 (с, 1H), 8,24 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 5,76 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,02 (с, 9H). ES/MS 436,34 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил



- В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещали гидрохлорид 1-
- 5 (дифторметил)циклопропанамина (8,2 г, 57,4 ммоль). Круглодонную колбу помещали на водяную баню и вводили в нее ацетонитрил (34 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (10,3 мл, 59,6 ммоль). Смесь перемешивали до достижения гомогенности и добавляли к ней раствор гексафторфосфата 2-азидо-1,3-диметилимидазолия (16,4 г, 57,4 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 8 часов, и добавляли N,N-
- 10 диизопропилэтиламин (1,98 мл, 11,47 ммоль), и перемешивали при 30 °С в течение 18 часов. В колбу с рубашкой емкостью 500 мл помещали (R)-8-хлор-6-((1-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (20 г, 45,9 ммоль) и выдерживали при 20 °С с использованием циркулирующего охладителя. В колбу вводили тетрагидрофуран (40 мл), пентагидрат сульфата меди(II) (1,2 г, 4,6 ммоль), аскорбат натрия (2,7 г, 13,8 ммоль) и воду (16 мл). К смеси
- 15 добавляли полученный выше раствор азида четырьмя частями в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 22 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили трибутилфосфином (3,4 мл, 13,8 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут смесь разбавляли этилацетатом (160 мл) и промывали 0,5 М водным раствором HCl (160 мл). Органический слой перемешивали с 0,5 М гидроксидом аммония (160 мл) в течение 3 часов. Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и
- 20 концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли этилацетатом (15 мл) и нагревали смесь до 50 °С. К смеси добавляли метил-трет-бутиловый эфир (150 мл). Раствор охлаждали до 20 °С и перемешивали в течение 18 часов. Твердые вещества фильтровали, промывали (10 : 1 МТВЕ : EtOAc) и высушивали в условиях вакуума. Фильтрат концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле и осаждали очищенный продукт из этилацетата и метил-трет-бутилового эфира. Продукты
- 25 объединяли с получением указанного в заголовке соединения.

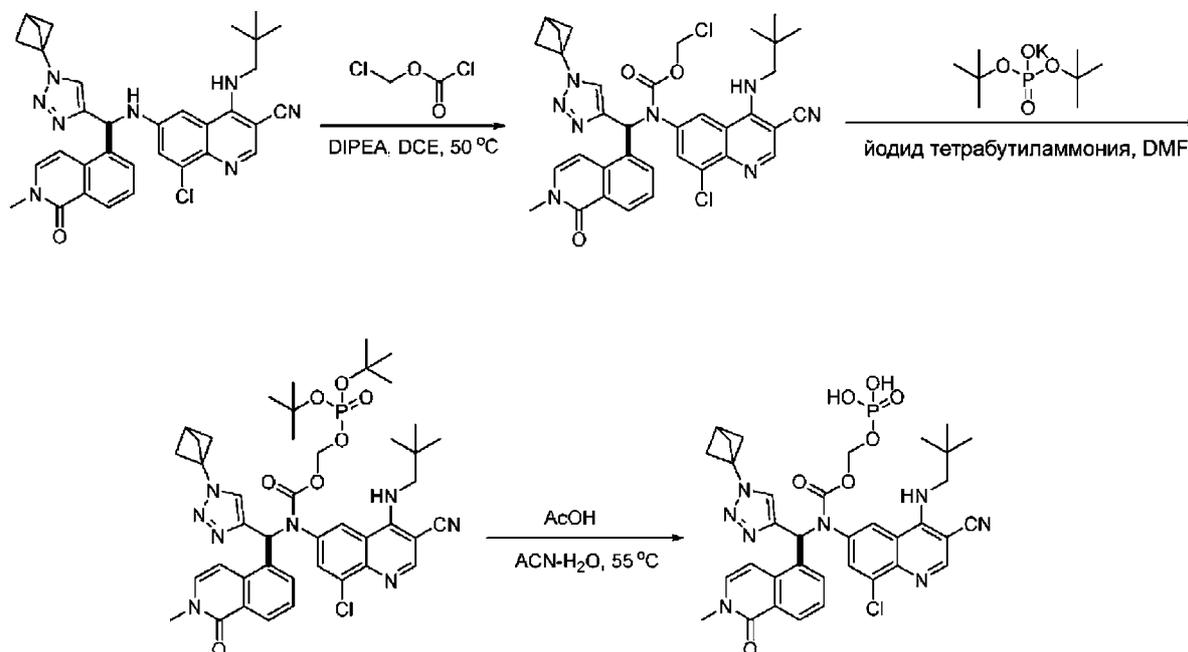
(S)-6-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3,8-карбонитрил



Смесь (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(диформетил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (95 мг, 0,14 ммоль), порошка цинка (1,2 мг, 0,02 ммоль), $Zn(CN)_2$ и $Pd(dppf)Cl_2$ в N,N-диметилацетамиде дегазировали аргонем в течение 2 мин. Смесь выдерживали в микроволновом реакторе при 200 °С в течение 15 минут. Разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным $NaHCO_3$ (водн., 5 мл) и соевым раствором (5 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и обрабатывали диоксидом кремния, функционализированным тиолом, для удаления остаточного палладия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием этилацетата и гексанов. Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток извлекали в метанол (1 мл) и воду (1 мл) с 2 каплями TFA и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием ацетонитрила и воды с 0,5% трифторуксусной кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,36 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,84–7,75 (м, 2H), 7,11 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J = 8,5, 2,7$ Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,94 (т, $J = 54,7$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 3,70 (дд, $J = 13,8, 1,6$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,55–1,50 (м, 4H), 0,89 (с, 9H). ES/MS 560,24 ($M+H^+$).

ПРИМЕР 1

(Фосфонокси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



5

Синтез хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата

К раствору гидрохлоридной соли (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (100 мг, 0,159 ммоль) в DCE (1 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (616 мг, 4,77 ммоль), а затем хлорметилхлорформат (1024 мг, 7,94 ммоль). После нагревания при 50 °C в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 85 мг желаемого продукта MS (*m/z*): 685,261 [M+H]⁺.

15

Синтез ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата

К раствору хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (85 мг, 0,124 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли ди-трет-бутилфосфат калия (77 мг, 0,37 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (22,9 мг, 0,06 ммоль) при комнатной температуре. После нагревания при 70 °C в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл), экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и

20

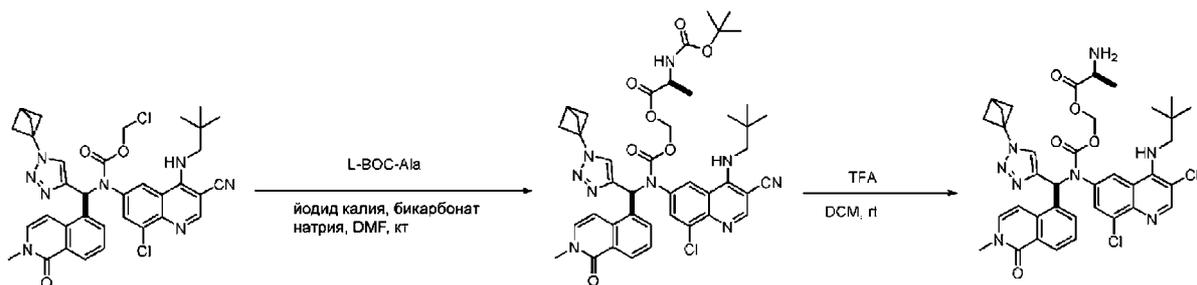
концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 93 мг желаемого продукта MS (m/z): 858,956 $[M+H]^+$.

Синтез (фосфонокси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил) карбамата

5 К раствору ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (93 мг, 0,108 ммоль) в ACN : вода (4 мл, 1 : 1) добавляли AcOH (2 мл). После нагревания при 55 °C в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 10 мг соли (фосфонокси)метил (S)-
10 ((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил) карбамата соли трифторуксусной кислоты MS (m/z): 858,956 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 2

15 (((S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил L-аланинат



20 Синтез (((S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил(трет-бутоксикарбонил)-L-аланината

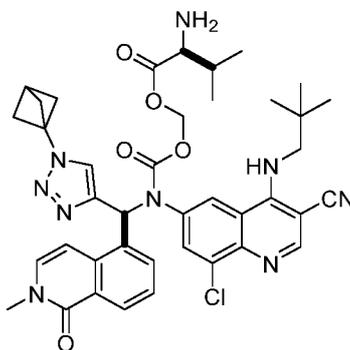
25 К раствору хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (73 мг, 0,43 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли бикарбонат калия (37 мг, 0,43 ммоль), йодид калия (22,9 мг, 0,06 ммоль) и BOC-L-аланин (55 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение
30 16 ч. Реакционную смесь выливали в солевой раствор (~ 50 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл), экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 100 мг желаемого продукта MS (m/z): 839,0 $[M+H]^+$.

30 Синтез (((S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил L-аланината

Раствор (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил(трет-бутоксикарбонил)-L-аланината (100 мг, 0,12 ммоль) в DCM : TFA (4 мл, 1 : 1) перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 80 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты MS (*m/z*): 739,2 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 3

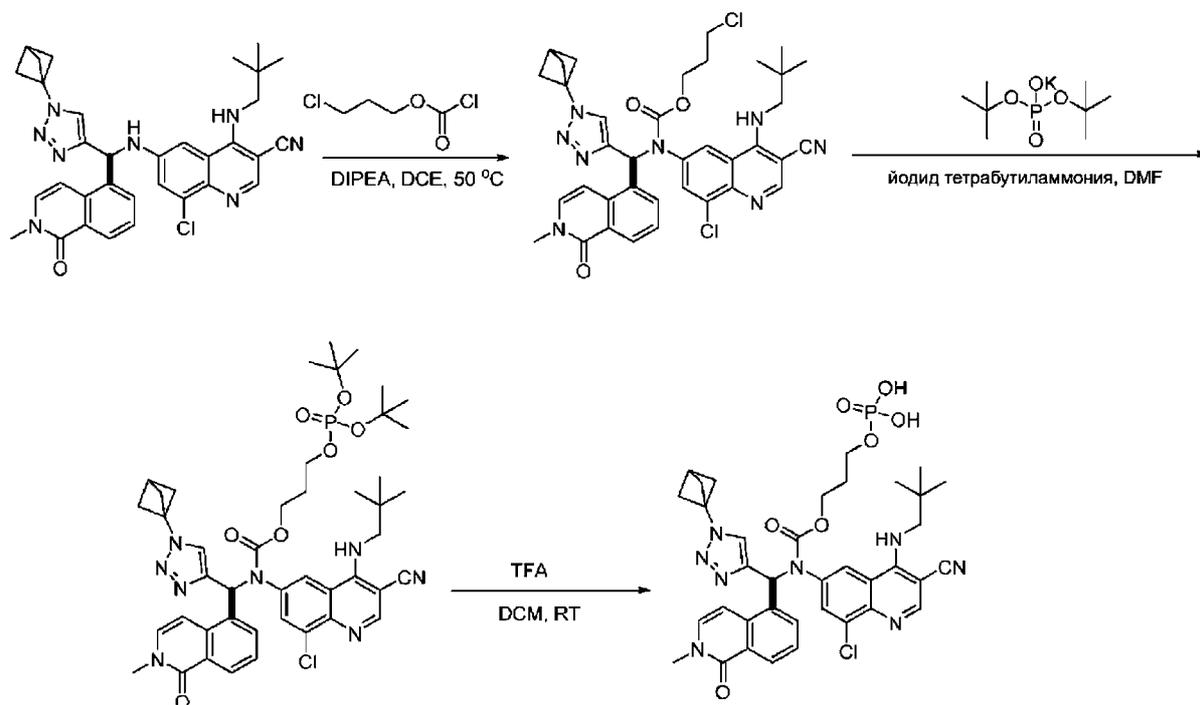
(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил L-валинат



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2 с использованием Boc-L-валина вместо Boc-L-аланина. MS (*m/z*): 767,1 [M + H]⁺

ПРИМЕР 4

3-(Фосфонокси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хиолин-6-ил) карбамат



5

Синтез 3-хлорпропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хиолин-6-ил)карбамата

К раствору (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хиолин-3-карбонитрила (630 мг, 1,1 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли протонную губку (683 мг, 3,2 ммоль), а затем 3-хлорпропилхлорформиат (417 мг, 2,6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при кт в течение 24 ч реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали остаток хроматографией на силикагеле с получением 233 мг желаемого продукта MS (m/z): 714,3 [M+H]⁺.

Синтез 3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хиолин-6-ил)карбамата

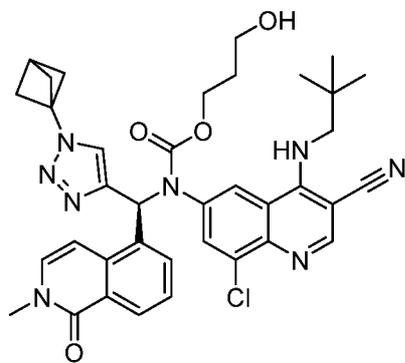
К раствору 3-хлорпропил(S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хиолин-6-ил)карбамата (100 мг, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) добавляли ди-трет-бутилфосфат калия (52 мг, 0,2 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (21 мг, 0,06 ммоль) при комнатной температуре. После нагревания при 50 °C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл), экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 25 мг желаемого продукта MS. (m/z): 887,9 [M+H]⁺.

Синтез 3-(фосфонокси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата

5 Раствор 3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (25 мг, 0,28 ммоль) в DCM : TFA (4 мл, 1 : 1) перемешивали в течение 2 ч при кт. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали полученный остаток с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением 15 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. MS (*m/z*): 776,1 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 5

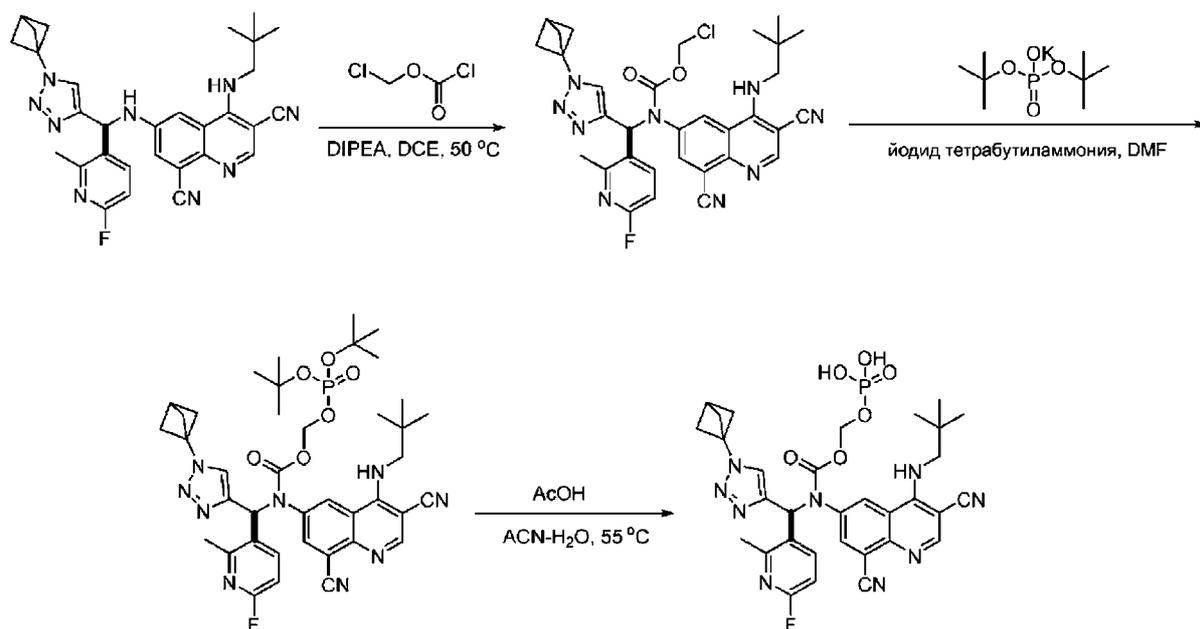
10 **3-Гидроксипропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат**



15 К суспензии (S)-6-(((1-(бицикло [1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила в DMF (0,5 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (60%, 12,14 мг, 0,3 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (24,6 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 1 ч. К смеси добавляли 1,3-пропандиол (0,25 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Смесь подкисляли 5% TFA в воде и очищали продукт ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода / MeCN 0,1% TFA) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 695,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 6

(Фосфонокси)метил(S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



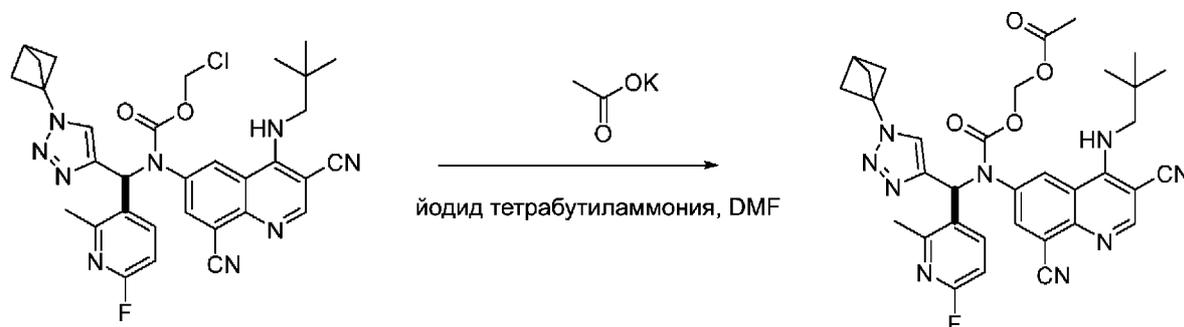
5

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1 с использованием (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3,8-дикарбонитрила вместо гидрохлоридной соли (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила. MS (m/z): 689,968 [M+H]⁺.

10

ПРИМЕР 7

(S)-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метилацетат



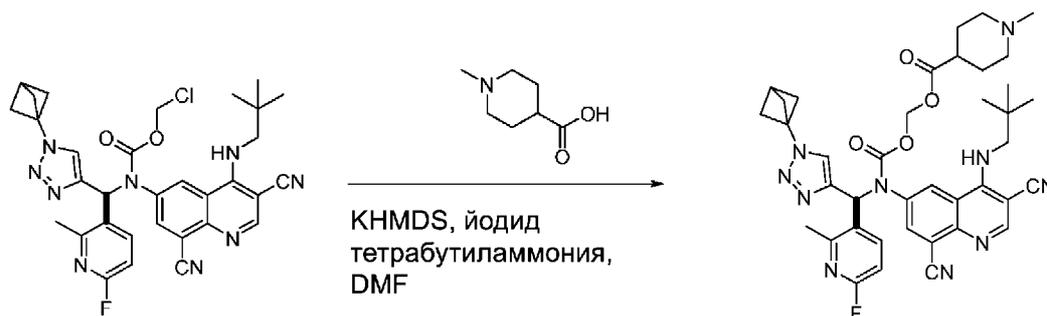
15

К суспензии хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (63 мг, 0,1 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли йодид тетрабутиламмония (18 мг, 0,05 ммоль) с последующим добавлением ацетоксикалия (20 мг, 0,2 ммоль). После нагревания при 60 °C в течение 2 ч реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (30 мл), экстракт промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Смесь подкисляли 5% TFA в воде и очищали продукт ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода / MeCN 0,1% TFA) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. MS (m/z): 652,1 [M+H]⁺

5 ПРИМЕР 8

(S)-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил 1-метилпиперидин-4-карбоксилат

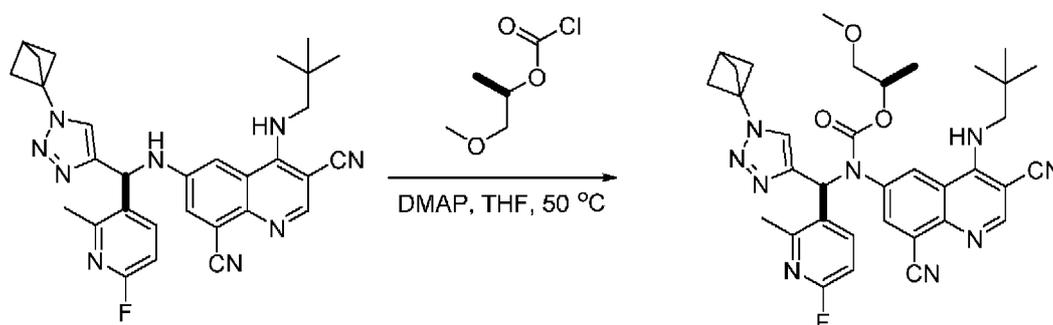


10 К суспензии 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (13,68 мг, 0,096 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли гексаметилдисилазид калия (KHMDS) (1M раствор в THF, 0,08 мл), через 15 мин добавляли хлорметил (S)-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат (20 мг, 0,032 ммоль) с последующим добавлением йодида тетрабутиламмония (5,88 мг, 0,016 ммоль). После 2 ч нагревания при 60 °C

15 реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 13,2 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты MS. (m/z): 735,29 [M+H]⁺

ПРИМЕР 9

20 **(R)-1-метоксипропан-2-ил((S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат**

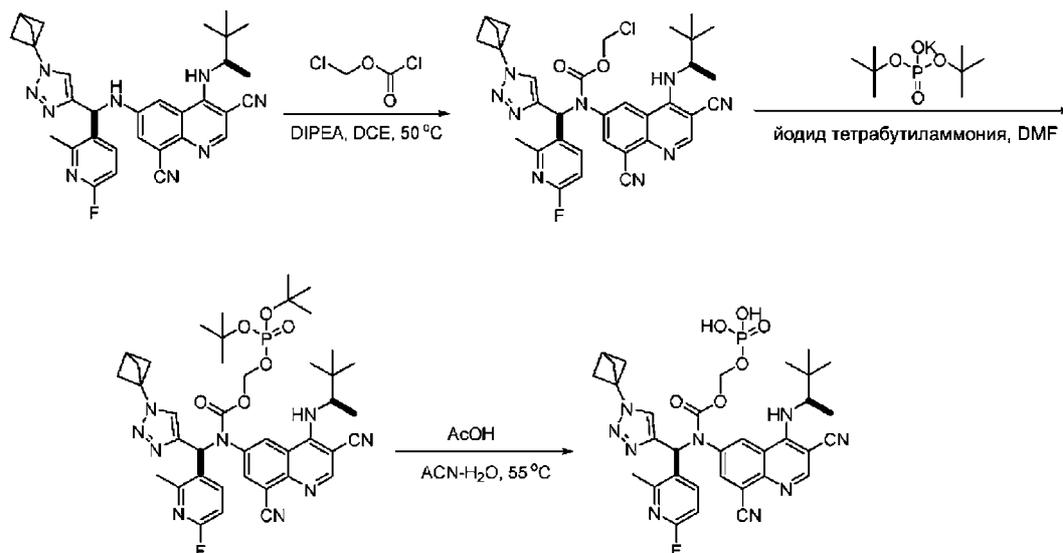


К раствору (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (69 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли при 0 °C (R)-1-метоксипропан-2-ил хлорформиат (200 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и выдерживали при 50 °C в течение 16 ч. После охлаждения до

комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 84 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. MS (*m/z*): 652,16 [M-t-Bu]⁺

5 ПРИМЕР 10

(Фосфонокси)метил(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)карбамат



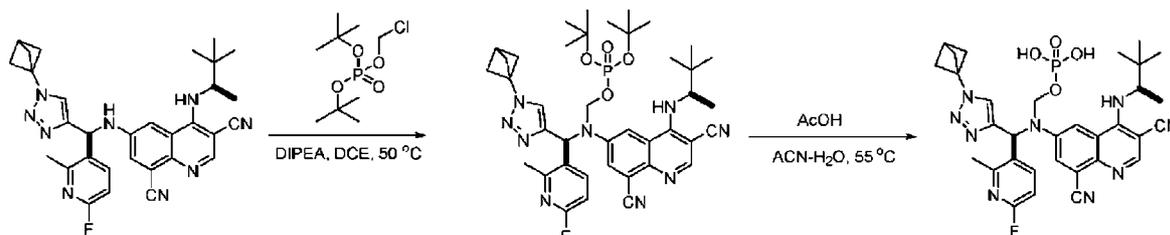
10

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1 с использованием 6-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила вместо гидрохлоридной соли (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила. MS (*m/z*): 704,028 [M+H]⁺.

15

ПРИМЕР 11

Дигидрофосфат (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метила



20

Синтез (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метил ди-трет-бутилфосфата

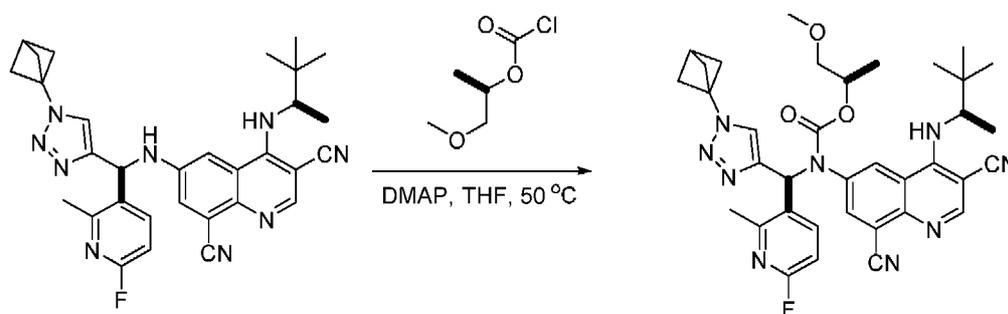
К раствору 6-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (60 мг, 0,109 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли DIPEA (141,8 мг, 1,09 ммоль) и ди-трет-бутил (хлорметил) фосфат (112,96 г, 0,437 ммоль) при комнатной температуре. После выдерживания при 50 °С в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл), экстракт промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток помещали в силикагелевую колонку для очистки, в результате получали 22 мг (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метил ди-трет-бутилфосфата. MS (*m/z*): 715,68 [M-t-Bu]⁺.

Синтез дигидрофосфата (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метила

К раствору (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метил-ди-бутилфосфата (22 мг, 0,1 ммоль) в смеси ACN (2 мл) и воды (2 мл) добавляли AcOH (2 мл) и выдерживали при 70 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в условиях вакуума и очищали полученный остаток препаративной ВЭЖХ с получением 28,5 мг соли трифторуксусной кислоты (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метилдигидрофосфата MS (*m/z*): 659,935 [M+H]⁺.

25 ПРИМЕР 12

(R)-1-метоксипропан-2-ил(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)карбамат



К раствору 6-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (25 мг, 0,045 ммоль) в DCE (1 мл) добавляли DIPEA (117,6 мг, 0,9 ммоль) и (R)-1-метоксипропан-2-ил

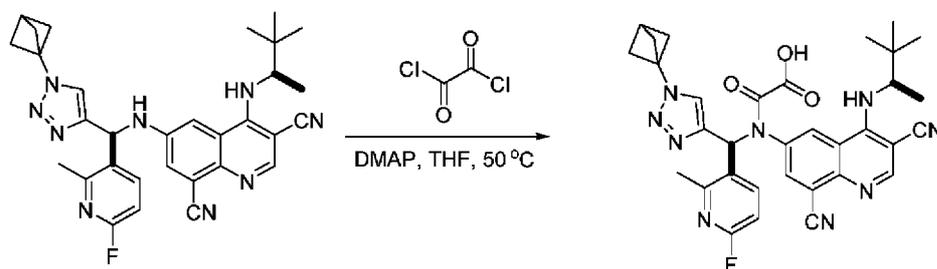
хлорформат (69,4 мг, 0,46 ммоль) при комнатной температуре. После нагревания при 50 °С в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 7,2 мг указанного в заголовке соединения.

5 MS (*m/z*): 666,17 [M-t-Bu]⁺

ПРИМЕР 13

2-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)-2-оксоуксусная кислота

10



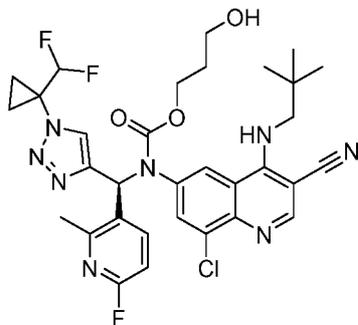
К раствору 6-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (50 мг, 0,095 ммоль) в THF (5 мл) добавляли при комнатной температуре DMAP (56 мг, 0,45 ммоль) с последующим добавлением дихлорида оксалила (23 мг, 0,18 ммоль). После нагревания при 50 °С в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 27 мг указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*): 621,9 [M-t-Bu]⁺.

15

20

ПРИМЕР 14

3-Гидроксипропил (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



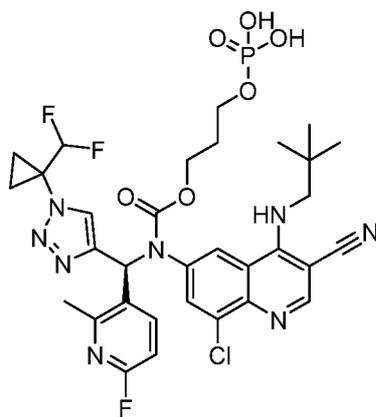
25

К раствору (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (150 мг, 0,26 ммоль) и

ди(имидазол-1-ил)метанона (106,86 мг, 0,66 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли NaH (15,82 мг, 0,66 ммоль) в 4 дозах. После перемешивания в течение 30 минут добавляли 1,3-пропандиол (0,5 мл) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (3 мл) и трижды промывали 5% раствором LiCl (водн., 3 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS: 671,20 (M+H⁺).

ПРИМЕР 15

3-(Фосфоокси)пропил(S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



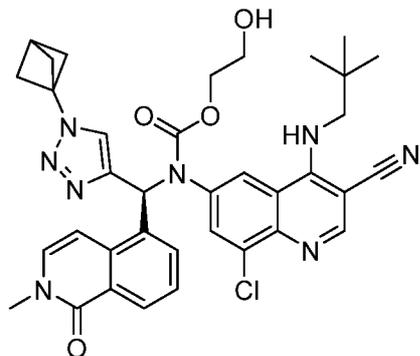
10

К 3-гидроксипропил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамату (0,11 г, 0,17 ммоль) добавляли ацетонитрил (2 мл) и EtN (*i*-Pr)₂ (145,48 мкл, 0,84 ммоль). К перемешиваемой смеси добавляли оксихлорид фосфора(V) (47,13 мкл, 0,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 1M HCl (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 мин смесь частично концентрировали, разбавляли DMF и очищали ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода / MeCN *0,1% TFA) с получением продукта в виде соли трифторацетата (30 мг). ES/MS: 751,20 (M+H⁺).

15

ПРИМЕР 16

2-Гидроксиэтил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат

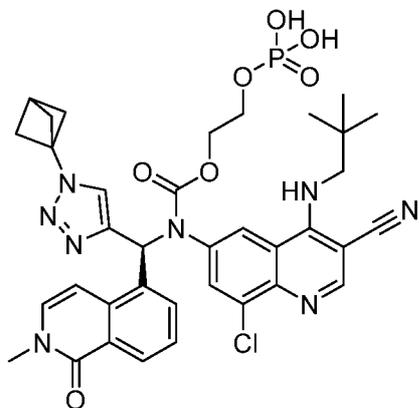


20

К суспензии (S)-6-(((1-(бицикло [1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (100 мг, 0,17 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NaH (12,14 мг, 0,51 ммоль). После перемешивания в течение 1 минуты по каплям добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (41,01 мг, 0,25 ммоль) в DMF (0,2 мл) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли дополнительно CDI (1 экв.) и NaH (1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. К смеси добавляли этиленгликоль (0,2 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали 3 раза 5% LiCl (водн., 15 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. ES/MS: 681,22 (M+H⁺).

10 ПРИМЕР 17

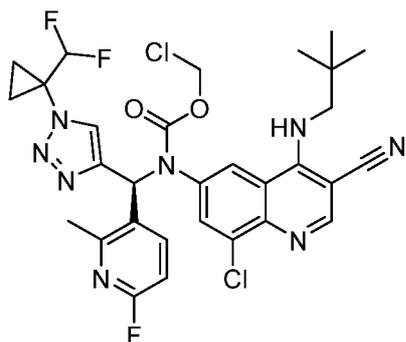
2-(Фосфонокси)этил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



К 2-гидроксиэтил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамату (0,11 г, 0,17 ммоль) добавляли ацетонитрил (2 мл) и EtN(*i*-Pr)₂ (145,48 мкл, 0,84 ммоль). К перемешиваемой смеси добавляли оксихлорид фосфора(V) (47,13 мкл, 0,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 1M HCl (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 минуты смесь частично концентрировали, разбавляли DMF и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% TFA) с получением продукта в виде соли трифторацетата (40 мг). ES/MS: 723,20 (M+H⁺).

ПРИМЕР 18

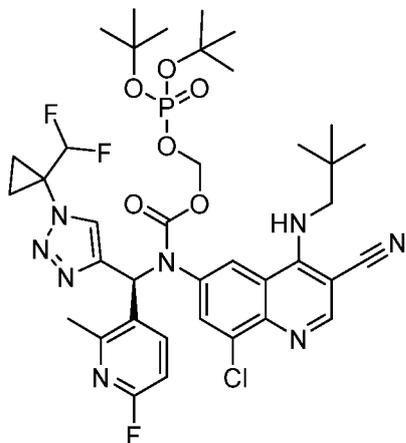
Хлорметил (S)-((8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(диформетил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



5 Раствор (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (0,3 г, 0,53 ммоль), хлорметилхлорформага (0,09 мл, 1,05 ммоль) и протонной губки (0,25 г, 1,16 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в течение 15 часов при температуре окружающей среды. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гексане (0–100%). ES/MS: 661,20 (M+H⁺).

ПРИМЕР 19

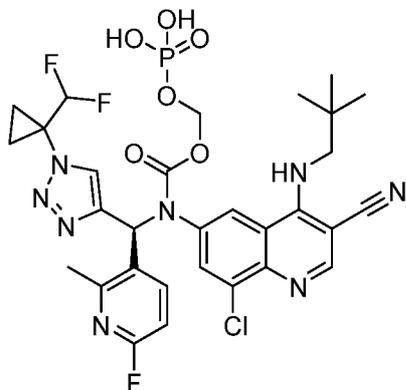
10 ((Ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



15 Суспензию хлорметил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (30,03 мг, 0,12 ммоль) и йодида тетрабутиламмония (1 мг) в MeTHF (0,5 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc (3 мл) и дважды экстрагировали водой (3 мл), затем 0,1 M NaCl (водн., 10 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. ES/MS: 661,20 (M+H⁺).

ПРИМЕР 20

(Фосфонокси)метил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



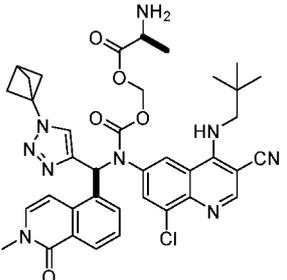
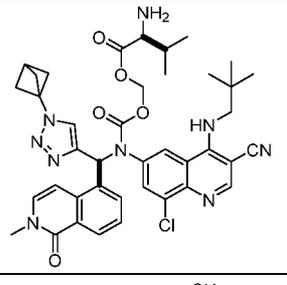
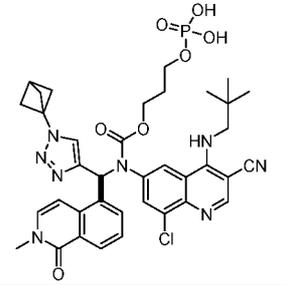
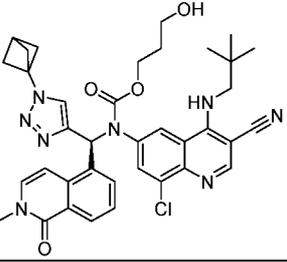
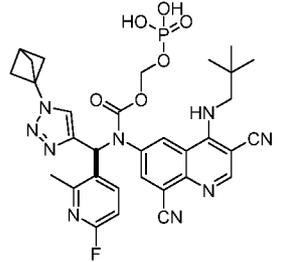
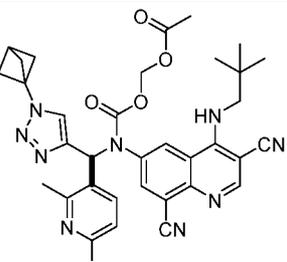
- 5 Раствор ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил(S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (50 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% TFA) с получением продукта в виде соли трифторацетата. ES/MS: 761,20 (M+H⁺).
- 10

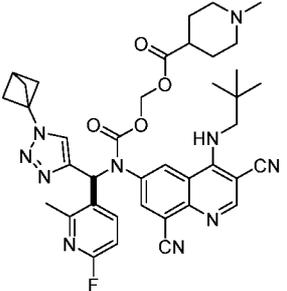
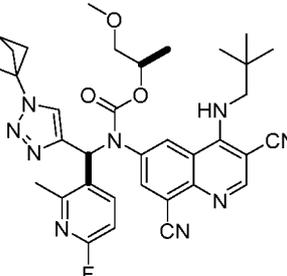
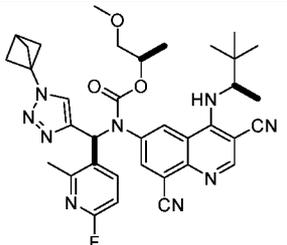
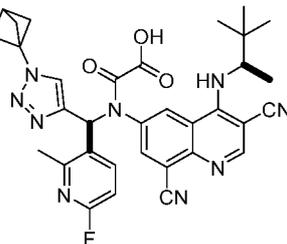
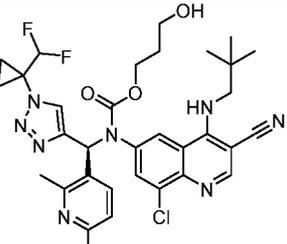
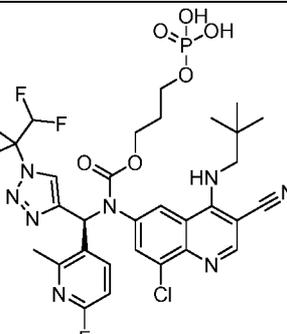
ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

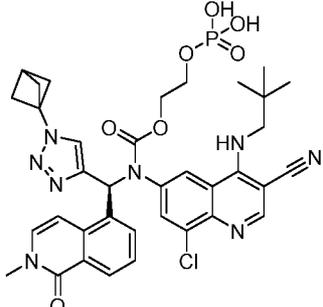
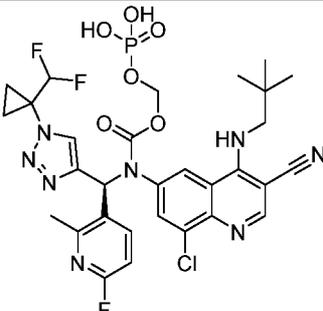
- Следующие соединения получали в соответствии с примерами и процедурами, описанными в настоящем документе (и указанными в таблице 1 в пример/процедура), с использованием соответствующего исходного (-ых) материал (-ов) и соответствующей химии защитных групп, при необходимости.
- 15

Таблица 1

Пример		¹ H ЯМР
1		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,56 (с, 5H), 2,75 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,19–0,82 (м, 9H).

2		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 8,08–7,75 (м, 3H), 7,57 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36 (дд, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,04 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,16 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,74 (с, 1H), 2,42 (с, 6H), 1,51 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,99 (с, 7H).
3		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,57 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41–7,34 (м, 1H), 7,25 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,12 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,03–3,88 (м, 2H), 3,72 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,74 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 2,31–2,18 (м, 1H), 2,06 (с, 1H), 0,99 (д, J = 16,3 Гц, 16H).
4		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 8,16–8,11 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,31 (к, J = 11,1, 5,9 Гц, 2H), 4,04 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,87 (к, J = 6,3 Гц, 2H), 3,78 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,73 (с, 1H), 2,44 (с, 6H), 1,90 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,01 (с, 9H).
5		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50–7,38 (м, 2H), 7,25 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,01 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,48–3,40 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,76 (п, J = 6,2 Гц, 2H), 1,04 (с, 9H).
6		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68 (д, J = 17,5 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,54 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,44 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,71 (с, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,37 (с, 6H), 1,06 (с, 9H).
7		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,82 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,72–7,53 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,00–5,76 (м, 2H), 5,73–5,56 (м, 1H), 3,91–3,65 (м, 2H), 2,70 (д, J = 48,6 Гц, 4H), 2,41 (с, 5H), 2,09 (с, 3H), 1,21 (д, J = 27,5 Гц, 9H).

8		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 34,7 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,04 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 6,49–6,45 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,92 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,86–3,61 (м, 4H), 3,46 (с, 1H), 2,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 2,69–2,63 (м, 3H), 2,55 (с, 1H), 2,40 (т, J = 1,4 Гц, 6H), 2,32 (с, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,16 (д, J = 1,7 Гц, 9H).
9		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (с, 2H), 7,77–7,66 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,55 (дд, J = 8,5, 3,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,12–5,02 (м, 1H), 3,83 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 3,42–3,30 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (д, J = 0,8 Гц, 6H), 1,25–1,10 (м, 12H).
12		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,80–7,70 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,59 (дд, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 5,07 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,64 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 3,33 (дд, J = 10,6, 3,2 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,39 (с, 6H), 1,39 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,09 (с, 9H).
13		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 36,1 Гц, 1H), 6,50 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 2,75 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,40 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 33,2 Гц, 9H).
14		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,62 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50–7,38 (м, 2H), 7,25 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,01 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,48–3,40 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,76 (ш, J = 6,2 Гц, 2H), 1,04 (с, 9H).
15		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,67 (с, 1H), 8,26–7,96 (м, 3H), 7,69 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,71 (дд, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,93 (т, J = 54,6 Гц, 1H), 4,38–4,19 (м, 2H), 4,13 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,94–3,77 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,97–1,77 (м, 2H), 1,65–1,46 (м, 4H), 1,10 (с, 9H).

17		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,74 (дд, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,96 (т, J = 54,7 Гц, 2H), 5,61 (дд, J = 16,5, 5,5 Гц, 1H), 5,49 (дд, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,14 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,63–1,45 (м, 4H), 1,11 (с, 9H).
20		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,30–8,12 (м, 3H), 8,09 (с, 1H), 7,60 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,63–4,46 (м, 1H), 4,35–4,01 (м, 4H), 3,76 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,46 (с, 6H), 1,03 (с, 9H).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

ПРИМЕР 21

5 СТАБИЛЬНОСТЬ GI S9 ЧЕЛОВЕКА И СОБАК

Проводили анализы стабильности GI S9. Как правило, использовали концентрацию субстрата 2 мкМ, концентрацию белка 1,0 мг/мл кишечного S9 и использовали реакционный буфер из 1х фосфатно-солевого буфера (PBS). Кишечный S9 был получен от BioIVT (собачий) или Xenotech (человеческий). Реакционные композиции содержали 5 мкл представляющего интерес соединения (приготовленного в виде 100 мкМ маточного раствора, 1 : 1 ACN : H₂O) и 245 мкл кишечного раствора S9 (S9 разбавляли 1 X PBS до концентрации белка 1,02 мг/мл) готовили в общем объеме 250 мкл на лунку. В каждый из моментов времени 0 мин, 10 мин, 20 мин, 30 мин, 60 мин и 120 мин к планшету с 225 мкл гасящего раствора (10% MeOH, 90% ACN и 200 нМ лабетатола в качестве внутреннего стандарта) добавляли 25 мкл. Планшеты встряхивали и впоследствии центрифугировали при 3000 × G в течение 30 минут. 150 мкл супернатанта переносили в новые планшеты и добавляли 150 мкл воды. Новые планшеты перемешивали встряхиванием.

Образцы анализировали с использованием пробоотборника Leap HTC Autosampler и системы ВЭЖХ Dionex UltiMate 3000, связанной с работой масс-спектрометра Thermo Q-Exactive в режиме положительного ионного электрораспыления. Использовали колонку ВЭЖХ Thermo Scientific Hypersil GOLD (размер частиц 1,9 мкм, 50 × 2,1 мм) и перекачивали подвижную фазу со скоростью 0,5 мл/мин. Элюирование аналитов осуществляли посредством ряда линейных градиентов ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты. Количественное определение проводили с помощью соотношения площади пика аналита / внутреннего стандарта (PAR). Результаты представлены в приведенной ниже таблице 2.

Таблица 2

Пример	Человек GI S9 T½ (мин)	Собака GI S9 T½ (мин)
1	43	26
2	< 1	1
4	21	12
6	25	14
7	3	
8	165	
9	789	
10	26	20
11	Н/О	Н/О
12	477	528
13	789	789

ПРИМЕР 22

5 РАСТВОРИМОСТЬ В FASSIF И FESSIF

Оценивали растворимость соединений в воде в течение 2,5 часа. Растворимость определяли при температуре окружающей среды в кишечной жидкости с буфером, имитирующей состояние натощак (FaSSIF, pH 6,5), и в кишечной жидкости с буфером, имитирующей состояние после еды (FeSSIF, pH 5,0), приготовленных в собственной лаборатории с использованием порошка BioRelevant Simulated Intestinal Fluid (SIF). Твердые вещества добавляли к FaSSIF или FeSSIF, находящимся в пробирках Eppendorf 1,5 мл, обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты, впоследствии перемешивали в течение 2,5 часа в термосмесителе Eppendorf ThermoMixer C. Для определения концентрации в растворе суспензии центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 14 800 об/мин, а супернатанты разбавляли до объема 1 мл смесью 1 : 1 об./об. ацетонитрил : вода. Все разбавленные супернатанты анализировали с помощью UPLC с использованием Waters Acquity UPLC с УФ-детектором PDA. Результаты приведены в **таблице 3**.

Таблица 3

Пример	FaSSIF (pH 6,5) (мкг/мл)	FeSSIF (pH 5,0) (мкг/мл)
1	> 1580	> 2170
2	> 1881	> 1908
4	4	210
7	12	42
8	77	450
9	12	52

ПРИМЕР 23

СТАБИЛЬНОСТЬ ПЛАЗМЫ ЧЕЛОВЕКА И СОБАК

5 Анализы стабильности плазмы проводили у человека и собаки. Анализы в двух повторах выполняли с использованием жидкостного манипулятора Тесап или кассетных пробирок в термостате. Как правило, использовали концентрацию субстрата 2 мкм. Плазму в эдетате натрия поставляла компания BioIVT в виде цельной плазмы с K2 EDA в качестве антикоагулянта. Реакционные композиции готовили путем объединения 6 мкл соединения (соединение (100 мкМ маточного раствора, 10 1 : 1 ACN : H₂O) с 294 мкл плазмы в инкубационной лунке планшета. Образцы оценивали в моменты времени 3 минуты, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа и 4 часа. В каждый момент времени в планшет с 225 мкл гасящего раствора (100% ACN с 200 нМ пропранолола в качестве внутреннего стандарта) добавляли 25 мкл. После встряхивания планшеты центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 30 минут. 150 мкл супернатанта переносили в новый планшет и добавляли 150 мкл воды. Новые 15 планшеты перемешивали встряхиванием.

Образцы анализировали с использованием пробоотборника Leap HTC Autosampler и системы ВЭЖХ Dionex UltiMate 3000, связанной с работой масс-спектрометра Thermo Q-Exactive в режиме положительного ионного электрораспыления. Использовали колонку ВЭЖХ Thermo Scientific Hypersil GOLD (размер частиц 1,9 мкм, 50 x 2,1 мм) и перекачивали подвижную фазу со скоростью 20 0,5 мл/мин. Элюирование аналитов осуществляли посредством ряда линейных градиентов ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты. Количественное определение проводили с помощью соотношения площади пика аналита / внутреннего стандарта (PAR). Результаты представлены в приведенной ниже **таблице 4**.

Таблица 4

Пример	Человек Плазма T _{1/2} (мин)	Собака Плазма T _{1/2} (мин)
1	369	278
2	14	3
8	237	
9	1584	

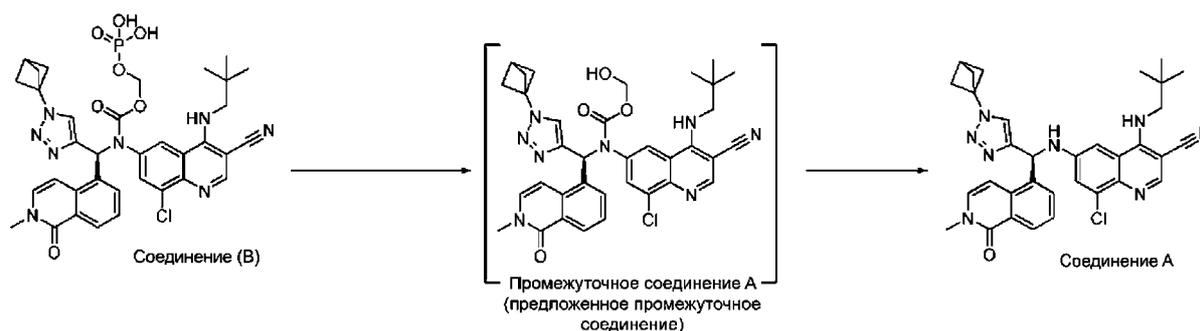
25

ПРИМЕР 24

ЭКСПЕРИМЕНТЫ ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ У СОБАК IN VIVO

Эксперименты in vivo по фармакокинетике соединения В и С у собак оценивали следующим образом.

30

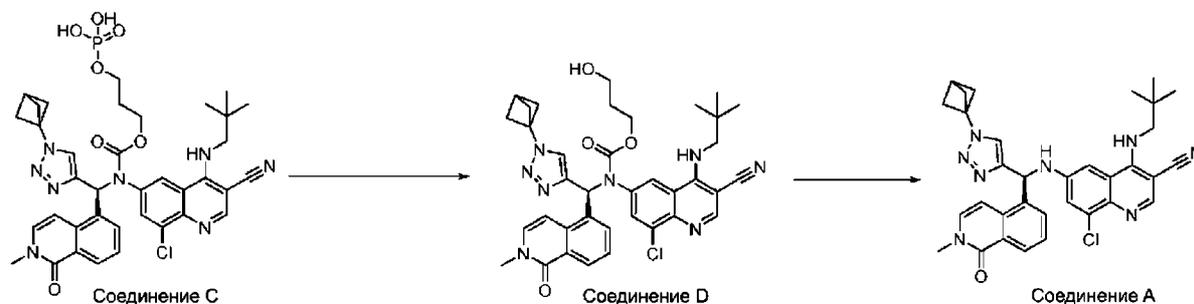


Соединение В вводили в виде порошка в капсуле собакам породы бигль (N = 3) с использованием следующего состава: 57,5% масс. аморфного соединения В (9,7 мг-экв./кг), 4,7% кросповидона; 18,7% моногидрата лактозы; 0,4% стеарата магния; 18,7% микрокристаллической целлюлозы. Соединение А вводили отдельно в виде порошка в капсуле собакам породы бигль (N = 3) с использованием следующего состава: 20% аморфного соединения А, 0,75% стеарата магния, 3% гидроксипропилцеллюлозы, 5% токоферилполиэтиленгликольсукцината, 20% гидроксипропилметилцеллюлозы и 51,25% микрокристаллической целлюлозы. Образцы оценивали на присутствие соединения В, предложенного промежуточного соединения А и соединения А. На **Фиг. 1** показаны концентрации в плазме соединения А (нМ) в течение 72 часов после введения либо соединения В, либо соединения А с использованием ранее описанного состава порошка в капсуле. Как показано в таблице 5, значение $AUC_{0-72\text{ ч}}$, измеренное для соединения А в плазме, было выше после введения соединения В, чем значение, измеренное после введения эквивалентной дозы соединения А.

15

Таблица 5

Доза	Соединение	$AUC_{0-72\text{ ч}}$ (нМ•ч)
Соединение В (9,7 мг-экв./кг)	Соединение В	BLQ
	Промежуточное соединение А	BLQ
	Соединение А	149 000
Соединение А (9,7 мг/кг)	Соединение А	65 100



Соединение В вводили в виде раствора 3 мг/мл собакам породы бигль (N = 3) с использованием следующего состава: 3 мг/кг соединения С, 5% этанола, 55% полиэтиленгликоля 300 и 40% (5% декстрозы в воде). Образцы оценивали на присутствие соединения С, промежуточного соединения D и

20

соединения А. На **Фиг. 2** показаны концентрации в плазме соединения А и соединения D (нМ) в течение 72 часов после введения с соединением С с использованием ранее описанного состава раствора. Как видно на Фиг. 2 и показано в таблице 6, соединение С, превращается *in vivo* как в соединение D, так и в соединение А, в измеримых количествах.

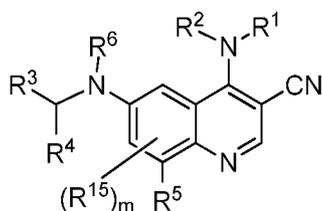
5

Таблица 6

Доза	Вид	AUC _{0-72 ч} (нМ•ч)
Соединение С (3 мг-экв./кг)	Соединение С	BLQ
	Соединение D	2984
	Соединение А	27 360

Предпочтительные аспекты настоящего изобретения:

1. Соединение следующей формулы I:



(I),

где

R¹ представляет собой водород, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)-R⁷, -S(O)₂-R⁷, -C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z¹;

R² представляет собой водород, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z²;

или R¹ и R² вместе с азотом, к которому они присоединены с образованием гетероциклила или гетероарила, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z²;

R³ представляет собой гетероциклил или гетероарил, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z³;

R⁴ представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, причем каждый арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z⁴;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-R^7$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{S}(\text{O})-R^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})-R^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-R^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})(\text{R}^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^5 ;

R^6 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{16}-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{C}(\text{O})-R^{16}-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-R^{16}-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{16}-\text{OR}^{17}$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{16}-\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{16}-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$; $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{16}-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}\text{NH}_2$;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^7 ;

R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой водород, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^8 ;

R^{10} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^{1b} ;

каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-\text{O}-R^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-R^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})-R^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}-R^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$,
5 $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-$
 $OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-$
 $C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-$
 $S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или
гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

Z^9 представляет собой водород, галоген, $-CN$ или $-O-R^{12}$;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6}

10 алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-$
 R^{12} , $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-$
 $N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-$
 $N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-$
 $S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

15 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_{1-9} алкил,
 C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил,
 $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$

20 галогеналкил), $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O(гетероциклил)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$
алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NH(арил)$, $-$
 $NH(гетероарил)$, $-NH(гетероциклил)$, $-N(C_{1-9}$ алкил) $_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-$
 $N(C_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-N(арил)_2$, $-N(гетероарил)_2$, $-N(гетероциклил)_2$, $-$
 $N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-$

25 $N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$
алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$
циклоалкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)(арил)$, $-C(O)(гетероарил)$, $-C(O)(гетероциклил)$, $-$
 $C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-$
 $C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)O(арил)$, $-C(O)O(гетероарил)$, $-C(O)O(гетероциклил)$, $-$

30 $C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$
циклоалкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)NH(арил)$, $-C(O)NH(гетероарил)$, $-$
 $C(O)NH(гетероциклил)$, $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-$
 $C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-C(O)N(арил)_2$, $-C(O)N(гетероарил)_2$, $-$
 $C(O)N(гетероциклил)_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-$

35 $NHC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NHC(O)(арил)$, $-NHC(O)(гетероарил)$,
 $-NHC(O)(гетероциклил)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$
алкинил), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NHC(O)O(арил)$, $-$
 $NHC(O)O(гетероарил)$, $-NHC(O)O(гетероциклил)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$
алкенил), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)NH(C_{1-8}$

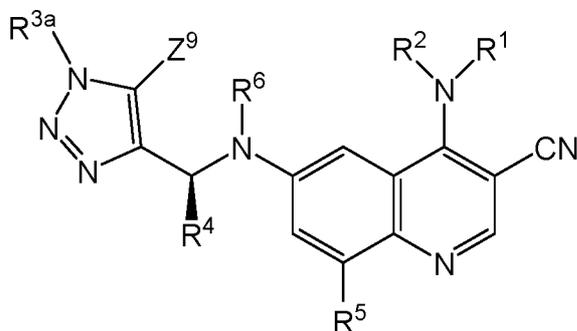
галогеналкил), $-\text{NHC(O)NH(арил)}$, $-\text{NHC(O)NH(гетероарил)}$, $-\text{NHC(O)NH(гетероциклил)}$, $-\text{SH}$,
 $-\text{S(C}_{1-9}\text{ алкил)}$, $-\text{S(C}_{2-6}\text{ алкенил)}$, $-\text{S(C}_{2-6}\text{ алкинил)}$, $-\text{S(C}_{3-15}\text{ циклоалкил)}$, $-\text{S(C}_{1-8}\text{ галогеналкил)}$, $-\text{S(арил)}$, $-\text{S(гетероарил)}$, $-\text{S(гетероциклил)}$, $-\text{NHS(O)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$, $-\text{N(C}_{1-9}\text{ алкил)S(O)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$, $-\text{S(O)N(C}_{1-9}\text{ алкил)}_2$, $-\text{S(O)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$, $-\text{S(O)(NH)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$, $-\text{S(O)(C}_{2-6}\text{ алкенил)}$, $-\text{S(O)(C}_{2-6}\text{ алкинил)}$, $-\text{S(O)(C}_{3-15}\text{ циклоалкил)}$, $-\text{S(O)(C}_{1-8}\text{ галогеналкил)}$, $-\text{S(O)(арил)}$, $-\text{S(O)(гетероарил)}$, $-\text{S(O)(гетероциклил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(C}_{1-9}\text{ алкил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(C}_{2-6}\text{ алкенил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(C}_{2-6}\text{ алкинил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(C}_{3-15}\text{ циклоалкил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(C}_{1-8}\text{ галогеналкил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(арил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(гетероарил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(гетероциклил)}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-9}\text{ алкил)}$ или $-\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-9}\text{ алкил)}_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен
1–4 галогенами, C_{1-9} алкилами, C_{1-8} галогеналкилами, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$,
 $-\text{NH(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$, $-\text{NH(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$, $-\text{NH(арилами)}$, $-\text{NH(гетероарилами)}$, $-\text{NH(гетероциклилами)}$, $-\text{N(C}_{1-9}\text{ алкилами)}_2$, $-\text{N(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}_2$, $-\text{NHC(O)(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$, $-\text{NHC(O)(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$, $-\text{NHC(O)(арилами)}$, $-\text{NHC(O)(гетероарилами)}$, $-\text{NHC(O)(гетероциклилами)}$, $-\text{NHC(O)O(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$, $-\text{NHC(O)O(C}_{2-6}\text{ алкинилами)}$, $-\text{NHC(O)O(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$, $-\text{NHC(O)O(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$, $-\text{NHC(O)O(арилами)}$, $-\text{NHC(O)O(гетероарилами)}$, $-\text{NHC(O)O(гетероциклилами)}$, $-\text{NHC(O)NH(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$, $-\text{S(O)(NH)(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$, $\text{S(O)}_2\text{(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(арилами)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(гетероарилами)}$, $-\text{S(O)}_2\text{(гетероциклилами)}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-9}\text{ алкилами)}_2$, $-\text{O(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$, $-\text{O(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$, $-\text{O(арилами)}$, $-\text{O(гетероарилами)}$, $-\text{O(гетероциклилами)}$ или $-\text{O(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$;

m равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы II:



(II),

где

R¹ представляет собой водород, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)-R⁷, -S(O)₂-R⁷, -C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z¹;

5 R² представляет собой водород, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z²;

или R¹ и R² вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил,

10 причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z²;

R^{3a} представляет собой водород, оксо, галоген, -NO₂, -N₃, -CN, тиоксо, C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₅ циклоалкил, C₁₋₈ галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)-R¹², -N(R¹²)C(O)O-R¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -NR¹²S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -P(O)(OR¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OP(O)(N(R¹²)₂)₂, -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OP(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² или -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴);

15
20
25 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами Z^{1a};

R⁴ представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, причем каждый арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z⁴;

R⁵ представляет собой водород, галоген, -CN, -NO₂, -O-R⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₉ алкилтио, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

30
35 причем каждый C₁₋₉ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₉ алкилтио, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₅ циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z⁵;

R⁶ представляет собой -C(O)O-R¹⁶-OP(O)(OR¹²)₂;

- каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;
- причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^7 ;
- 5 R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой водород, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;
- причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^8 ;
- 10 R^{10} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил,
- причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^{1b} ;
- каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15}
- 15 циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил,
- причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;
- R^{13} и R^{14} в каждом случае каждый независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;
- 20 причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} , или R^{13} и R^{14} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом указанный гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;
- R^{16} представляет собой $-C_{1-2}$ алкил, необязательно замещенный 1–4 C_{1-2} алкилами или циклопропилем;
- 25 и
- каждый Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-$
- 30 $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-$
- 35 $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-$

$C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

5 Z^9 представляет собой водород, галоген, $-CN$ или $-OR^{12}$;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидроксид, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-O$ (гетероциклил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NH$ (арил), $-NH$ (гетероарил), $-NH$ (гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил) $_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-N$ (арил) $_2$, $-N$ (гетероарил) $_2$, $-N$ (гетероциклил) $_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)$ (арил), $-C(O)$ (гетероарил), $-C(O)$ (гетероциклил), $-C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)O$ (арил), $-C(O)O$ (гетероарил), $-C(O)O$ (гетероциклил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)NH$ (арил), $-C(O)NH$ (гетероарил), $-C(O)NH$ (гетероциклил), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-C(O)N$ (арил) $_2$, $-C(O)N$ (гетероарил) $_2$, $-C(O)N$ (гетероциклил) $_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NHC(O)$ (арил), $-NHC(O)$ (гетероарил), $-NHC(O)$ (гетероциклил), $-NHC(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NHC(O)O$ (арил), $-NHC(O)O$ (гетероарил), $-NHC(O)O$ (гетероциклил), $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NHC(O)NH$ (арил), $-NHC(O)NH$ (гетероарил), $-NHC(O)NH$ (гетероциклил), $-SH$, $-S(C_{1-9}$ алкил), $-S(C_{2-6}$ алкенил), $-S(C_{2-6}$ алкинил), $-S(C_{3-15}$ циклоалкил), $-S(C_{1-8}$ галогеналкил), $-S$ (арил), $-S$ (гетероарил), $-S$ (гетероциклил), $-NHS(O)(C_{1-9}$ алкил), $-N(C_{1-9}$ алкил) $S(O)(C_{1-9}$

алкил), $-S(O)N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$, $-S(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-S(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-S(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-S(O)(\text{арил})$, $-S(O)(\text{гетероарил})$, $-S(O)(\text{гетероциклил})$, $-S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-S(O)_2(\text{арил})$, $-S(O)_2(\text{гетероарил})$, $-S(O)_2(\text{гетероциклил})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкил})$ или $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 галогенами, C_{1-9} алкилами, C_{1-8} галогеналкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-NH(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NH(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NH(\text{арилами})$, $-NH(\text{гетероарилами})$, $-NH(\text{гетероциклилами})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-N(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})_2$, $-NHC(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NHC(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NHC(O)(\text{арилами})$, $-NHC(O)(\text{гетероарилами})$, $-NHC(O)(\text{гетероциклилами})$, $-NHC(O)O(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкинилами})$, $-NHC(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NHC(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NHC(O)O(\text{арилами})$, $-NHC(O)O(\text{гетероарилами})$, $-NHC(O)O(\text{гетероциклилами})$, $-NHC(O)NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-S(O)_2(\text{арилами})$, $-S(O)_2(\text{гетероарилами})$, $-S(O)_2(\text{гетероциклилами})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-O(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-O(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-O(\text{арилами})$, $-O(\text{гетероарилами})$, $-O(\text{гетероциклилами})$ или $-O(C_{1-9} \text{ алкилами})$;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^1 представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый из них может быть необязательно замещен 1–4 галогенами.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^1 представляет собой C_{1-9} алкил, необязательно замещенный 1–4 галогенами.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^2 представляет собой водород.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{3a} представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, арил или гетероциклил может быть необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила; и

при этом указанные C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил или арил могут быть необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –
 $O(C_{1-9}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкила) $_2$, C_{1-9} алкила и гетероциклила, или его фармацевтически приемлемая соль.

5 7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{3a} представляет собой водород или C_{1-9} алкил;

причем указанный C_{1-9} алкил может быть необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-8}
10 галогеналкила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила; и

при этом указанные C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил могут быть необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –
 $O(C_{1-9}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкила) $_2$, C_{1-9} алкила и гетероциклила, или его фармацевтически приемлемая соль.

15 8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{3a} представляет собой C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

причем указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, арил или гетероциклил может быть необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена,
 $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероциклила и
20 гетероарила; и

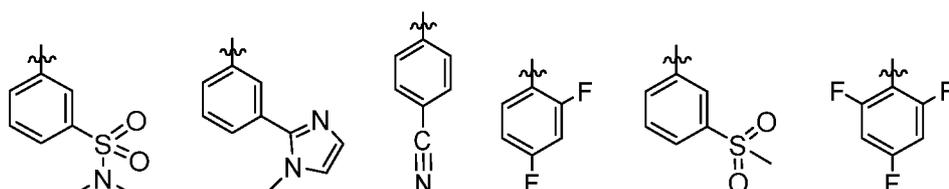
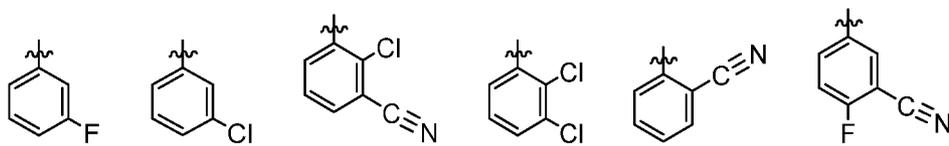
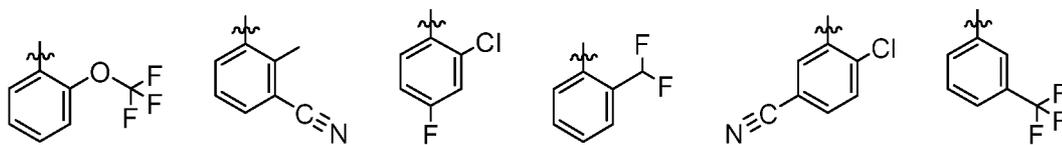
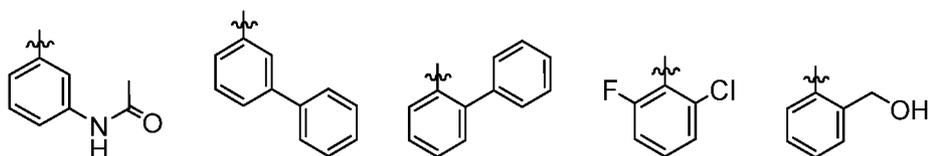
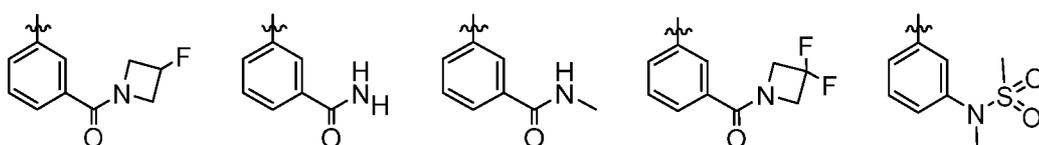
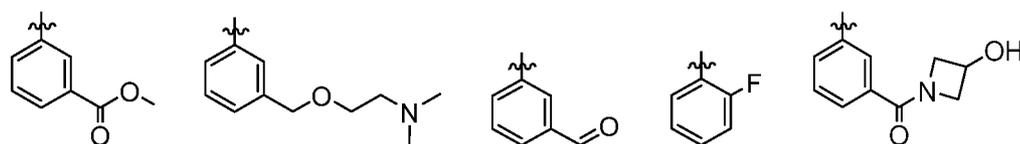
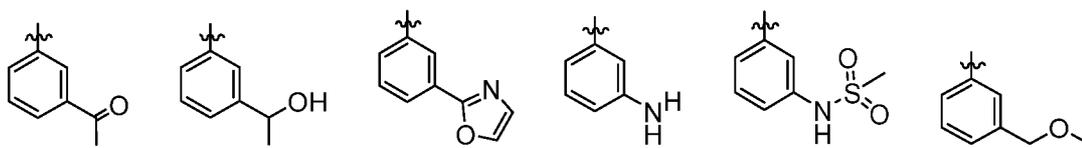
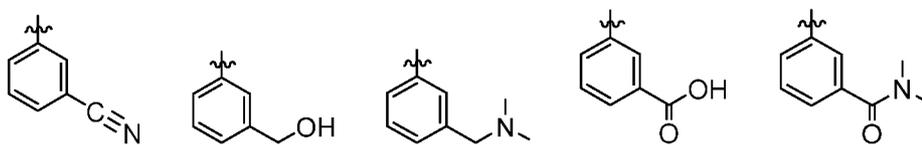
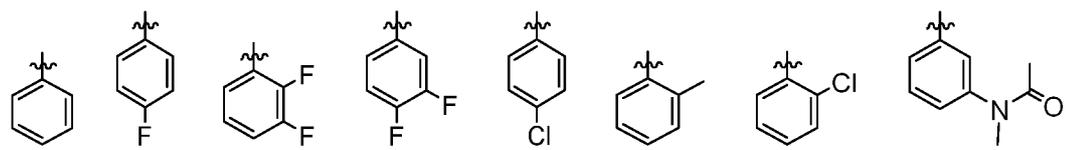
при этом указанные C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил или арил могут быть необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –
 $O(C_{1-9}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкила) $_2$, C_{1-9} алкила и гетероциклила, или его фармацевтически приемлемая соль.

25 9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{3a} представляет собой C_{3-15} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, гетероциклила и гетероарила, или его фармацевтически приемлемая соль.

30 10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^4 представляет собой арил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{3-15} циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

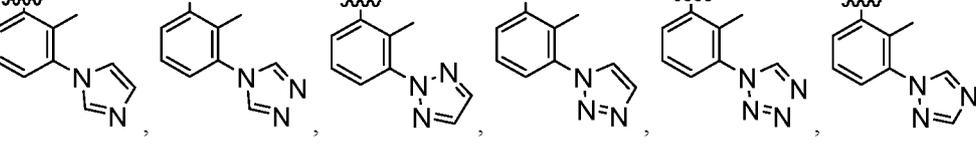
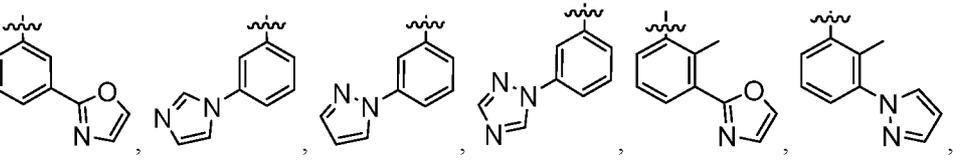
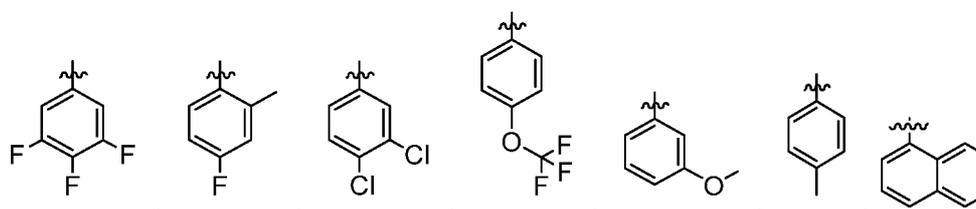
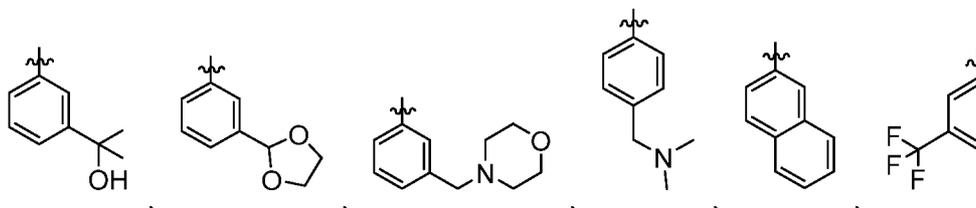
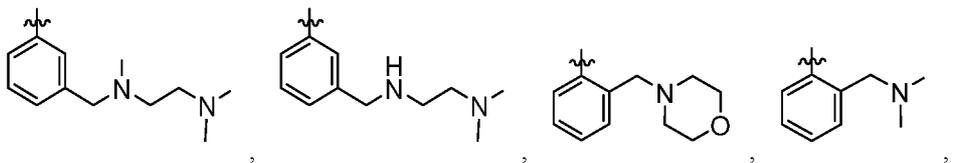
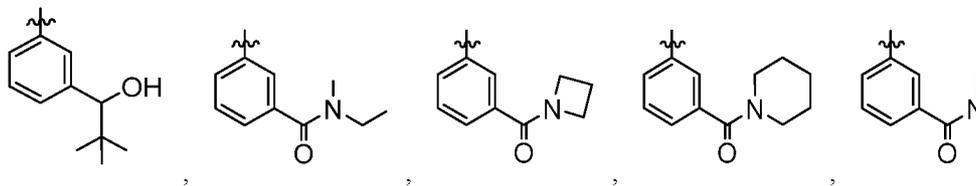
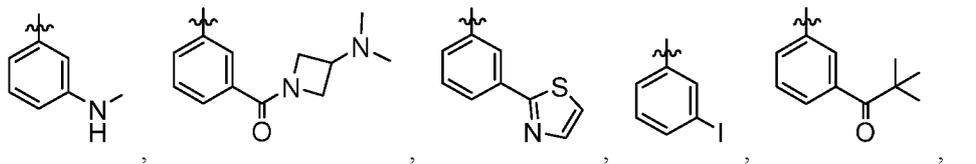
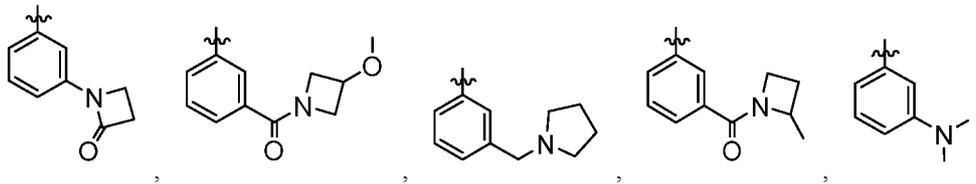
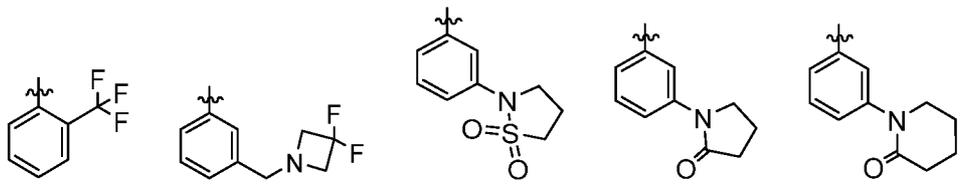
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{3-15} циклоалкил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–3
35 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила и гетероциклила.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R⁴ представляет собой

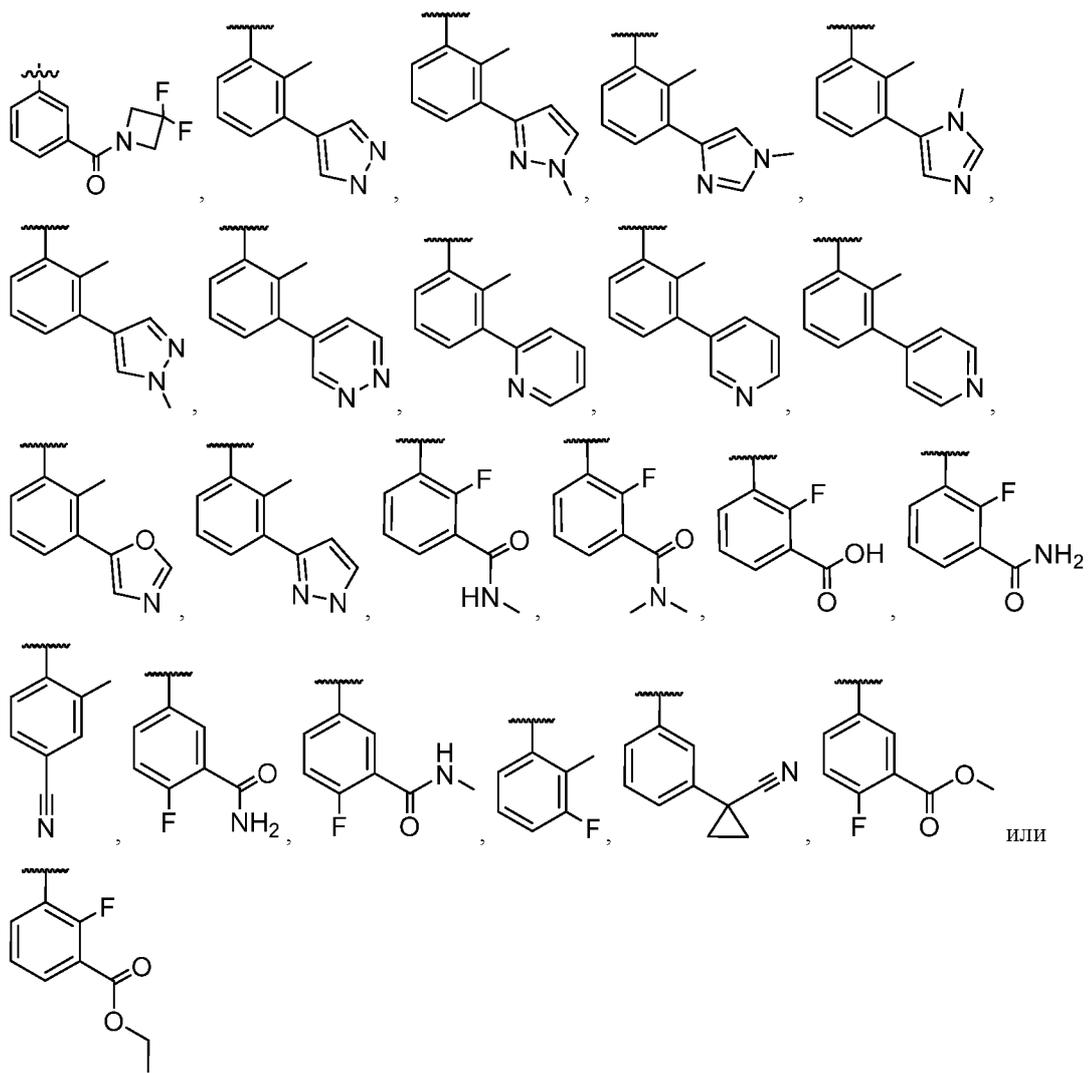


5

10



5



5

12. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой гетероциклил или гетероарил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена и C_{1-9} алкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

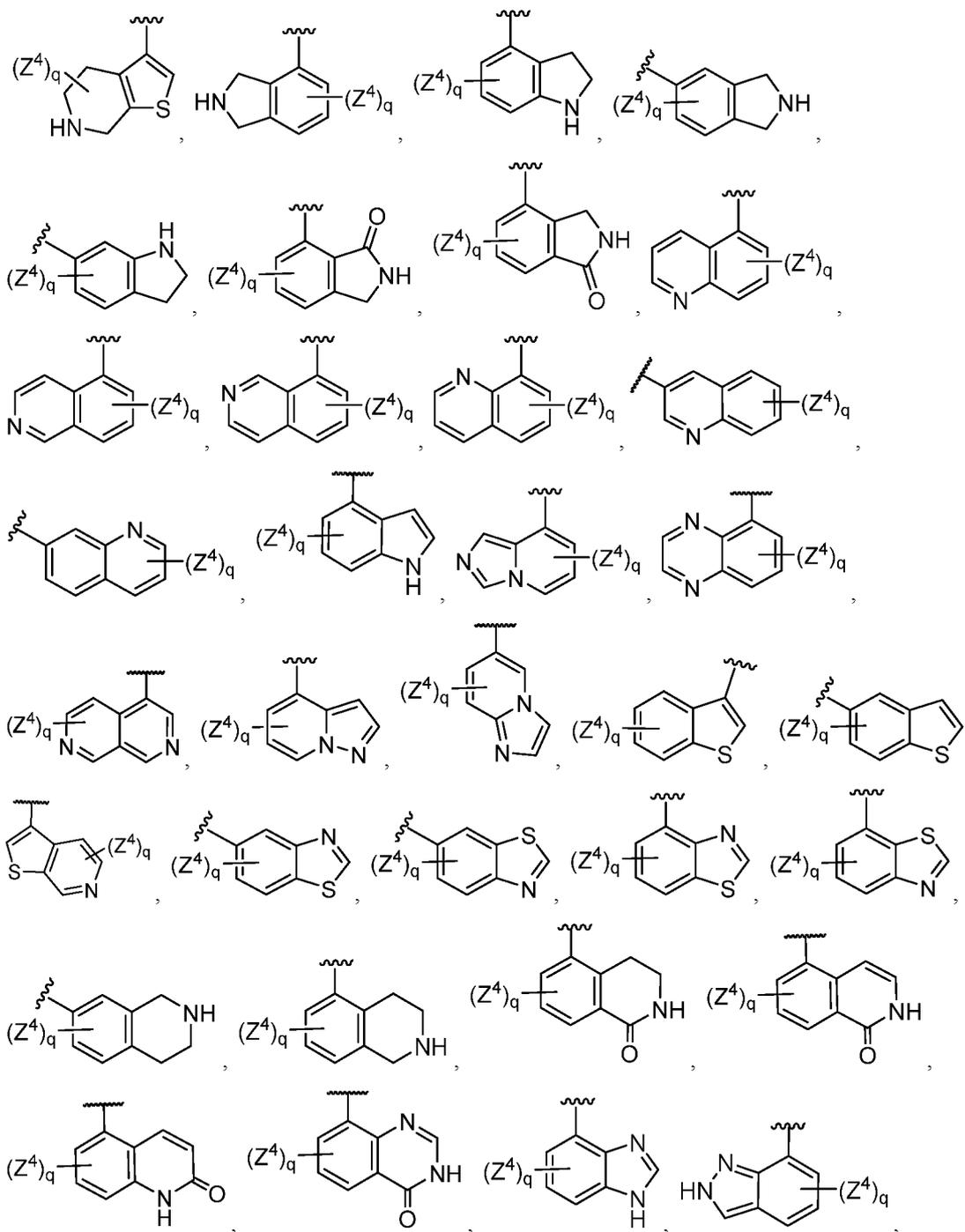
10 13. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой гетероциклил или гетероарил, и указанный гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероциклила, или его фармацевтически приемлемая соль.

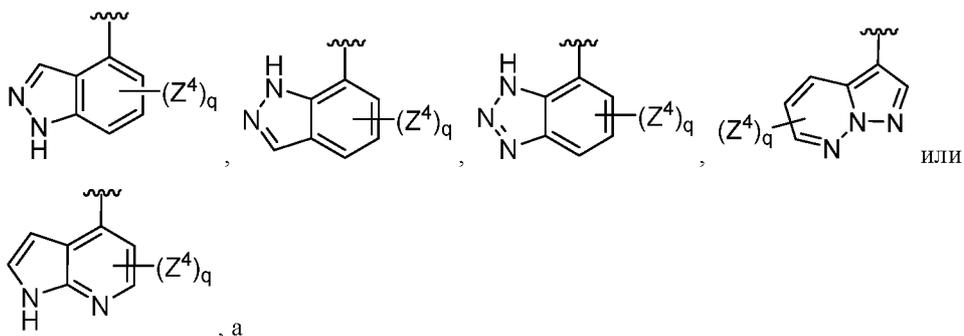
15 14. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероциклила, или его фармацевтически приемлемая соль.

15 15. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$,

галогена, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероцикла, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой





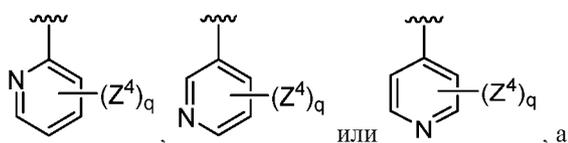
q равен 0, 1, 2, 3 или 4, и

при этом Z^4 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$,

5 C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероциклила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой



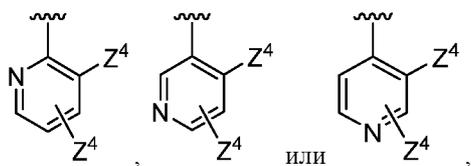
q равен 0, 1, 2, 3 или 4, и

10 при этом Z^4 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$,

C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероциклила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой

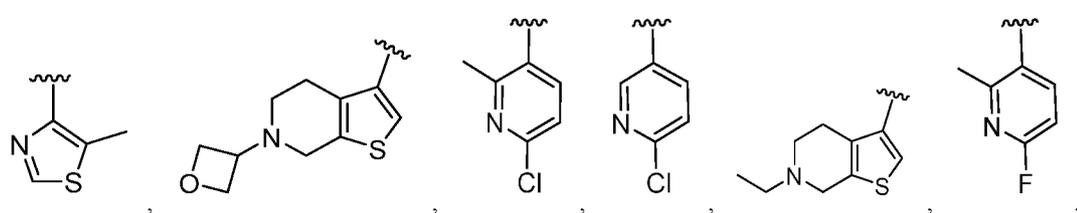
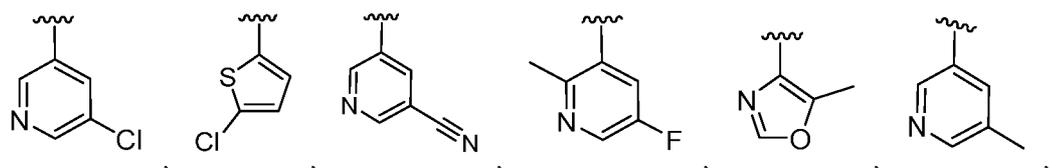
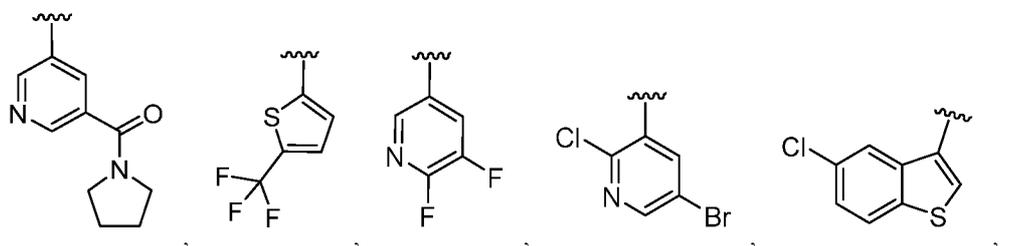
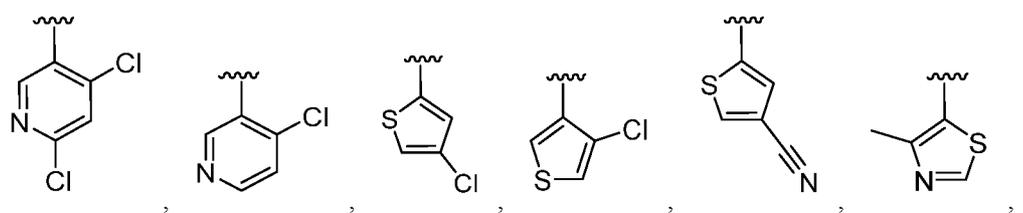
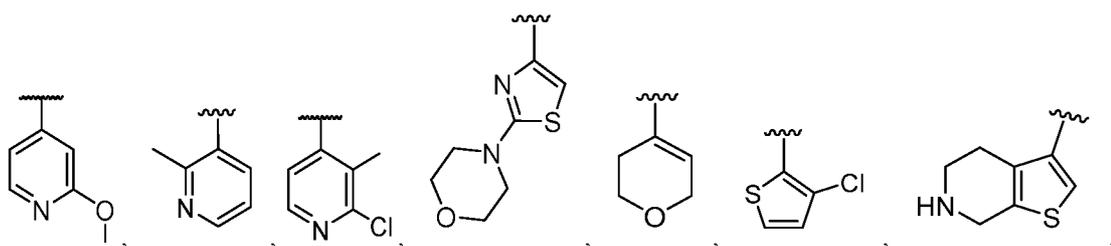
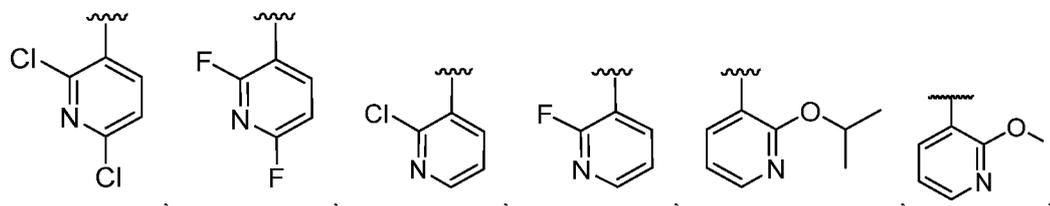
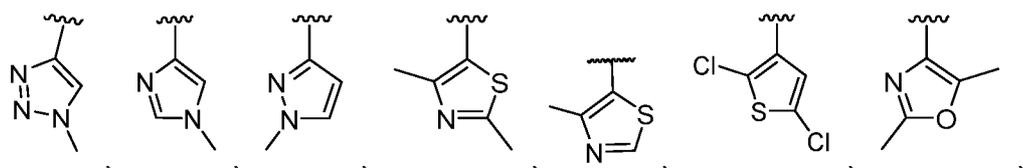


15 при этом Z^4 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$,

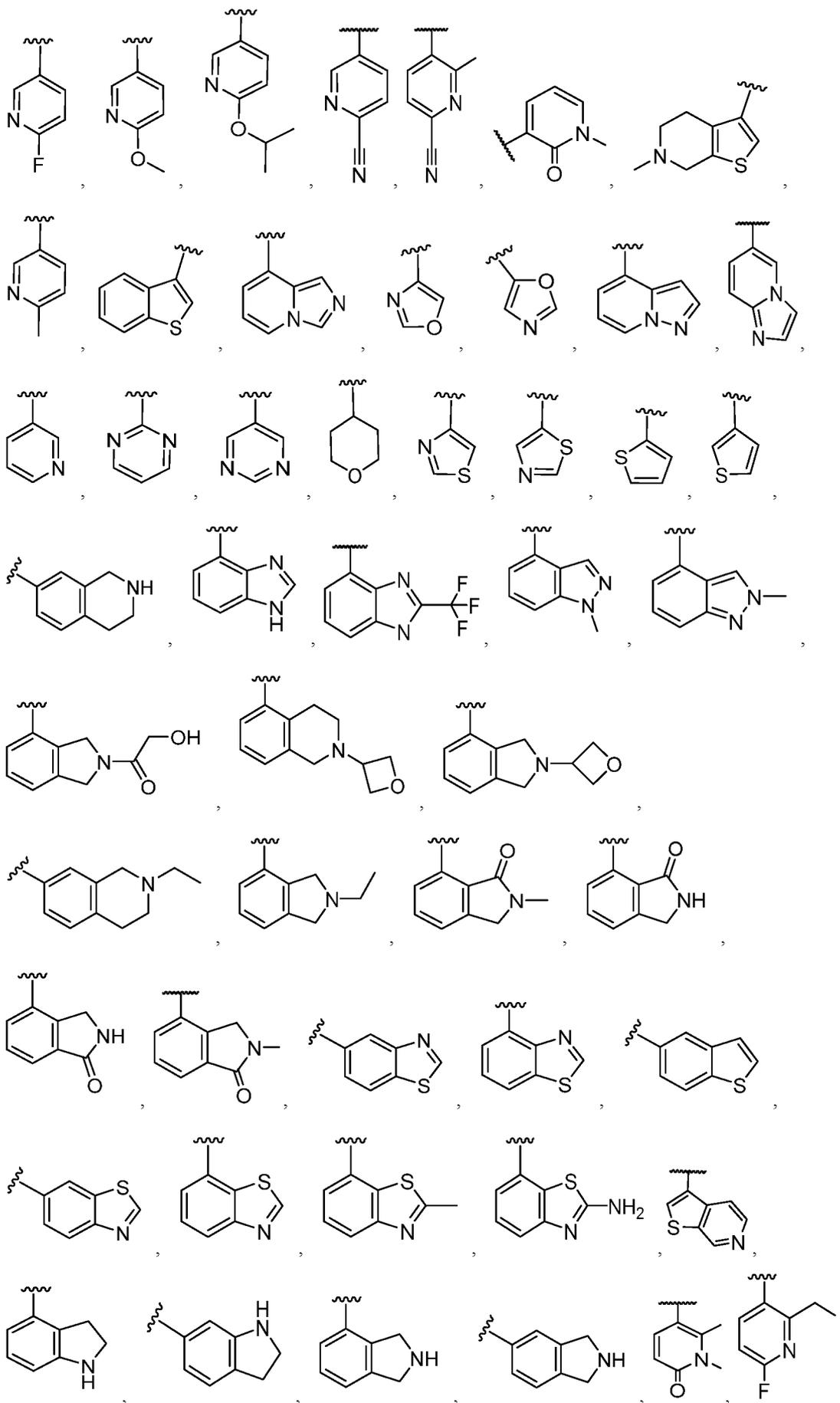
C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила и гетероциклила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

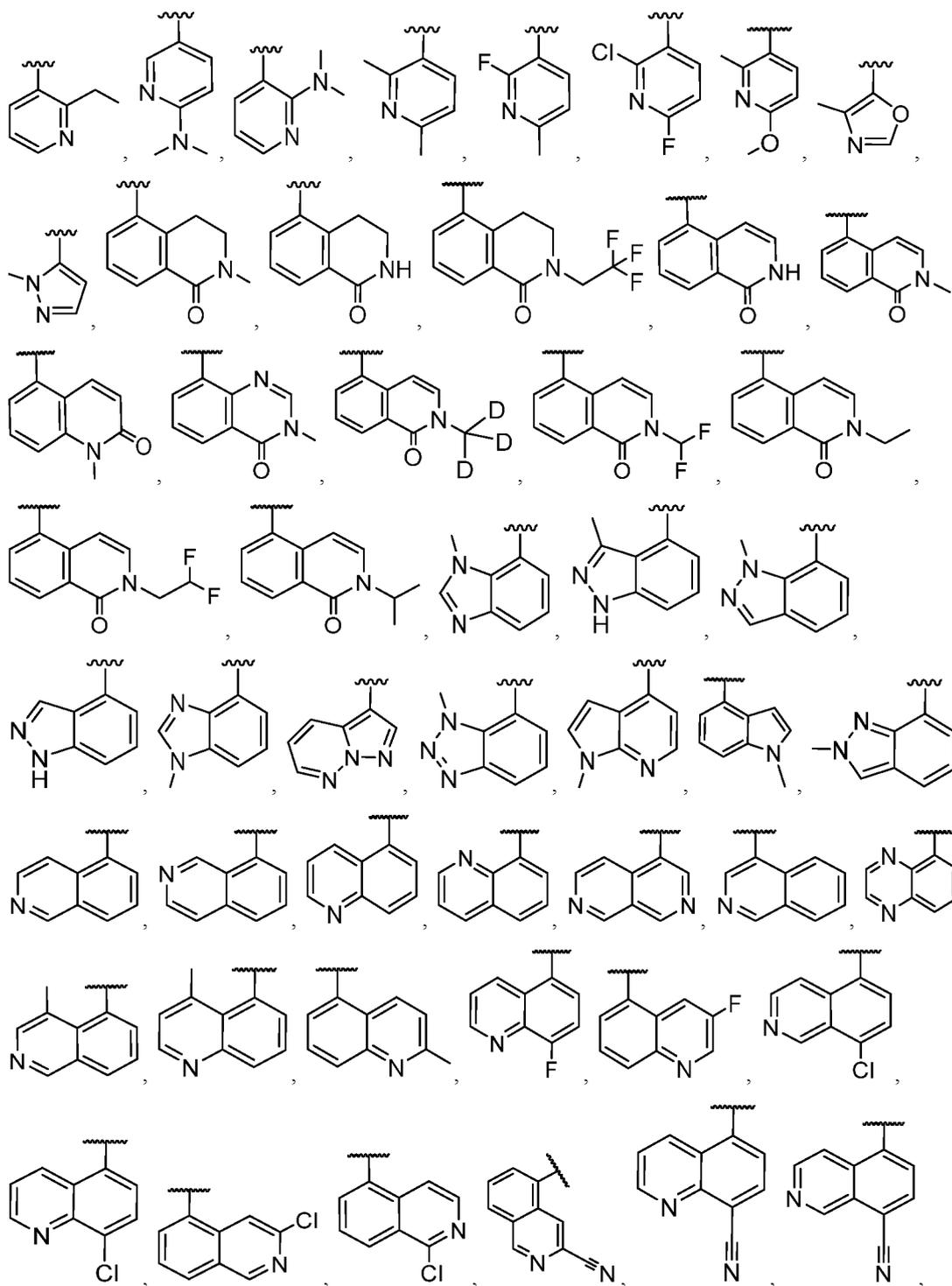
19. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^4 представляет собой



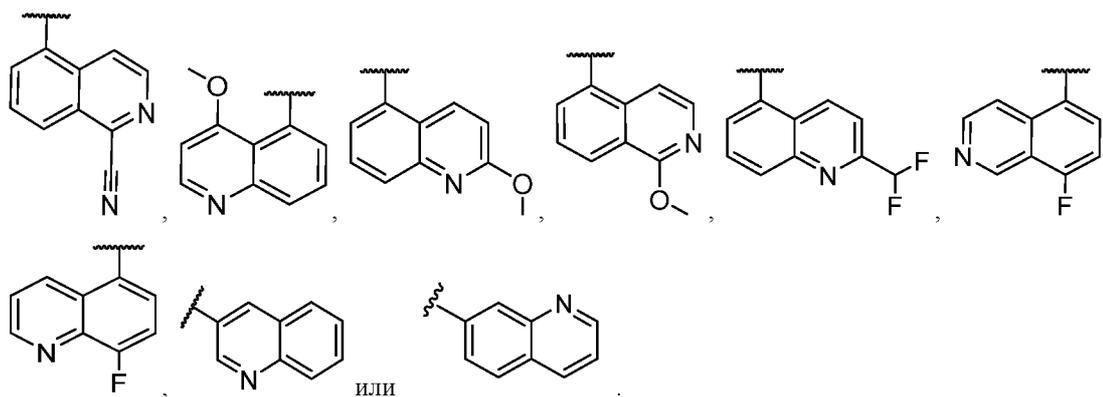
5



5



5



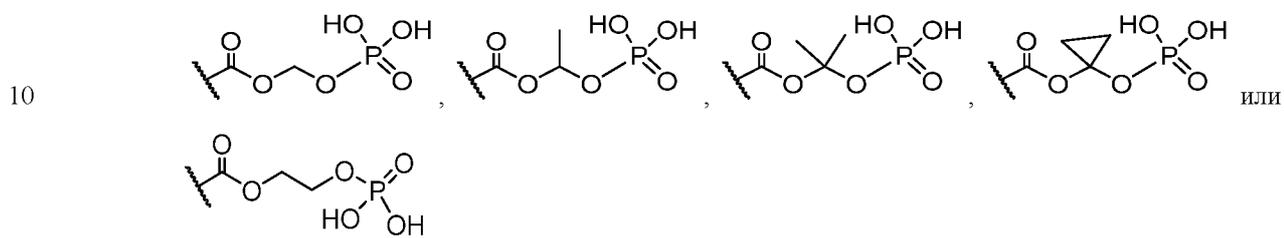
20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^5 представляет собой водород, циано или галоген, или его фармацевтически приемлемая соль.

5 21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^5 представляет собой водород, циано, хлор или бром, или его фармацевтически приемлемая соль.

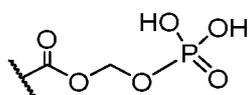
22. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^6 представляет собой $-C(O)O-R^{16}-OP(O)(OH)_2$.

23. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^{16} представляет собой C_{1-3} алкил.

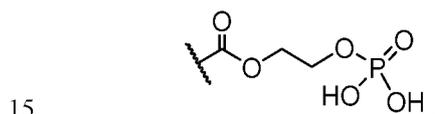
24. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^6 представляет собой



25. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^6 представляет собой

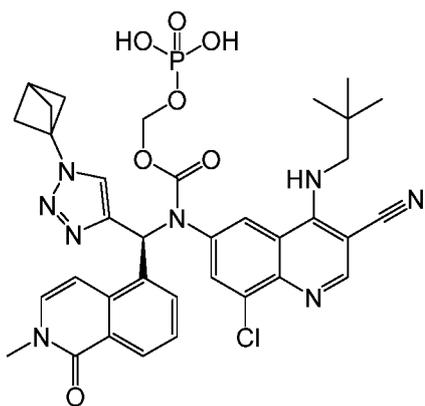


26. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^6 представляет собой



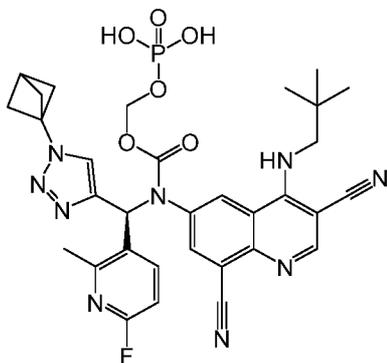
27. Соединение по п. 1 или 2, в котором Z^9 представляет собой водород.

28. Соединение по п. 1 или 2, в котором соединение представляет собой



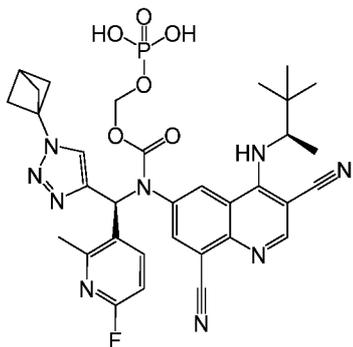
или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Соединение по п. 1 или 2, в котором соединение представляет собой



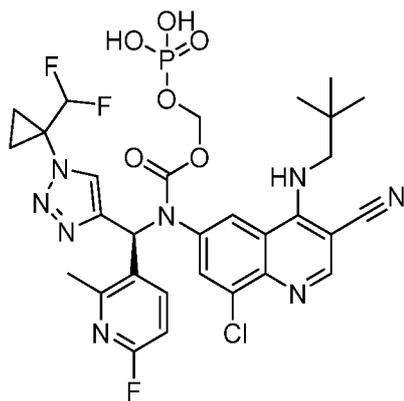
или его фармацевтически приемлемую соль.

5 30. Соединение по п. 1 или 2, в котором соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Соединение по п. 1 или 2, в котором соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов.
33. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного раком щитовидной железы типа Осака (Cot) у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту эффективного количества композиции по п. 32.
34. Способ по п. 33, в котором заболевание или состояние представляет собой рак.
35. Способ по п. 33, в котором заболевание или состояние представляет собой диабет.
36. Способ по п. 33, в котором заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание.
37. Способ по п. 33, в котором заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).
38. Способ по п. 33, в котором заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.
39. Способ по п. 33, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой солидную опухоль, выбранную из рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почек, гепатоцеллюлярного рака, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринных видов рака, рака центральной нервной системы (ЦНС), опухолей головного мозга (например, глиома, анапластическая олигодендроглиома, мультиформная глиобластома у взрослых и анапластическая астроцитомы у взрослых), рака костей и саркомы мягких тканей.
40. Способ по п. 33, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диабета 1 типа и 2 типа, гестационного диабета, преддиабета, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе.

41. Способ по п. 33, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (СКВ), миастении гравис, ревматоидного артрита (РА), острого рассеянного энцефаломиелита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза (РС), воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), сепсиса, псориаза, синдрома Шегрена, аутоиммунной гемолитической анемии, астмы или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), анкилозирующего спондилита, реактивной артропатии, моноартрита, остеоартрита, подагрического артрита, ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, ювенильного ревматоидного и псориазического артрита.

42. Способ по п. 33, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диверсионного колита, ишемического колита, инфекционного колита, химического колита, микроскопического колита (включая коллагенозный колит и лимфоцитарный колит), атипического колита, псевдомембранозного колита, молниеносного колита, аутистического энтероколита, недифференцированного колита, болезни Бехчета, гастроуденальной формы болезни Крона (БК), еуноилеита, илеита, энтероколита, колита Крона (гранулематозный колит), синдрома раздраженного кишечника, мукозита, индуцированного облучением энтерита, синдрома короткой кишки, глютеиновой болезни, язвенной болезни, дивертикулита, воспаления илеоанального кармана, проктита и хронической диареи, болезни Крона или язвенного колита.

43. Способ по п. 33, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, связанных с волчанкой и аутоиммунных расстройств или симптома СКВ.

44. Способ по п. 33, в котором указанный симптом СКВ выбран из боли в суставах, отека суставов, артрита, упадка сил, выпадения волос, язв в полости рта, увеличения лимфатических узлов, чувствительности к солнечному свету, кожной сыпи, головной боли, онемения тканей, покалывания, конвульсий, расстройств зрения, изменения личности, боли в животе, тошноты, рвоты, аритмии, кровохарканья и затрудненного дыхания, неоднородного цвета кожи и феномена Рейно.

45. Способ по п. 33, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из хронического внутрипеченочного или внепеченочного холестатического состояния, фиброза печени, хронического или обструктивного воспалительного расстройства печени, цирроза печени, стеатоза печени или связанного с ним синдрома, холестатического или фиброзного эффекта, связанного с циррозом, вызванным алкоголем или вирусной формой гепатита, острой или хронической печеночной недостаточности, ишемии печени после обширной резекции печени, стеатогепатита, ассоциированного с химиотерапией (CAH), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ) или опухолевого заболевания желудочно-кишечного тракта или печени, опухолевого заболевания желудочно-кишечного тракта или печени, диабетической болезни почек (ДБП), неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

46. Применение соединения или композиции по любому из пп. 1–32 в производстве лекарственного средства.

47. Применение соединения или композиции по любому из пп. 1–32 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного раком щитовидной железы типа Осака (Cot) у пациента-человека.

48. Применение по п. 47, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из рака, диабета, воспалительного заболевания и воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

49. Применение по п. 48, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой солидную опухоль, выбранную из рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почек, гепатоцеллюлярного рака, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринных видов рака, рака ЦНС, опухолей головного мозга (например, глиома, анапластическая олигодендроглиома, мультиформная глиобластома у взрослых и анапластическая астроцитома у взрослых), рака костей и саркомы мягких тканей.

50. Применение по п. 48, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диабета 1 типа и 2 типа, гестационного диабета, преддиабета, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе.

51. Применение по п. 48, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (СКВ), миастении гравис, ревматоидного артрита (РА), острого рассеянного энцефаломиелита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза (РС), воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), сепсиса, псориаза, синдрома Шегрена, аутоиммунной гемолитической анемии, астмы или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), анкилозирующего спондилита, реактивной артропатии, моноартрита, остеоартрита, подагрического артрита, ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, ювенильного ревматоидного и псориазического артрита.

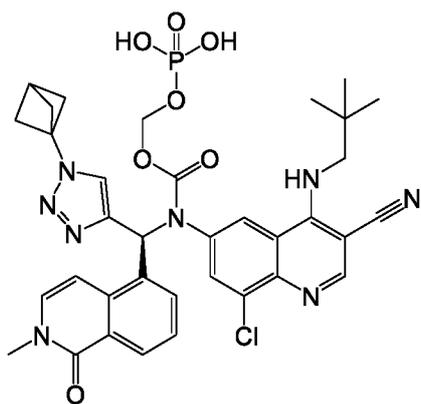
52. Применение по п. 48, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диверсионного колита, ишемического колита, инфекционного колита, химического колита, микроскопического колита (включая коллаgenoзный колит и лимфоцитарный колит), атипического колита, псевдомембранозного колита, молниеносного колита, аутистического энтероколита, недифференцированного колита, болезни Бехчета, гастродуоденальной формы болезни Крона (БК), еуноилеита, илеита, энтероколита, колита Крона (гранулематозный колит), синдрома раздраженного кишечника, мукозита, индуцированного облучением энтерита, синдрома короткой кишки, глютеиновой болезни, язвенной болезни, дивертикулита, воспаления илеоанального кармана, проктита и хронической диареи.

53. Применение по п. 48, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, связанные с волчанкой и аутоиммунные расстройства или симптом СКВ.

54. Применение по п. 48, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой хроническое внутрипеченочное или внепеченочное холестагическое состояние, фиброз печени, хроническое или обструктивное воспалительное расстройство печени, цирроз печени, стеатоз печени или связанный с ним синдром, холестагический или фиброзный эффект, связанный с циррозом, вызванным алкоголем или вирусной формой гепатита, острую или хроническую печеночную недостаточность, ишемию печени после обширной резекции печени, стеатогепатит, ассоциированный с химиотерапией (CAH), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), опухолевое заболевание желудочно-кишечного тракта или печени, диабетическую болезнь почек (ДБП), неалкогольную жировую дистрофию печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH).

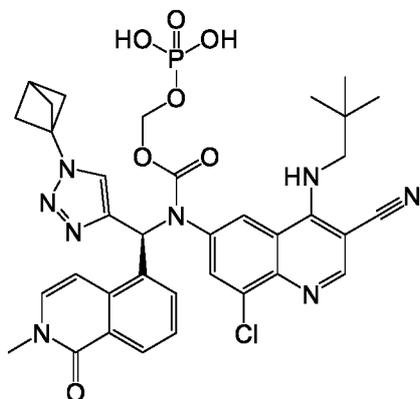
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного раком щитовидной железы типа Осака (Cot), у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, в котором соединение представляет собой:



3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором заболевание или состояние представляет собой рак.

4. Способ по п. 1 или п. 2, в котором заболевание или состояние представляет собой диабет.

5. Способ по п. 1 или п. 2, в котором заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание.

6. Способ по п. 1 или п. 2, в котором заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

7. Способ по п. 1 или п. 2, в котором заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.

8. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой солидную опухоль, выбранную из рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, гепатоцеллюлярного рака, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринных видов рака, рака центральной нервной системы (ЦНС), опухолей головного мозга (например, глиома, анапластическая олигодендроглиома, мультиформная глиобластома у взрослых и анапластическая астроцитома у взрослых), рака костей и саркомы мягких тканей.

9. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диабета 1 типа и 2 типа, гестационного диабета, преддиабета, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе.

10. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (СКВ), миастении гравис, ревматоидного артрита (РА), острого рассеянного энцефаломиелита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза (РС), воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), сепсиса, псориаза, синдрома Шегрена, аутоиммунной гемолитической анемии, астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), анкилозирующего спондилита, реактивной артропатии, моноартрита, остеоартрита, подагрического артрита, ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, ювенильного ревматоидного и псориазического артрита.

11. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диверсионного колита, ишемического колита, инфекционного колита, химического колита, микроскопического колита (включая коллагенозный колит и лимфоцитарный колит), атипического колита, псевдомембранозного колита, молниеносного колита, аутистического энтероколита, недифференцированного колита, болезни Бехчета, гастроуденальной формы болезни Крона (БК), еуноилеита, илеита, илеоколита, колита Крона (гранулематозный колит), синдрома раздраженного кишечника, мукозита, индуцированного облучением энтерита, синдрома короткой кишки, глютеиновой болезни, язвенной болезни, дивертикулита, воспаления илеоанального кармана, проктита и хронической диареи, болезни Крона и язвенного колита.

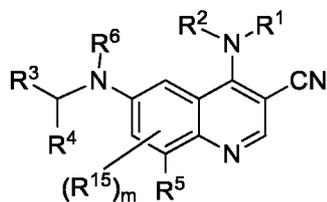
12. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой язвенный колит.

13. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, связанных с волчанкой и аутоиммунных расстройств или симптома СКВ.

14. Способ по п. 13, в котором указанный симптом СКВ выбран из боли в суставе, отека сустава, артрита, упадка сил, выпадения волос, язв в полости рта, увеличения лимфатических узлов, чувствительности к солнечному свету, кожной сыпи, головной боли, онемения тканей, покалывания, конвульсий, расстройств зрения, изменения личности, боли в животе, тошноты, рвоты, аритмии, кровохарканья и затрудненного дыхания, неоднородного цвета кожи и феномена Рейно.

15. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из хронического внутripеченочного или внепеченочного холестатического состояния, фиброза печени, хронического или обструктивного воспалительного расстройства печени, цирроза печени, стеатоза печени или связанного с ним синдрома, холестатического или фиброзного эффекта, связанного с циррозом, вызванным алкоголем или вирусной формой гепатита, острой или хронической печеночной недостаточности, ишемии печени после обширной резекции печени, стеатогепатита, ассоциированного с химиотерапией (CASH), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ) или опухолевого заболевания желудочно-кишечного тракта или печени, опухолевого заболевания желудочно-кишечного тракта или печени, диабетической болезни почек (ДБП), неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

16. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного раком щитовидной железы типа Осака (Cot), у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту эффективного количества соединения следующей формулы I:



(I)

где

R^1 представляет собой водород, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-C(O)-R^7$, $-S(O)_2-R^7$, $-C_{1-9}$ алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;
 причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^1 ;

R^2 представляет собой водород, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^2 ;

или R^1 и R^2 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или гетероарил, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^2 ;

R^3 представляет собой гетероциклил или гетероарил, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^3 ;

R^4 представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, причем каждый арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^4 ;

R^5 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^5 ;

R^6 представляет собой $-C(O)O-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-R^{16}-OP(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)O-R^{16}-OR^{17}$; $-C(O)O-R^{16}-OH$; $-C(O)O-R^{16}-OC(O)R^{17}$; $-C(O)-C(O)OR^{12}$ или $-C(O)O-R^{16}-OC(O)R^{17}NH_2$;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^7 ;

R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой водород, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил может быть необязательно замещен 1–4 Z^8 ;

R^{10} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил,

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен 1–4 Z^{1b} ;

каждый $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7$ и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген,

$-NO_2, -N_3, -CN$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{13})_2(R^{14})^+, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{12})S(O)_2(R^{12}), -NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14}), -NR^{12}S(O)_2O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{13})(R^{14}), -P(O)(OR^{12})_2, -OP(O)(OR^{12})_2, -CH_2P(O)(OR^{12})_2, -OCH_2P(O)(OR^{12})_2, -C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2, -P(O)(R^{12})(OR^{12}), -OP(O)(R^{12})(OR^{12}), -CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12}), -OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12}), -C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12}), -P(O)(N(R^{12})_2)_2, -OP(O)(N(R^{12})_2)_2, -CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2, -OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2, -C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2, -P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12}), -OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12}), -CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12}), -OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12}), -C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12}), -P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2), -OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2), -CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2), -OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2), -C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2), -Si(R^{12})_3, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)_2R^{12} или -S(O)_2N(R^{13})(R^{14});$

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил,

гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1a} ;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2, -CN, -N_3, C_{1-9}$

алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{13})_2(R^{14})^+, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{12})S(O)_2(R^{12}), -N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{12})S(O)_2O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{13})(R^{14}), -Si(R^{12})_3, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)_2R^{12} или -S(O)_2N(R^{13})(R^{14});$

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

гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6}

алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил,

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

гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

R^{13} и R^{14} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил; причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} , или R^{13} и R^{14} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом указанный гетероциклил необязательно замещен 1–4 группами Z^{1b} ;

каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

R^{16} представляет собой C_{1-3} алкил или циклопропил, необязательно замещенный 1–4 C_{1-3} алкилами или циклопропилами;

R^{17} представляет собой C_{1-9} алкил, циклоалкил или гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 R^{16} ;

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидроксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-O$ (гетероциклил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NH$ (арил), $-NH$ (гетероарил), $-NH$ (гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил) $_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-N$ (арил) $_2$, $-N$ (гетероарил) $_2$, $-N$ (гетероциклил) $_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)$ (арил), $-C(O)$ (гетероарил), $-C(O)$ (гетероциклил), $-C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)O$ (арил), $-C(O)O$ (гетероарил), $-C(O)O$ (гетероциклил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)NH$ (арил), $-C(O)NH$ (гетероарил), $-C(O)NH$ (гетероциклил), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил) $_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил) $_2$, $-C(O)N$ (арил) $_2$, $-C(O)N$ (гетероарил) $_2$, $-$

$C(O)N(\text{гетероциклил})_2$, $-NHC(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-NHC(O)(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-NHC(O)(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-NHC(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-NHC(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-NHC(O)(\text{арил})$, $-NHC(O)(\text{гетероарил})$, $-NHC(O)(\text{гетероциклил})$, $-NHC(O)O(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-NHC(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-NHC(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-NHC(O)O(\text{арил})$, $-NHC(O)O(\text{гетероарил})$, $-NHC(O)O(\text{гетероциклил})$, $-NHC(O)NH(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-NHC(O)NH(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-NHC(O)NH(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-NHC(O)NH(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-NHC(O)NH(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-NHC(O)NH(\text{арил})$, $-NHC(O)NH(\text{гетероарил})$, $-NHC(O)NH(\text{гетероциклил})$, $-SH$, $-S(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-S(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-S(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-S(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-S(\text{арил})$, $-S(\text{гетероарил})$, $-S(\text{гетероциклил})$, $-NHS(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкил})S(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$, $-S(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-S(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-S(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-S(O)(\text{арил})$, $-S(O)(\text{гетероарил})$, $-S(O)(\text{гетероциклил})$, $-S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкил})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкенил})$, $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкинил})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$, $-S(O)_2(\text{арил})$, $-S(O)_2(\text{гетероарил})$, $-S(O)_2(\text{гетероциклил})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкил})$ или $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$;

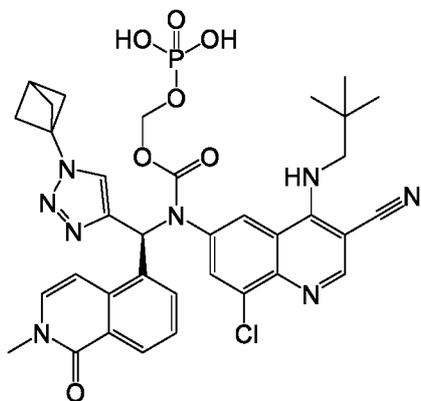
причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

необязательно замещен 1–4 галогенами, C_{1-9} алкилами, C_{1-8} галогеналкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-NH(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NH(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NH(\text{арилами})$, $-NH(\text{гетероарилами})$, $-NH(\text{гетероциклилами})$, $-N(C_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-N(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})_2$, $-NHC(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NHC(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NHC(O)(\text{арилами})$, $-NHC(O)(\text{гетероарилами})$, $-NHC(O)(\text{гетероциклилами})$, $-NHC(O)O(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкинилами})$, $-NHC(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-NHC(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-NHC(O)O(\text{арилами})$, $-NHC(O)O(\text{гетероарилами})$, $-NHC(O)O(\text{гетероциклилами})$, $-NHC(O)NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-S(O)_2(\text{арилами})$, $-S(O)_2(\text{гетероарилами})$, $-S(O)_2(\text{гетероциклилами})$, $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкилами})$, $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкилами})_2$, $-O(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$, $-O(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$, $-O(\text{арилами})$, $-O(\text{гетероарилами})$, $-O(\text{гетероциклилами})$ или $-O(C_{1-9} \text{ алкилами})$;

m равно 0, 1 или 2;

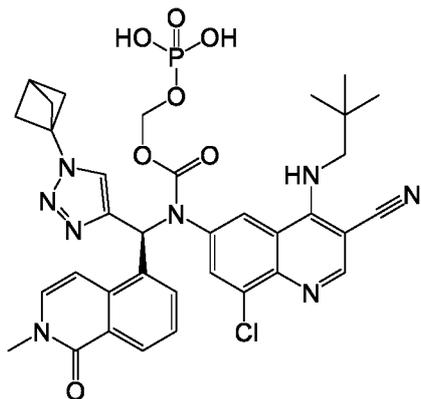
или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или дейтерированного аналога.

17. Применение соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного раком щитовидной железы типа Осака (Cot), у пациента-человека.

18. Применение по п. 17, в котором соединение представляет собой:



19. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой рак.

20. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой диабет.

21. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание.

22. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

23. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.

24. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой солидную опухоль, выбранную из рака поджелудочной

железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, гепатоцеллюлярного рака, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринных видов рака, рака ЦНС, опухолей головного мозга (например, глиома, анапластическая олигодендроглиома, мультиформная глиобластома у взрослых и анапластическая астроцитомы у взрослых), рака костей и саркомы мягких тканей.

25. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диабета 1 типа и 2 типа, гестационного диабета, преддиабета, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе.

26. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (СКВ), миастении гравис, ревматоидного артрита (РА), острого рассеянного энцефаломиелита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза (РС), воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), сепсиса, псориаза, синдрома Шегрена, аутоиммунной гемолитической анемии, астмы, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), анкилозирующего спондилита, реактивной артропатии, моноартрита, остеоартрита, подагрического артрита, ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, ювенильного ревматоидного и псориазического артрита.

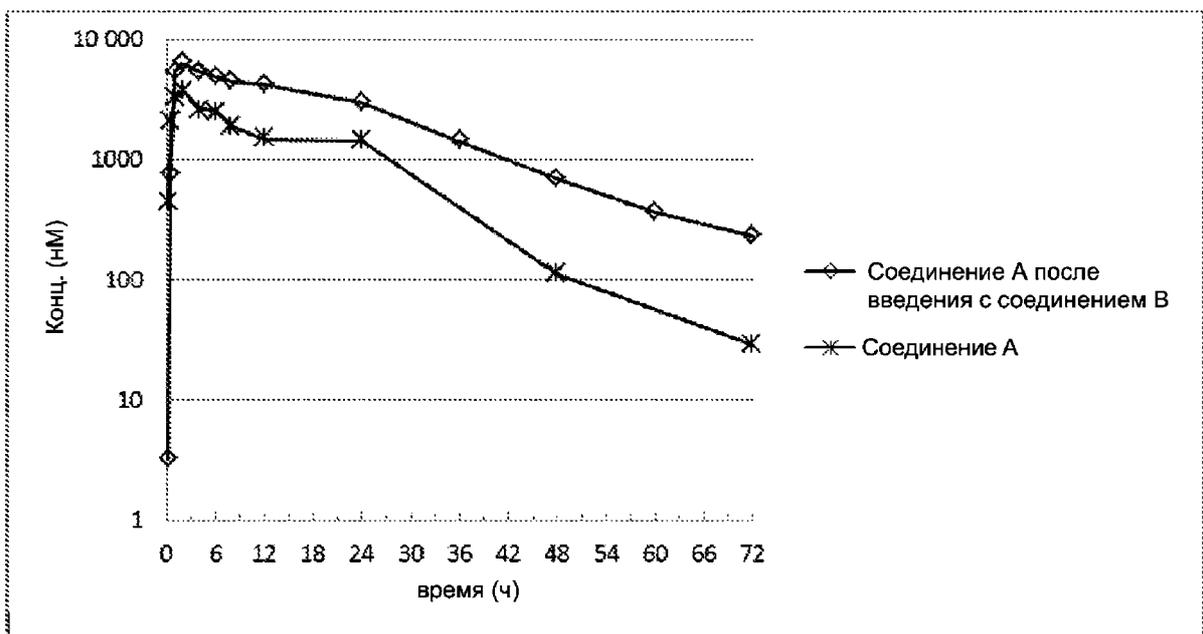
27. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из диверсионного колита, ишемического колита, инфекционного колита, химического колита, микроскопического колита (включая коллагенозный колит и лимфоцитарный колит), атипического колита, псевдомембранозного колита, молниеносного колита, аутистического энтероколита, недифференцированного колита, болезни Бехчета, гастроудоденальной формы болезни Крона (БК), еуноилеита, илеита, илеоколита, колита Крона (гранулематозный колит), синдрома раздраженного кишечника, мукозита, индуцированного облучением энтерита, синдрома короткой кишки, глютеиновой болезни, язвенной болезни, дивертикулита, воспаления илеоанального кармана, проктита и хронической диареи, болезни Крона и язвенного колита.

28. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой язвенный колит.

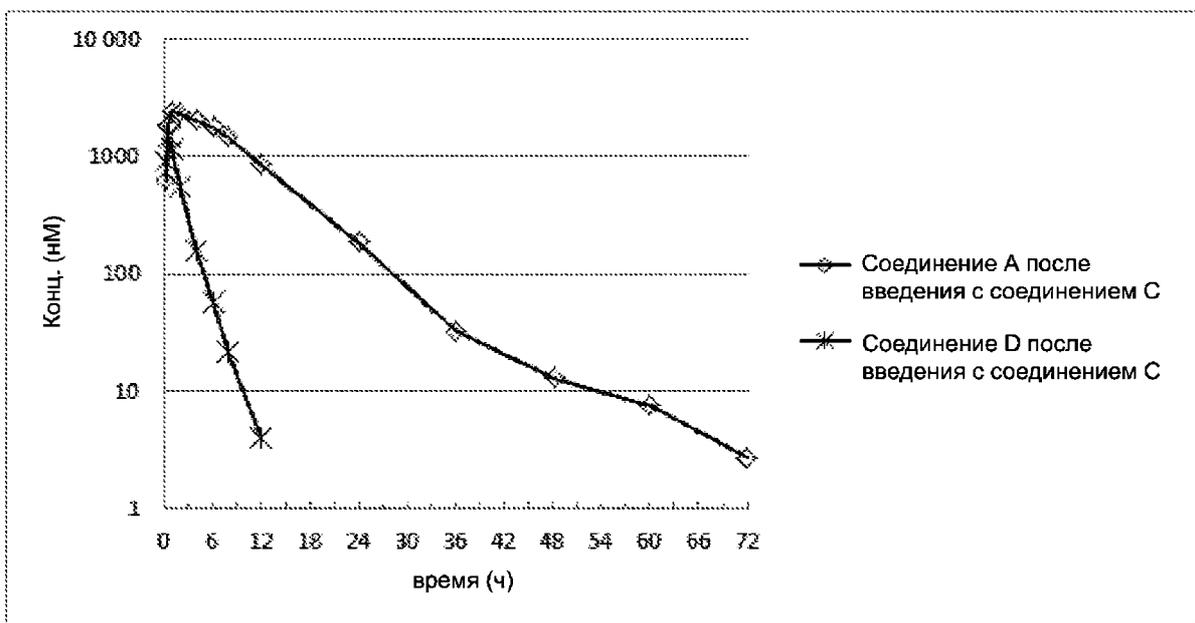
29. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, связанных с волчанкой и аутоиммунных расстройств или симптома СКВ.

30. Применение по п. 29, в котором указанный симптом СКВ выбран из боли в суставе, отека сустава, артрита, упадка сил, выпадения волос, язв в полости рта, увеличения лимфатических узлов, чувствительности к солнечному свету, кожной сыпи, головной боли, онемения тканей, покалывания, конвульсий, расстройств зрения, изменения личности, боли в животе, тошноты, рвоты, аритмии, кровохарканья и затрудненного дыхания, неоднородного цвета кожи и феномена Рейно.

31. Применение по п. 17 или п. 18, в котором указанное заболевание или состояние выбрано из хронического внутрипеченочного или внепеченочного холестатического состояния, фиброза печени, хронического или обструктивного воспалительного расстройства печени, цирроза печени, стеатоза печени или связанного с ним синдрома, холестатического или фиброзного эффекта, связанного с циррозом, вызванным алкоголем, или вирусной формой гепатита, острой или хронической печеночной недостаточности, ишемии печени после обширной резекции печени, стеатогепатита, ассоциированного с химиотерапией (CASH), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ) или опухолевого заболевания желудочно-кишечного тракта или печени, диабетической болезни почек (ДБП), неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита (NASH).



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 1288PF	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2020/037214	International filing date (<i>day/month/year</i>) 11 June 2020 (11-06-2020)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 14 June 2019 (14-06-2019)
Applicant GILEAD SCIENCES, INC.		

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 5 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:

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

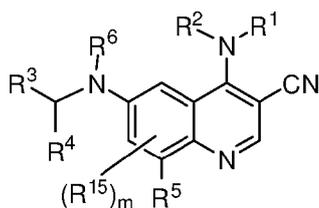
- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

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 disclosure relates generally to modulators of Cot (cancer Osaka thyroid) of generic formula (I) and methods of use and manufacture thereof.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/037214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61P3/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 C07D401/14
 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)
 A61P C07D

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/007694 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 12 January 2017 (2017-01-12) intermediate and final compounds of Ex 54 on page 173, deuterated compound 923 on page 402; claims 1,23,28,31,33-48 -----	1-11, 20-27, 32-54
X	WO 2017/007689 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 12 January 2017 (2017-01-12) compound 407 on page 268; claims 1,28-32,34, 36-77 -----	1-8, 12-54

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 August 2020	Date of mailing of the international search report 04/09/2020
---	--

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 Guspanová, Jana
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/037214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017007694	A1	12-01-2017	AU 2016289817 A1 18-01-2018
			BR 112018000187 A2 04-09-2018
			CA 2991572 A1 12-01-2017
			CN 108026067 A 11-05-2018
			EA 201792612 A1 31-07-2018
			EP 3319955 A1 16-05-2018
			HK 1252613 A1 31-05-2019
			JP 6525362 B2 05-06-2019
			JP 2018520160 A 26-07-2018
			KR 20180022981 A 06-03-2018
			KR 20200022527 A 03-03-2020
			NZ 738538 A 28-06-2019
			TW 201713643 A 16-04-2017
			US 2017008873 A1 12-01-2017
			US 2017362201 A1 21-12-2017
			WO 2017007694 A1 12-01-2017

WO 2017007689	A1	12-01-2017	AU 2016290820 A1 18-01-2018
			AU 2019203122 A1 30-05-2019
			CA 2971640 A1 12-01-2017
			CL 2017003356 A1 06-07-2018
			CN 107922390 A 17-04-2018
			CN 109879859 A 14-06-2019
			CR 20170599 A 28-02-2018
			CU 20170172 A7 05-06-2018
			DK 3191470 T3 15-04-2019
			DO P2017000311 A 15-01-2018
			EA 201792613 A1 29-06-2018
			EC SP17084635 A 31-01-2018
			EP 3191470 A1 19-07-2017
			EP 3456717 A1 20-03-2019
			ES 2734713 T3 11-12-2019
			HR P20190853 T1 28-06-2019
			HU E043310 T2 28-08-2019
			IL 256433 A 30-06-2019
			IL 266995 A 31-05-2020
			JP 6430060 B2 28-11-2018
			JP 2018193405 A 06-12-2018
			JP 2018520161 A 26-07-2018
			JP 2019178178 A 17-10-2019
			KR 20180022982 A 06-03-2018
			KR 20190045416 A 02-05-2019
			KR 20200013120 A 05-02-2020
			LT 3191470 T 10-05-2019
			NZ 738525 A 29-03-2019
			PE 20180462 A1 06-03-2018
			PH 12018500031 A1 09-07-2018
			PL 3191470 T3 30-08-2019
			PT 3191470 T 05-06-2019
			SG 11201702041P A 27-04-2017
			SI 3191470 T1 30-04-2019
			SV 2017005605 A 18-07-2018
			TW 201712005 A 01-04-2017
			TW 201908305 A 01-03-2019
			US 2017008905 A1 12-01-2017
			US 2017152240 A1 01-06-2017
			US 2018237455 A1 23-08-2018
			US 2019248807 A1 15-08-2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/037214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2020123172 A1	23-04-2020
		UY 36771 A	31-01-2017
		WO 2017007689 A1	12-01-2017
<hr/>			