

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490169 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.26

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.14

(54) ИНГИБИТОР ААК1 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110801701.5; 202111105950.7;  
202111324545.4; 202111465224.6

(72) Изобретатель:  
Ли Яо, Ван Вэньцзин, Ши Цзунцзюнь,  
Чжан Хаолян, Ду Чэнлун, Чэн  
Фэнкай, Лю Синь, Чжан Сяочжуань,  
Ван Лун, Тан Пинмин, Юй Янь, Чжан  
Чэнь, Янь Панкэ (CN)

(32) 2021.07.15; 2021.09.22; 2021.11.10;  
2021.12.03

(33) CN

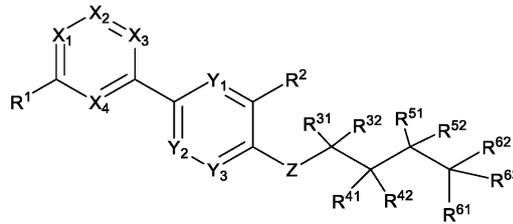
(86) PCT/CN2022/105793

(87) WO 2023/284838 2023.01.19

(71) Заявитель:  
СИЦЗАН ХАЙСКО  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(74) Представитель:  
Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Соединение формулы (I) и его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл или фармацевтическая композиция, содержащая их, и их применение в качестве ингибитора ААК1 в получении лекарственного средства для лечения сопряженных заболеваний.



A1

202490169

202490169

A1

## ИНГИБИТОР ААК1 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

[1] Настоящее изобретение принадлежит к области лекарственных средств и, в частности, относится к производному ингибитора белка аргинин-метилтрансферазы или его стереоизомеру, фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу или дейтерированному соединению и его применению в получении лекарственного средства для лечения сопряженных заболеваний, опосредованных ААК1.

Уровень техники

[2] Адаптер-ассоциированная киназа 1 (ААК1) является представителем семейства Arg1/Prk1 серин/треониновых киназ. mRNA ААК1 существует в двух сплайс-формах, известных как короткая форма и длинная форма. Длинная форма является преобладающей и характеризуется высоким уровнем экспрессии в головном мозге и сердце (Henderson and Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). ААК1 обогащается при синаптосомальном получении и совместно локализуется с эндоцитозными структурами в культивируемых клетках. ААК1 обеспечивает контроль эндоцитоза с участием клатриновых оболочек, ключевого процесса в рециркулировании синаптических пузырьков и рецептор-опосредованном эндоцитозе. ААК1 связывается с комплексом AP2, который представляет собой гетеротетрамер, соединяющий карго-рецептор с клатриновой оболочкой. Связывание клатрин-ААК1 стимулирует активность ААК1 (Conner et al., *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson et al., *J. Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). ААК1 фосфорилирует субъединицу  $\mu$ -2 AP-2, что усиливает связывание  $\mu$ -2 с тирозин-содержащими сортирующими мотивами на карго-рецепторе (Ricotta et al., *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner and Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). Фосфорилирование  $\mu$ 2 не требуется для поглощения рецептором, но улучшает эффективность интернализации (Motely et al., *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

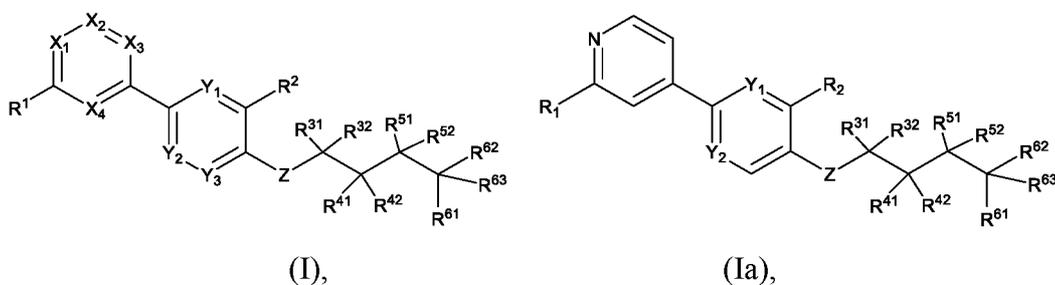
[3] ААК1 был идентифицирован как ингибитор передачи сигнала нейрегулина-1/ErbB4 в клетках РС12. Потеря экспрессии ААК1 посредством сайленсинга генов, опосредованного РНК-интерференцией, или путем обработки с помощью ингибитора киназы K252a (который ингибирует активность ААК1) усиливает Nrg1-индуцированный рост нейритов. Такие обработки приводят к увеличению экспрессии ErbB4 и увеличению накопления ErbB4 в плазматической мембране или в непосредственной близости от плазматической мембраны (Kuai et al., *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 и ErbB4 являются предполагаемыми генами предрасположенности к шизофрении

(Buonanno, Brain Res. Bull. 2010, 83, 122-131). SNP в обоих генах ассоциированы с несколькими эндофенотипами шизофрении (Greenwood et al., Am. J. Psychiatry 2011, 168, 930-946). Мышиные модели для NRG1 и ErbB4KO проявляли морфологические изменения и поведенческие манифестации, связанные с шизофренией (Jaaro-Peled et al., Schizophrenia Bulletin 2010, 36, 301-313; Wen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 1211-1216). Кроме того, однонуклеотидный полиморфизм в интронах гена AAK1 был связан с возрастом пациента при начале развития болезни Паркинсона (Latourelle et al., BMC Med. Genet. 2009, 10, 98). Такие результаты показывают, что ингибирование активности AAK1 является применимым в лечении шизофрении, когнитивного дефицита при шизофрении, болезни Паркинсона, нейропатической боли, биполярного расстройства и болезни Альцгеймера.

### Сущность настоящего изобретения

[4] Соединение и его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, представленные в настоящем изобретении, характеризуются ингибирующим эффектом в отношении AAK1, могут ингибировать пролиферацию клеток, обладают надлежащими фармакокинетическими характеристиками, высокой биологической доступностью, надлежащей безопасностью, высокой селективностью и низкой токсичностью, а также низкой частотой побочных эффектов, может быть введено перорально и характеризуется быстрой абсорбцией, высокой скоростью клиренса и другими преимуществами. Более того, неожиданно было обнаружено, что соединение по настоящему изобретению характеризуется надлежащей проницаемостью в головной мозг.

[5] Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу,

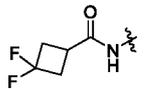
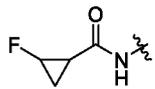
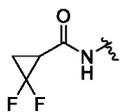




$R^y$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, нитро, циано, гидроксила, сульфонила,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси, гидроксид $C_{1-2}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила или 6-членного гетероциклоалкила; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, и алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3  $R^A$ ;

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, -COOH, циано, сульфонила, аминоацила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксид $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, -NHC(O) $C_{1-6}$ алкила, -NHC(O) $C_{3-6}$ циклоалкила, -NHC(O) $C_{4-6}$ гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC $C_{1-6}$ алкила или -NHC(O)OC $C_{1-6}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, -COOH, циано, сульфонила, аминоацила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси, гидроксид $C_{1-4}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -NHC(O) $C_{1-4}$ алкила, -NHC(O) $C_{3-6}$ циклоалкила, -NHC(O) $C_{4-6}$ гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC $C_{1-4}$ алкила или -NHC(O)OC $C_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, -COOH, циано, сульфонила, аминоацила,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси, гидроксид $C_{1-2}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -NHC(O) $C_{1-2}$ алкила, -NHC(O) $C_{3-4}$ циклоалкила, -NHC(O) $C_{4-5}$ гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC $C_{1-2}$ алкила или -NHC(O)OC $C_{1-2}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, циано, галоген $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкокси, -NHC(O) $C_{1-2}$ алкила, -NHC(O)OC $C_{1-2}$ алкила или -NHC(O) $C_{3-4}$ циклоалкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из циано, галоген $C_{1-2}$ алкила, -NHC(O) $C_{1-2}$ алкила, -NHC(O)OC $C_{1-2}$ алкила или -NHC(O) $C_{3-4}$ циклоалкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и

$R^2$  независимо выбран из циано,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHFCH_2F$ ,  $-CHFCHF_2$ ,  $-CHFCHF_3$ ,  $-CF_2CH_2F$ ,  $-CF_2CHF_2$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-$

$NHC(O)OCH_3$ , ,  или  ; в определенных вариантах

осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, амина,  $-COOH$ , циано, сульфоила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксид $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{4-6}$ гетероциклоалкила,  $-NHC(O)C_{1-6}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-6}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, амина,  $-COOH$ , циано, сульфоила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси, гидроксид $C_{1-4}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, амина,  $-COOH$ , циано, сульфоила,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси, гидроксид $C_{1-2}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила,  $-NHC(O)C_{1-2}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-2}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, галоген $C_{1-2}$ алкила или галоген $C_{1-2}$ алкокси; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из галоген $C_{1-2}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHFCH_2F$ ,  $-CHFCHF_2$ ,  $-CHFCHF_3$ ,  $-CF_2CH_2F$ ,  $-CF_2CHF_2$  или  $-CF_2CF_3$ ; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, и алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из сульфоила, амина, галоген $C_{1-3}$ алкила,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила,  $-NHC(O)C_{3-6}$ циклоалкила,  $-NHC(O)C_{4-6}$ гетероциклоалкила,  $-NHC(O)NHC_{1-4}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ;  $R^2$  выбран из циано,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;

каждый из  $R^{31}$  и  $R^{32}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$

6алкокси, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, циано, гидроксила, C<sub>1-4</sub>алкила, галогенC<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила, или R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, гидроксила, C<sub>1-2</sub>алкила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкокси, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-2</sub>алкила, или R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

каждый из R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, C<sub>1-6</sub>алкила, галогена, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>4-6</sub>гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-6</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, -C<sub>1-4</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила;

в определенных вариантах осуществления R<sup>41</sup> выбран из H, дейтерия, amino, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, -C<sub>1-4</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного

гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления R<sup>41</sup> выбран из H, дейтерия, амино, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкокси, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, -C<sub>1-2</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-2</sub>алкила;

в определенных вариантах осуществления R<sup>42</sup> выбран из H, гидроксила, амино, C<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила или C<sub>1-2</sub>алкокси; в определенных вариантах осуществления R<sup>42</sup> выбран из амино; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

или R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> вместе образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O или S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> вместе образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O или S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, амино, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>4-6</sub>гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, амино, F, Cl, C<sub>1-4</sub>алкила, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, -C<sub>1-4</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила; или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из H, дейтерия, amino, F, Cl,  $C_{1-4}$ алкила, циано, гидроксила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси,  $-C_{1-2}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-2}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-2}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси или гидроксиг $C_{1-2}$ алкила, или  $R^{51}$  и  $R^{52}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из H, дейтерия, amino, F, Cl,  $C_{1-4}$ алкила, циано, гидроксила, галоген $C_{1-2}$ алкила, или  $R^{51}$  и  $R^{52}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

каждый из  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{4-6}$ гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидроксиг $C_{1-6}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидроксиг $C_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси,  $-C_{1-2}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-2}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-2}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного

гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>-алкокси или гидроксис<sub>1-2</sub>-алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила, метила, этила, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>F, -CHFCHF<sub>2</sub>, -CHFCHF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub>, -CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -CH<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -CHDCH<sub>2</sub>D, -CHDCHD<sub>2</sub>, -CHDCHD<sub>3</sub>, -CD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -CD<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, метокси, этокси, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCHFCH<sub>2</sub>F, -OCHFCHF<sub>2</sub>, -OCHFCHF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -метил-3-членного циклоалкила, -этил-3-членного циклоалкила, -метил-4-членного циклоалкила, -этил-4-членного циклоалкила, -метил-5-членного циклоалкила, -этил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -OCHD<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>D, -OCD<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -OCH<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -OCHDCH<sub>2</sub>D, -OCHDCHD<sub>2</sub>, -OCHDCHD<sub>3</sub>, -OCD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -OCD<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -OCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

или R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup>, или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup> или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

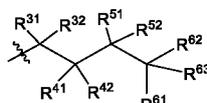
или R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup>, или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>4-6</sub>-циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup> или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

или  $R^{51}$  и  $R^{61}$ , или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^{51}$  и  $R^{61}$  или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ ; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

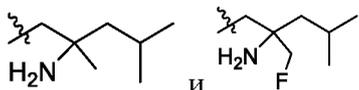
или  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{5-10}$ кольцо с мостиковой связью или  $C_{5-11}$ спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное кольцо с мостиковой связью, 6-членное кольцо с мостиковой связью, 7-членное кольцо с мостиковой связью, 8-членное кольцо с мостиковой связью, 5-членное спирокольцо, 6-членное спирокольцо, 7-членное спирокольцо, 8-членное спирокольцо, 9-членное спирокольцо, 10-членное спирокольцо или 11-членное спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 7-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 8-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 3-членный карбоцикл-спиро-3-членный карбоциклил, 3-членный карбоцикл-спиро-4-членный карбоциклил, 3-членный карбоцикл-спиро-5-членный карбоциклил, 3-членный карбоцикл-спиро-6-членный карбоциклил, 4-членный карбоцикл-спиро-3-членный карбоциклил, 4-членный карбоцикл-спиро-4-членный карбоциклил, 4-членный карбоцикл-спиро-5-членный карбоциклил, 4-членный карбоцикл-спиро-6-членный карбоциклил, 5-членный карбоцикл-спиро-3-членный карбоциклил, 5-членный карбоцикл-спиро-4-членный карбоциклил, 5-членный карбоцикл-спиро-5-членный карбоциклил, 5-членный карбоцикл-спиро-6-членный карбоциклил, 6-членный карбоцикл-спиро-3-членный карбоциклил, 6-членный карбоцикл-спиро-4-членный карбоциклил, 6-членный карбоцикл-спиро-5-членный карбоциклил, 6-членный карбоцикл-спиро-6-членный карбоциклил, 3-членный карбоцикл-спиро-3-членный



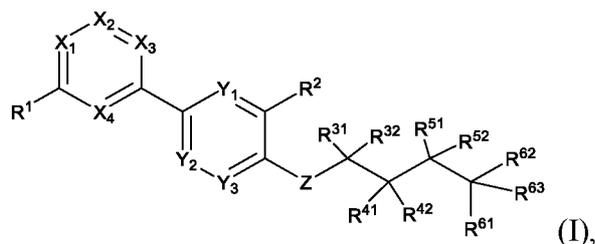
$R^A$  выбран из дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидроксигалоген $C_{1-6}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^A$  выбран из дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидроксигалоген $C_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^A$  выбран из дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси или гидроксигалоген $C_{1-2}$ алкила; если не указано иное, гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O,



при условии, что, если Z выбран из O, не образует следующие структуры:



[6] В частности, в качестве первого технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу,



где

каждый из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  независимо выбран из N или  $CR^X$ ;

каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо выбран из N или  $CR^Y$ ;

Z выбран из  $NR^Z$  или O;

$R^Z$  выбран из H, дейтерия, галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила;

каждый из  $R^X$  и  $R^Y$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, нитро, циано, гидроксила, сульфонила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксигалоген $C_{1-6}$ алкила,  $C_3$ -циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома,

выбранные из N, S и O, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, -COOH, циано, сульфонила, аминоксиды, C<sub>1-6</sub>-алкила, галогенC<sub>1-6</sub>-алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>-алкокси, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкокси, гидроксиды C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>-алкила, -NHC(O)C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -NHC(O)C<sub>4-6</sub>-гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC<sub>1-6</sub>-алкила или -NHC(O)OC<sub>1-6</sub>-алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогена, циано, гидроксиды, C<sub>1-6</sub>-алкила, галогенC<sub>1-6</sub>-алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>-алкокси, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкокси или гидроксиды C<sub>1-6</sub>-алкила; или R<sup>31</sup> и R<sup>32</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, C<sub>1-6</sub>-алкила, галогена, циано, гидроксиды, галогенC<sub>1-6</sub>-алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>-алкокси, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкокси или гидроксиды C<sub>1-6</sub>-алкила;

или R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> вместе образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O или S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, циано, гидроксиды, галогенC<sub>1-6</sub>-алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>-алкокси, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкокси или гидроксиды C<sub>1-6</sub>-алкила; или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксиды, C<sub>1-6</sub>-алкила, галогенC<sub>1-6</sub>-алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>-алкокси, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, 4-6-членного

гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-6</sub>алкила;

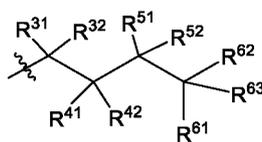
или R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup>, или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

или R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup>, или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>4-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

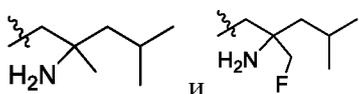
или R<sup>51</sup> и R<sup>61</sup>, или R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

или R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>5-10</sub>кольцо с мостиковой связью или C<sub>5-11</sub>спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

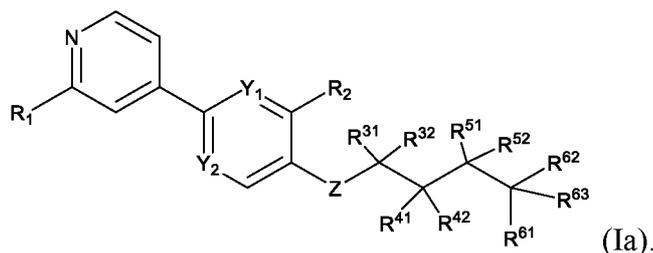
R<sup>A</sup> выбран из дейтерия, галогена, амина, циано, гидроксила, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-6</sub>алкила,



при условии, что, если Z выбран из O, не образует следующие структуры:



[7] В качестве второго технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia) или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу,



**[8]** В качестве третьего технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу в соответствии с настоящим изобретением, где

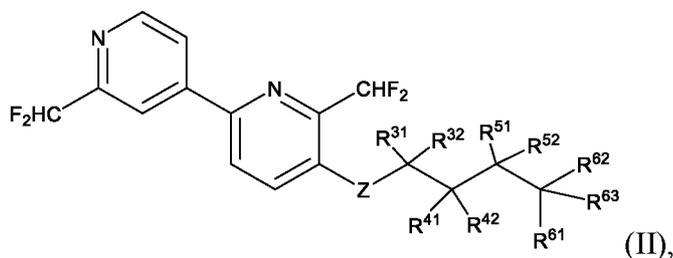
$R^1$  выбран из сульфоила, аминоацила, галоген $C_{1-3}$ алкила,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила,  $-NHC(O)C_{3-6}$ циклоалкила,  $-NHC(O)C_{4-6}$ гетероциклоалкила,  $-NHC(O)NHC_{1-4}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ;

$R^2$  выбран из циано,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;

$R^A$  выбран из дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген $C_{1-3}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкокси или гидрокси $C_{1-3}$ алкила;

другие группы имеют те же определения, что и в предыдущих технических решениях.

**[9]** В качестве четвертого технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу в соответствии с настоящим изобретением, характеризующимся структурой формулы (II),



другие группы имеют те же определения, что и в описанных выше технических решениях.

**[10]** В качестве пятого технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу в соответствии с настоящим изобретением, где

Z выбран из  $NR^Z$  или O;

$R^Z$  выбран из H, дейтерия или  $C_{1-4}$ алкила;

каждый из  $R^{31}$  и  $R^{32}$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидрокси $C_{1-4}$ алкила; или  $R^{31}$  и  $R^{32}$  вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $R^A$ , и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

каждый из  $R^{41}$  и  $R^{42}$  независимо выбран из H, дейтерия, амино,  $C_{1-4}$ алкила, галогена, циано, гидроксила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидроксигруппы  $C_{1-4}$ алкила; или  $R^{41}$  и  $R^{42}$  вместе образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $R^A$ , и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из H, дейтерия, амино, галогена,  $C_{1-4}$ алкила, циано, гидроксила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидроксигруппы  $C_{1-4}$ алкила; или  $R^{51}$  и  $R^{52}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $R^A$ , и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

каждый из  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, амино, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или

гидроксиС<sub>1-4</sub>алкила, где гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

или R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup>, или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>, и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

или R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>, и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>, и содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

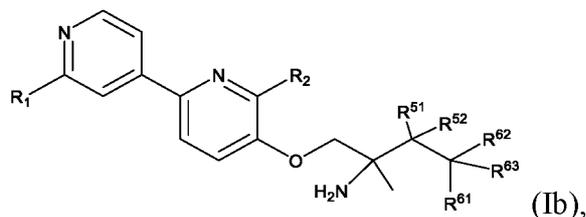
или R<sup>51</sup> и R<sup>61</sup>, или R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>, и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

или R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 6-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 7-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 8-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 5-членное спирокольцо, 6-членное спирокольцо, 7-членное спирокольцо, 8-членное спирокольцо, 9-членное спирокольцо или 10-членное спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>, и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O;

$R^A$  выбран из дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидрокси $C_{1-4}$ алкила;

другие группы имеют те же определения, что и в предыдущих технических решениях.

[11] В качестве шестого технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу в соответствии с настоящим изобретением, характеризующимся структурой формулы (Ib),



где  $R^1$  выбран из галоген $C_{1-3}$ алкила,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила,  $-NHC(O)C_{3-6}$ циклоалкила,  $-NHC(O)C_{4-6}$ гетероциклоалкила,  $-NHC(O)NHC_{1-4}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, amino, циано или гидроксила;

$R^2$  выбран из циано, галоген $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;

каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из H или дейтерия;

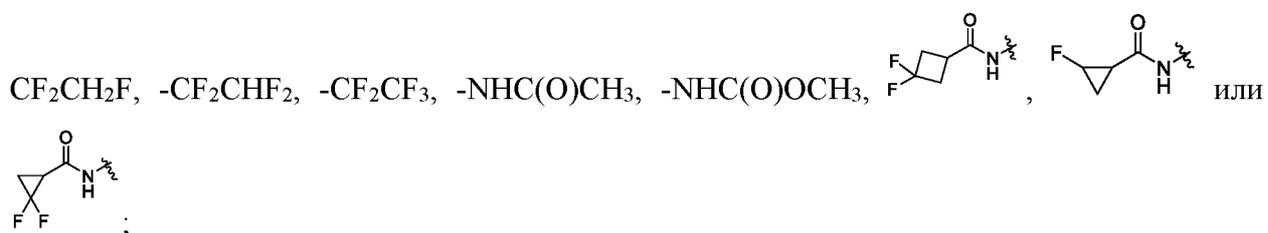
$R^{61}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидрокси $C_{1-6}$ алкила;

каждый из  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидрокси $C_{1-6}$ алкила;

или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, amino, циано или гидроксила.

[12] В качестве седьмого технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу в соответствии с настоящим изобретением, где

$R^1$  выбран из галоген $C_{1-3}$ алкила,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила,  $-NHC(O)C_{3-6}$ циклоалкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, amino, циано или гидроксила; в определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из галоген $C_{1-3}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHFCH_2F$ ,  $-CHFCHF_2$ ,  $-CHFCHF_3$ ,  $-CF_2CH_2F$ ,  $-CF_2CHF_2$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH_3$ ,



$R^2$  выбран из циано или галоген $C_{1-3}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из циано,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHFCH_2F$ ,  $-CHFCHF_2$ ,  $-CHFCHF_3$ ,  $-CF_2CH_2F$ ,  $-CF_2CHF_2$  или  $-CF_2CF_3$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из циано или  $-CHF_2$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из  $-CHF_2$ ;

каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из H или дейтерия;

$R^{61}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-3}$ алкила или гидрокси $C_{1-3}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^{61}$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила, метила, этила,  $-CH_2OH$  или  $-CH_2CH_2OH$ ;

каждый из  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила или гидрокси $C_{1-3}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из F, Cl, amino, циано, гидроксила, метила, этила,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHFCH_2F$ ,  $-CHFCHF_2$ ,  $-CHFCHF_3$ ,  $-CF_2CH_2F$ ,  $-CF_2CHF_2$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$ ,  $-CD_3$ ,  $-CH_2CH_2D$ ,  $-CH_2CHD_2$ ,  $-CH_2CD_3$ ,  $-CHDCH_2D$ ,  $-CHDCHD_2$ ,  $-CHDCD_3$ ,  $-CD_2CH_2D$ ,  $-CD_2CHD_2$ ,  $-CD_2CD_3$ ,  $-CH_2OH$  или  $-CH_2CH_2OH$ ;

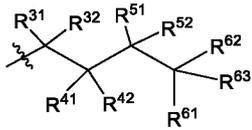
или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ - или  $C_6$ циклоалкил или двойную связь, где циклоалкил

необязательно дополнительно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, amino, циано или гидроксила.

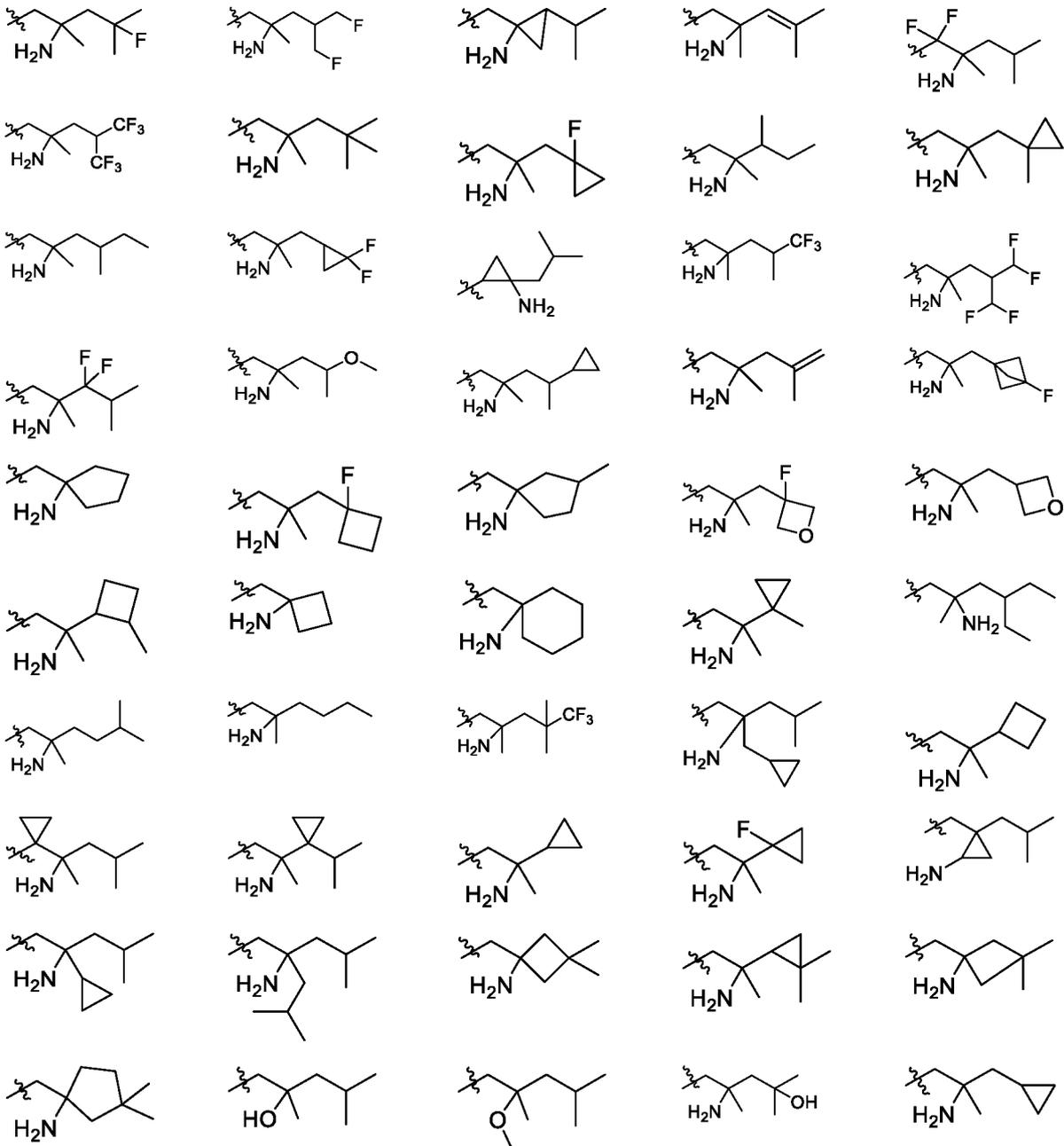
**[13]** В качестве восьмого технического решения настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу в соответствии с настоящим изобретением, где

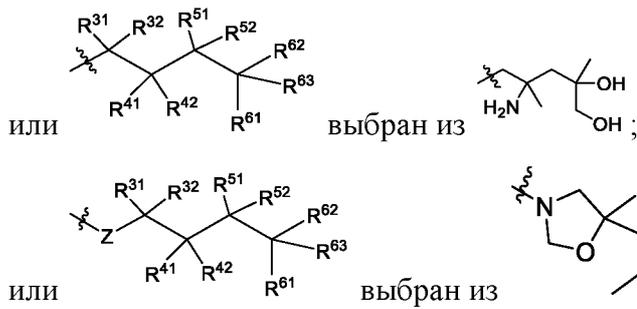
Z выбран из NR<sup>Z</sup> или O;

R<sup>Z</sup> выбран из H, дейтерия, метила, этила, н-пропила или изопропила;



выбран из следующих групп:





**[14]** Для соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением каждый из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  независимо выбран из N или  $CR^x$ ; в определенных вариантах осуществления  $X_1$  выбран из N, и каждый из  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  независимо выбран из N или  $CR^x$ ; в определенных вариантах осуществления  $X_1$  выбран из N, и каждый из  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  независимо выбран из  $CR^x$ ; в определенных вариантах осуществления  $X_1$  выбран из  $CR^x$ , и каждый из  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  независимо выбран из N или  $CR^x$ ; в определенных вариантах осуществления  $X_2$  выбран из N, и каждый из  $X_1$ ,  $X_3$  и  $X_4$  независимо выбран из N или  $CR^x$ ; в определенных вариантах осуществления  $X_3$  выбран из N, и каждый из  $X_1$ ,  $X_2$  и  $X_4$  независимо выбран из N или  $CR^x$ .

**[15]** Для соединения формулы (I) или (Ia) в соответствии с настоящим изобретением каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо выбран из N или  $CR^y$ ; в определенных вариантах осуществления  $Y_1$  выбран из N, и каждый из  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо выбран из N или  $CR^y$ ; в определенных вариантах осуществления  $Y_1$  выбран из N, и каждый из  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо выбран из  $CR^y$ ; в определенных вариантах осуществления  $Y_2$  выбран из N, и каждый из  $Y_1$  и  $Y_3$  независимо выбран из  $CR^y$ ; в определенных вариантах осуществления  $Y_3$  выбран из N, и каждый из  $Y_1$  и  $Y_2$  независимо выбран из  $CR^y$ .

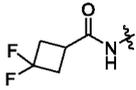
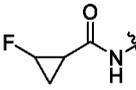
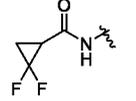
**[16]** Для соединения формулы (I), (Ia) или (II) в соответствии с настоящим изобретением Z выбран из  $NR^z$  или O; в определенных вариантах осуществления Z выбран из O; в определенных вариантах осуществления Z выбран из  $NR^z$ .

**[17]** Для соединения формулы (I), (Ia) или (II) в соответствии с настоящим изобретением  $R^z$  выбран из H, дейтерия, галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^z$  выбран из H, дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^z$  выбран из H, дейтерия, F, Cl,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^z$  выбран из H, дейтерия, F, Cl, метила, этила,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHFCH_2F$ ,  $-CHFCHF_2$ ,  $-CHFCHF_3$ ,  $-CF_2CH_2F$ ,  $-CF_2CHF_2$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$ ,  $-CD_3$ ,  $-CH_2CH_2D$ ,  $-CH_2CHD_2$ ,  $-CH_2CD_3$ ,  $-CHDCH_2D$ ,  $-CHDCHD_2$ ,  $-CHDCD_3$ ,  $-CD_2CH_2D$ ,  $-CD_2CHD_2$  или  $-CD_2CD_3$ .

**[18]** Для соединения формулы (I) или (Ia) в соответствии с настоящим изобретением каждый из  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, нитро, циано, гидроксила, сульфоила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксид $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{4-6}$ гетероциклоалкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, нитро, циано, гидроксила, сульфоила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси, гидроксид $C_{1-4}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила или 6-членного гетероциклоалкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, нитро, циано, гидроксила, сульфоила,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси, гидроксид $C_{1-2}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила или 6-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, и алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3  $R^A$ .

**[19]** Для соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, -COOH, циано, сульфоила, aminoцила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксид $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, -NHC(O) $C_{1-6}$ алкила, -NHC(O) $C_{3-6}$ циклоалкила, -NHC(O) $C_{4-6}$ гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC $C_{1-6}$ алкила или -NHC(O)OC $C_{1-6}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, -COOH, циано, сульфоила, aminoцила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси, гидроксид $C_{1-4}$ алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -NHC(O) $C_{1-4}$ алкила, -NHC(O) $C_{3-6}$ циклоалкила, -NHC(O) $C_{4-6}$ гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC $C_{1-4}$ алкила или -NHC(O)OC $C_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, -

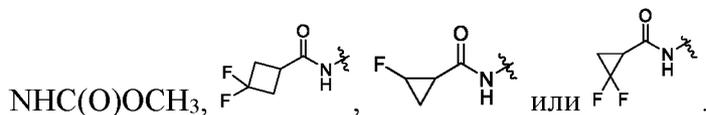
COOH, циано, сульфонил, аминоацил, C<sub>1-2</sub>алкила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкокси, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкокси, гидроксис<sub>1-2</sub>алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -NHC(O)C<sub>1-2</sub>алкила, -NHC(O)C<sub>3-4</sub>циклоалкила, -NHC(O)C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC<sub>1-2</sub>алкила или -NHC(O)OC<sub>1-2</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из H, дейтерия, циано, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, -NHC(O)C<sub>1-2</sub>алкила, -NHC(O)OC<sub>1-2</sub>алкила или -NHC(O)C<sub>3-4</sub>циклоалкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из циано, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, -NHC(O)C<sub>1-2</sub>алкила, -NHC(O)OC<sub>1-2</sub>алкила или -NHC(O)C<sub>3-4</sub>циклоалкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из циано, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>F, -CHFCHF<sub>2</sub>, -CHFCHF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -

NHC(O)OCH<sub>3</sub>, ,  или  ; в определенных вариантах

осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогена, амина, -COOH, циано, сульфонил, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси, гидроксис<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>4-6</sub>гетероциклоалкила, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>алкила или -NHC(O)OC<sub>1-6</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, амина, -COOH, циано, сульфонил, C<sub>1-4</sub>алкила, галогенC<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси, гидроксис<sub>1-4</sub>алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -NHC(O)C<sub>1-4</sub>алкила или -NHC(O)OC<sub>1-4</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, амина, -COOH, циано, сульфонил, C<sub>1-2</sub>алкила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкокси, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкокси, гидроксис<sub>1-2</sub>алкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -NHC(O)C<sub>1-2</sub>алкила или -NHC(O)OC<sub>1-2</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогенC<sub>1-2</sub>алкила или галогенC<sub>1-2</sub>алкокси; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбран из галогенC<sub>1-2</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и

$R^2$  независимо выбран из  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHFCHF}_2$ ,  $-\text{CHFCHF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$  или  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ , где гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3  $R^A$ .

**[20]** Для соединения (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением  $R^1$  выбран из сульфоила, аминоацила, галоген $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{4-6}$ гетероциклоалкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ алкила или  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из сульфоила, аминоацила, галоген $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{4-6}$ гетероциклоалкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ алкила или  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из сульфоила, аминоацила, галоген $\text{C}_{1-2}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-2}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{3-4}$ циклоалкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{4-5}$ гетероциклоалкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_{1-2}$ алкила или  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1-2}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из галоген $\text{C}_{1-2}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-2}$ алкила,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1-2}$ алкила или  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{3-4}$ циклоалкила; в определенных вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHFCHF}_2$ ,  $-\text{CHFCHF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ , -



**[21]** Для соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением  $R^2$  выбран из циано,  $\text{C}_{1-6}$ алкила, галоген $\text{C}_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген $\text{C}_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, гидроксиг $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из циано,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, галоген $\text{C}_{1-4}$ алкила или дейтерированного  $\text{C}_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из циано,  $\text{C}_{1-2}$ алкила, галоген $\text{C}_{1-2}$ алкила или дейтерированного  $\text{C}_{1-2}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из циано,  $\text{C}_{1-2}$ алкила или галоген $\text{C}_{1-2}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^2$  выбран из циано,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHFCHF}_2$ ,  $-\text{CHFCHF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$  или  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

**[22]** Для соединения формулы (I), (Ia) или (II) в соответствии с настоящим изобретением каждый из  $R^{31}$  и  $R^{32}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидроксид $C_{1-6}$ алкила; или  $R^{31}$  и  $R^{32}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{31}$  и  $R^{32}$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидроксид $C_{1-4}$ алкила, или  $R^{31}$  и  $R^{32}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{31}$  и  $R^{32}$  независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, гидроксид,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси или гидроксид $C_{1-2}$ алкила, или  $R^{31}$  и  $R^{32}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ , и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O.

**[23]** Для соединения формулы (I), (Ia) или (II) в соответствии с настоящим изобретением каждый из  $R^{41}$  и  $R^{42}$  независимо выбран из H, дейтерия, амина,  $C_{1-6}$ алкила, галогена, циано, гидроксид, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{4-6}$ гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидроксид $C_{1-6}$ алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{41}$  и  $R^{42}$  независимо выбран из H, дейтерия, амина,  $C_{1-4}$ алкила, галогена, циано, гидроксид, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидроксид $C_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^{41}$  выбран из H, дейтерия, амина,  $C_{1-4}$ алкила, галогена, циано, гидроксид, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$

4алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления R<sup>41</sup> выбран из H, дейтерия, amino, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкокси, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, -C<sub>1-2</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-2</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления R<sup>42</sup> выбран из H, гидроксила, amino, C<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила или C<sub>1-2</sub>алкокси; в определенных вариантах осуществления R<sup>42</sup> выбран из amino, и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O.

**[24]** Для соединения формулы (I), (Ia) или (II) в соответствии с настоящим изобретением R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> вместе образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O или S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> вместе образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O или S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>.

**[25]** Для соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>4-6</sub>гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, F, Cl, C<sub>1-4</sub>алкила, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, -C<sub>1-4</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного

циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила; или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, F, Cl, C<sub>1-4</sub>алкила, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкокси, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, -C<sub>1-2</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-2</sub>алкила, или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, F, Cl, C<sub>1-4</sub>алкила, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила, или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил.

**[26]** Для соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>4-6</sub>гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-6</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила, C<sub>1-4</sub>алкила, галогенC<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, -C<sub>1-4</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила, C<sub>1-2</sub>алкила, галогенC<sub>1-2</sub>алкила,

дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкокси, галогенC<sub>1-2</sub>алкокси, -C<sub>1-2</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, дейтерированного C<sub>1-2</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-2</sub>алкила; в определенных вариантах осуществления каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила, метила, этила, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>F, -CHFCHF<sub>2</sub>, -CHFCHF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub>, -CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -CH<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -CHDCH<sub>2</sub>D, -CHDCHD<sub>2</sub>, -CHDCD<sub>3</sub>, -CD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -CD<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, метокси, этокси, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCHFCH<sub>2</sub>F, -OCHFCHF<sub>2</sub>, -OCHFCHF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -метил-3-членного циклоалкила, -этил-3-членного циклоалкила, -метил-4-членного циклоалкила, -этил-4-членного циклоалкила, -метил-5-членного циклоалкила, -этил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, -OCHD<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>D, -OCD<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -OCH<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -OCHDCH<sub>2</sub>D, -OCHDCHD<sub>2</sub>, -OCHDCD<sub>3</sub>, -OCD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D, -OCD<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>, -OCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, где гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O.

**[27]** Для соединения формулы (I), (Ia), или (II) в соответствии с настоящим изобретением R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup> или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup> или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>, и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O.

**[28]** Для соединения (I), (Ia) или (II) в соответствии с настоящим изобретением R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup> или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>4-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>; в определенных вариантах осуществления R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup> или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный

циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ , и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O.

**[29]** Для соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением  $R^{51}$  и  $R^{61}$  или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^{51}$  и  $R^{61}$  или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ , и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O.

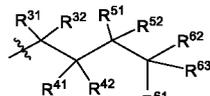
**[30]** Для соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>5-10</sub>кольцо с мостиковой связью или C<sub>5-11</sub>спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное кольцо с мостиковой связью, 6-членное кольцо с мостиковой связью, 7-членное кольцо с мостиковой связью, 8-членное кольцо с мостиковой связью, 5-членное спирокольцо, 6-членное спирокольцо, 7-членное спирокольцо, 8-членное спирокольцо, 9-членное спирокольцо, 10-членное спирокольцо или 11-членное спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ ; в определенных вариантах осуществления  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 7-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 8-членное насыщенное карбоциклическое кольцо с мостиковой связью, 3-членный карбоцикл-спиро-3-членный карбоциклил, 3-членный карбоцикл-спиро-4-членный карбоциклил, 3-членный карбоцикл-спиро-5-членный карбоциклил, 3-членный карбоцикл-спиро-6-членный карбоциклил, 4-членный карбоцикл-спиро-3-членный карбоциклил, 4-членный карбоцикл-спиро-4-членный карбоциклил, 4-членный карбоцикл-спиро-5-членный карбоциклил, 4-членный



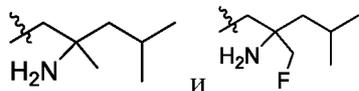
гетероцикл-спиро-3-членный гетероциклил, 6-членный гетероцикл-спиро-4-членный гетероциклил, 6-членный гетероцикл-спиро-5-членный гетероциклил или 6-членный гетероцикл-спиро-6-членный гетероциклил; карбоциклил и гетероциклил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями  $R^A$ , и гетероциклоалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O.

**[31]** Для соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) в соответствии с настоящим изобретением  $R^A$  выбран из дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидроксиг $C_{1-6}$ алкила, в определенных вариантах осуществления  $R^A$  выбран из дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидроксиг $C_{1-4}$ алкила; в определенных вариантах осуществления  $R^A$  выбран из дейтерия, F, Cl, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-2}$ алкила, галоген $C_{1-2}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{1-2}$ алкокси, галоген $C_{1-2}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-2}$ алкокси или гидроксиг $C_{1-2}$ алкила.

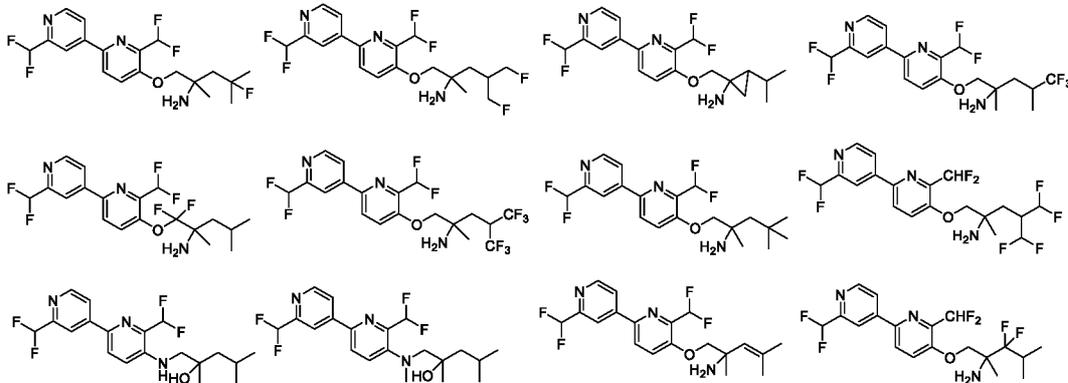
**[32]** Для соединения формулы (I), (Ia) или (II) в соответствии с настоящим изобретением,

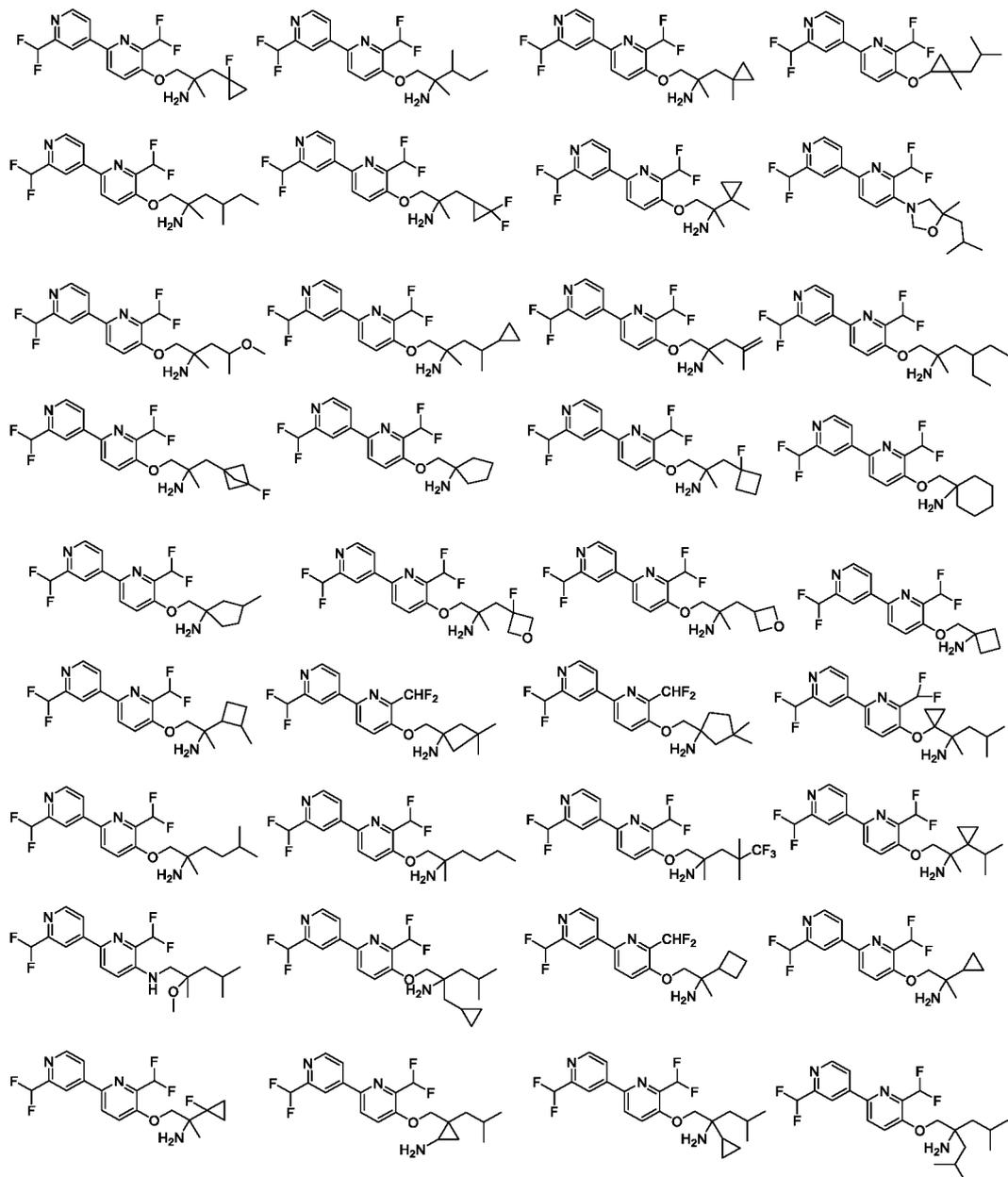


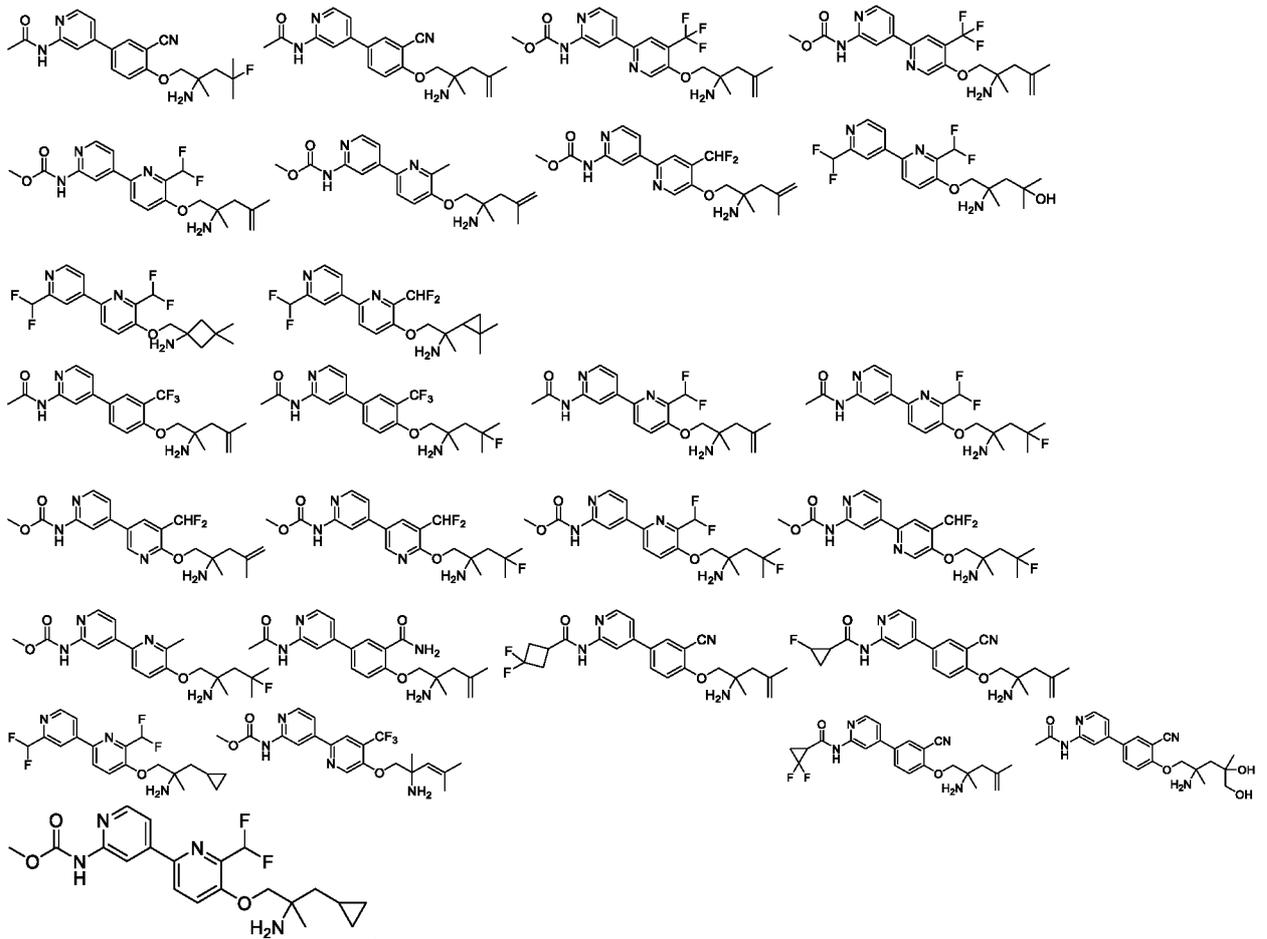
где Z выбран из O, не образует следующие структуры:



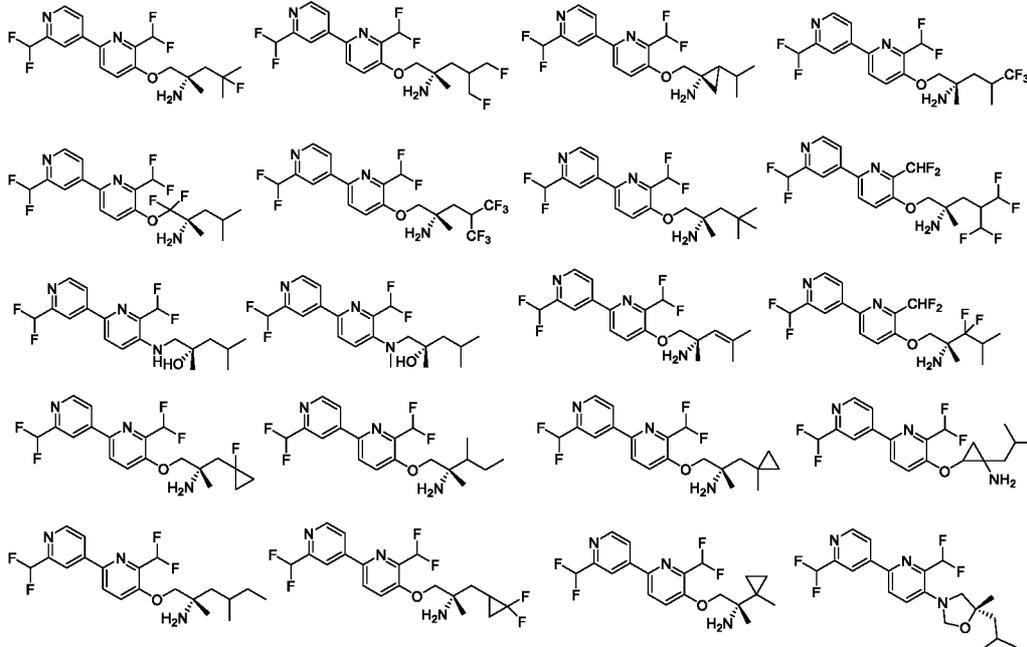
**[33]** В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соединение характеризуется структурой, выбранной из одного из следующего:

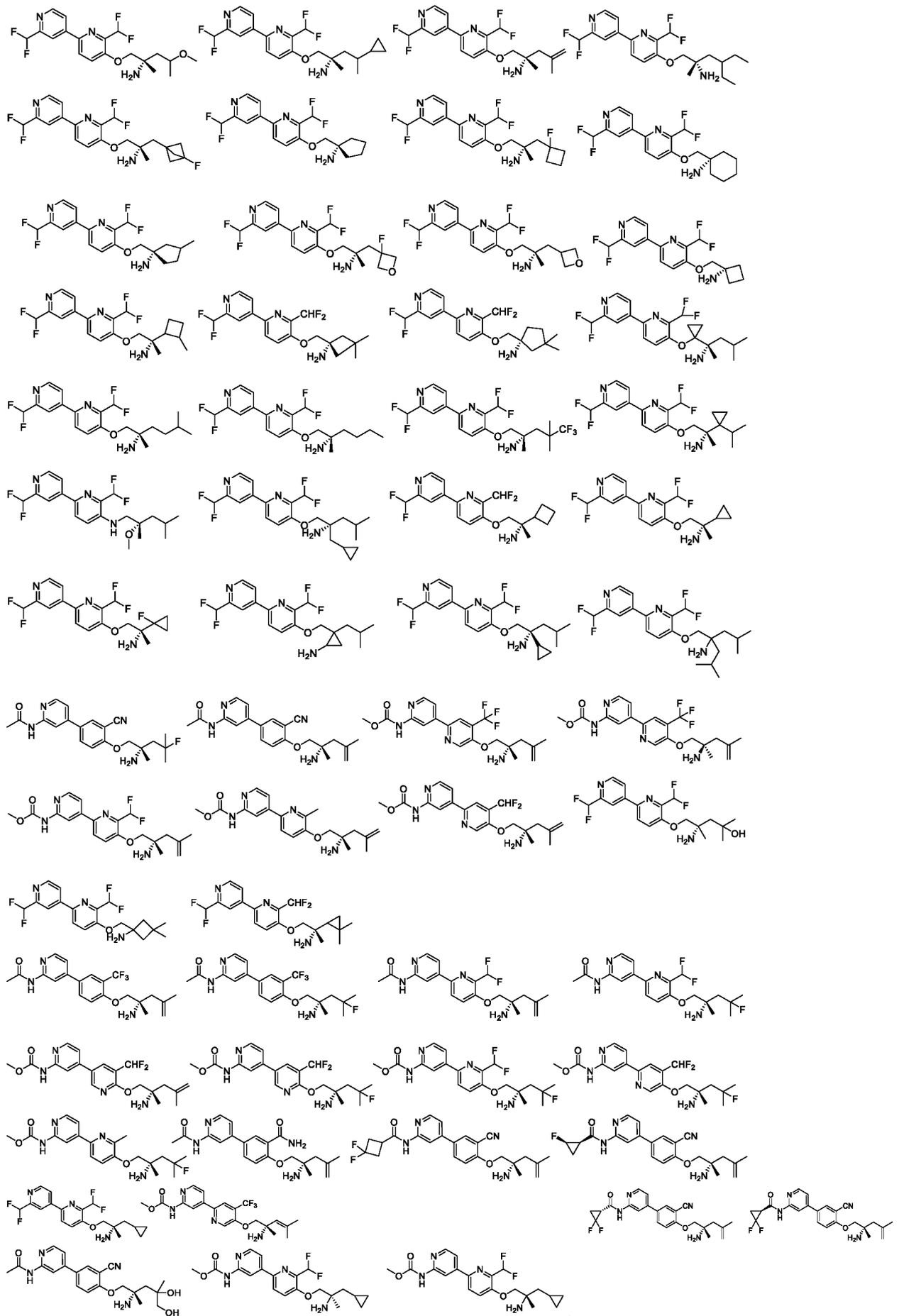






[34] Соединение характеризуется структурой, дополнительно выбранной из:





**[35]** В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл в соответствии с любым из технических решений, описанных выше, и фармацевтически приемлемые носитель и/или вспомогательное вещество.

**[36]** Дополнительно фармацевтическая композиция или фармацевтический препарат содержат 1-1500 мг соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с любым из предыдущих технических решений и фармацевтически приемлемые носитель и/или вспомогательное вещество.

**[37]** Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с любым из технических решений, описанных выше, или композиции в получении лекарственного средства для лечения ААК1-опосредованного заболевания, где ААК1-опосредованное заболевание представляет собой нейропатическую боль, такую как диабетическая нейропатическая боль или постгерпетическая невралгия.

**[38]** В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с любым из предыдущих технических решений и фармацевтически приемлемых носителя и/или вспомогательного вещества, где терапевтически эффективное количество составляет предпочтительно 1-1500 мг; заболевание предпочтительно представляет собой нейропатическую боль; и заболевание более предпочтительно представляет собой диабетическую нейропатическую боль или постгерпетическую невралгию.

**[39]** В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее в соответствии с настоящим изобретением предусматривает людей.

**[40]** Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" в соответствии с настоящей заявкой относится к достаточному количеству соединения, раскрытого в настоящей заявке, которое вводят для уменьшения интенсивности проявления, уменьшения до некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления результат представляет собой уменьшение и/или ремиссию признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение в биологической системе. Например, "эффективное количество" в отношении терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящей заявке, которое требуется для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Примеры терапевтически эффективного количества включают без ограничения 1-1500 мг, 1-1400 мг, 1-1300 мг, 1-1200 мг, 1-1000 мг, 1-900 мг, 1-800 мг, 1-700 мг, 1-600 мг, 1-500 мг, 1-400 мг, 1-300 мг, 1-250 мг, 1-200 мг, 1-150 мг, 1-125 мг, 1-100 мг, 1-80 мг, 1-60 мг, 1-50 мг, 1-40 мг, 1-25 мг, 1-20 мг, 5-1500 мг, 5-1000 мг, 5-900 мг, 5-800 мг, 5-700 мг, 5-600 мг, 5-500 мг, 5-400 мг, 5-300 мг, 5-250 мг, 5-200 мг, 5-150 мг, 5-125 мг, 5-100 мг, 5-90 мг, 5-70 мг, 5-80 мг, 5-60 мг, 5-50 мг, 5-40 мг, 5-30 мг, 5-25 мг, 5-20 мг, 10-1500 мг, 10-1000 мг, 10-900 мг, 10-800 мг, 10-700 мг, 10-600 мг, 10-500 мг, 10-450 мг, 10-400 мг, 10-300 мг, 10-250 мг, 10-200 мг, 10-150 мг, 10-125 мг, 10-100 мг, 10-90 мг, 10-80 мг, 10-70 мг, 10-60 мг, 10-50 мг, 10-40 мг, 10-30 мг, 10-20 мг; 20-1500 мг, 20-1000 мг, 20-900 мг, 20-800 мг, 20-700 мг, 20-600 мг, 20-500 мг, 20-400 мг, 20-350 мг, 20-300 мг, 20-250 мг, 20-200 мг, 20-150 мг, 20-125 мг, 20-100 мг, 20-90 мг, 20-80 мг, 20-70 мг, 20-60 мг, 20-50 мг, 20-40 мг, 20-30 мг; 50-1500 мг, 50-1000 мг, 50-900 мг, 50-800 мг, 50-700 мг, 50-600 мг, 50-500 мг, 50-400 мг, 50-300 мг, 50-250 мг, 50-200 мг, 50-150 мг, 50-125 мг, 50-100 мг; 100-1500 мг, 100-1000 мг, 100-900 мг, 100-800 мг, 100-700 мг, 100-600 мг, 100-500 мг, 100-400 мг, 100-300 мг, 100-250 мг или 100-200 мг.

**[41]** Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или фармацевтическому препарату, содержащим терапевтически эффективное количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением и носитель и/или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде стандартной формы препарата (количество активного лекарственного средства в стандартном препарате также называется "спецификация препарата"). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение,

сольват, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл в соответствии с настоящим изобретением в количестве, включающем без ограничения 1-1500 мг, 5-1000 мг, 10-800 мг, 20-600 мг, 25-500 мг, 40-200 мг, 50-100 мг, 1 мг, 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг и 1500 мг.

**[42]** В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемых носителя и/или вспомогательного вещества, где терапевтически эффективное количество составляет предпочтительно 1-1500 мг; заболевание предпочтительно представляет собой нейропатическую боль; и заболевание более предпочтительно представляет собой диабетическую нейропатическую боль или постгерпетическую невралгию.

**[43]** В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение субъекту лекарственного средства, т.е. соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением, и фармацевтически приемлемых носителя и/или вспомогательного вещества в суточной дозе, составляющей 1-1500 мг/сутки, где суточная доза может представлять собой однократную дозу или разделенные дозы; в некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 10-1500 мг/сутки, 20-1500 мг/сутки, 25-1500 мг/сутки, 50-1500 мг/сутки, 75-1500 мг/сутки, 100-1500 мг/сутки, 200-1500 мг/сутки, 10-1000 мг/сутки, 20-1000 мг/сутки, 25-1000 мг/сутки, 50-1000 мг/сутки, 75-1000 мг/сутки, 100-1000 мг/сутки, 200-1000 мг/сутки, 25-800 мг/сутки, 50-800 мг/сутки, 100-800 мг/сутки, 200-800 мг/сутки, 25-400 мг/сутки, 50-400 мг/сутки, 100-400 мг/сутки или 200-400 мг/сутки; в некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 1 мг/сутки, 5 мг/сутки, 10 мг/сутки, 20 мг/сутки, 25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 75 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 200 мг/сутки, 400 мг/сутки, 600 мг/сутки, 800 мг/сутки, 1000 мг/сутки, 1200 мг/сутки, 1400 мг/сутки или 1500 мг/сутки.

[44] Настоящее изобретение относится к набору, где набор может содержать композицию в форме с однократной дозой или множеством доз и содержит соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл в соответствии с настоящим изобретением, и количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением является идентичным количеству таковых в вышеуказанной фармацевтической композиции.

[45] В настоящем изобретении количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением в каждом случае рассчитывают в форме свободного основания.

[46] Термин "спецификация препарата" относится к весу активного лекарственного средства, содержащегося в каждом флаконе, таблетке или другой единице препарата.

#### **Путь синтеза**

[47] Специалист в данной области техники сможет получить соединения по настоящему изобретению посредством объединения документов WO 2017059085, WO 2017059080 и WO 2015153720 и известными способами органического синтеза, где исходные материалы, применяемые при этом, представляют собой коммерчески доступные химические вещества и (или) соединения, описанные в химических документах. "Коммерчески доступные химические вещества" получают из обычных коммерческих источников, и поставщики включают: Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Demo Co., Ltd., Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., PharmaBlock Sciences (Нанкин), Inc., WuXi Apptec Co., Ltd., J&K Scientific Co., Ltd. и т. д.

[48] Ссылки и монографии в уровне техники подробно представляют синтез реагирующих веществ, которые могут применяться для приготовления соединений, описанных в данном документе, или представляют статьи, описывающие способ получения для справки. Ссылки и монографии включают: "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Academic Press, Нью-Йорк, 1983; Н. О. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Менло-Парк, Калифорния, 1972; Т. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, Нью-Йорк, 1992; Fuhrhop, J. и Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", второе исправленное и расширенное издание (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-

527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

**[49]** Конкретные и подобные реагирующие вещества могут быть выборочно идентифицированы с помощью индексов известных химических веществ, полученных Chemical Abstracts Service Американского химического общества, при этом индексы являются доступными в большинстве общественных библиотек или университетских библиотек, а также онлайн. Химические вещества, которые являются известными, но недоступными коммерчески в каталоге, необязательно получают на специальных установках химического синтеза, где множество установок, производящих стандартные химические вещества (например, перечисленные выше), предоставляют услуги синтеза на заказ. Справочным документом по получению и выбору фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данном документе, является P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

### **Термины**

**[50]** Если не указано иное, термины по настоящему изобретению имеют следующие значения.

**[51]** Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота и галогена, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы и необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, где изотопы углерода включают  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (дейтерий, также известный как тяжелый водород) и тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород); изотопы кислорода включают  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; изотопы серы включают  $^{32}\text{S}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$  и  $^{36}\text{S}$ ; изотопы азота включают  $^{14}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ ; изотоп фтора включает  $^{19}\text{F}$ ; изотопы хлора включают  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{37}\text{Cl}$ ; и изотопы брома включают  $^{79}\text{Br}$  и  $^{81}\text{Br}$ .

**[52]** Выражение "группа  $C_{x-y}$ " относится к группе, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода, например, " $C_{1-6}$ алкил" относится к алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода.

**[53]** Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br), йоду (I) или их изотопам.

**[54]** Термин "галоген" или "замещенный галогеном" означает, что атомы водорода замещены одной или несколькими группами, выбранными из F, Cl, Br, I или их изотопов, где максимальное число заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме количества атомов водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без конкретного ограничения количество заместителей, представляющих собой атом галогена, представляет собой любое целое число от 1 до максимального, предпочтительно 1-5 атомов галогена, 1-3 атома галогена, 1-2 атома галогена и 1 атом галогена; и если количество заместителей, представляющих собой атом галогена, больше 1, то замещаемая группа может быть замещена тем же или другим атомом галогена.

**[55]** Термин "галоген $C_{1-6}$ алкил" относится к алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода, в которой один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами галогена (например, фтором, хлором, бромом и йодом), где максимальное число заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме количества атомов водорода, которые могут быть замещены в алкильной группе. Без конкретного ограничения количество заместителей, представляющих собой атом галогена, представляет собой любое целое число от 1 до максимального, предпочтительно 1-5 атомов галогена, 1-3 атома галогена, 1-2 атома галогена или 1 атом галогена; и если количество заместителей, представляющих собой атом галогена, больше 1, то замещаемая группа может быть замещена тем же или другим атомом галогена. Примеры включают без ограничения  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CCl_2$ ,  $CF_3$  и т. д.

**[56]** Термин "дейтерий" относится к изотопу водорода (H) дейтерию.

**[57]** Термин "дейтерированный" или "дейтерированное соединение" относится к случаю, когда атом водорода в группе, такой как алкильная, циклоалкильная, алкиленовая, арильная, гетероарильная, меркапто-, гетероциклоалкильная, алкенильная и алкинильная, замещен по меньшей мере одним атомом дейтерия, где максимальное число заместителей, представляющих собой атом дейтерия, равняется сумме количества атомов водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без конкретного ограничения количество заместителей, представляющих собой атом дейтерия, представляет собой любое целое число от 1 до максимального, предпочтительно 1-20 атомов дейтерия, 1-10 атомов дейтерия, 1-6 атомов дейтерия, 1-3 атома дейтерия, 1-2 атома дейтерия или 1 атом дейтерия.

**[58]** Термин "алкил" относится к прямой или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе. Если не указано иное, алкил относится к алкильной группе, содержащей 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкильной группе, содержащей 1-8 атомов углерода, более предпочтительно алкильной группе, содержащей 1-6 атомов углерода, еще более предпочтительно алкильной группе, содержащей 1-4 атома углерода, и еще более предпочтительно алкильной группе, содержащей 1-2 атома углерода. Неограничивающие примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, небутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и т. д. Алкил может быть дополнительно замещен любым заместителем.

**[59]** Термин "гидроксиалкил" относится к алкилу, замещенному гидроксилом, где алкил является таким, как определено выше.

**[60]** Термин "алкенил" относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь ( $C=C$ ), и основная цепь содержит 2-18 (например, 2-8, дополнительно, например, 2-6, а также дополнительно, например, 2-4) атомов углерода, если не указано иное. Примеры алкенила включают без ограничения винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д.; и алкенил может быть необязательно дополнительно замещен любой группой.

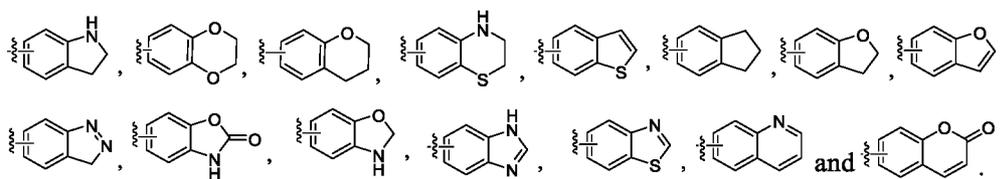
**[61]** Термин "алкинил" относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь ( $C\equiv C$ ). Основная цепь содержит 2-18 (например, 2-8, дополнительно, например, 2-6, а также дополнительно, например, 2-4) атомов углерода. Этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, 4-пентинил, 3-пентинил, 1-метил-2-бутинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 3-октинил, 3-нонинил, 4-децинил и т. д. Алкинил может быть необязательно дополнительно замещен любым заместителем.

**[62]** Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкилу. Без конкретного ограничения алкокси или алкилокси представляет собой -О- $C_{1-8}$ алкил, предпочтительно -О- $C_{1-6}$ алкил, более предпочтительно -О- $C_{1-4}$ алкил и еще более предпочтительно -О- $C_{1-2}$ алкил. Неограничивающие примеры алкокси или алкилокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-



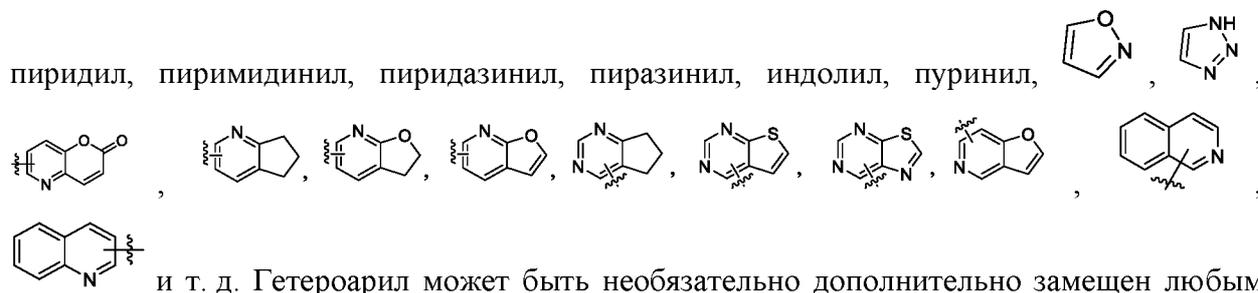
**[65]** Термин "гетероциклоалкил" относится к замещенному или незамещенному, насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом. Если не указано иное, гетероциклоалкил представляет собой 3-20-членное кольцо. Если гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой 3-15-членное, предпочтительно 3-10-членное, также предпочтительно 3-8-членное и еще более предпочтительно 3-6-членное кольцо; и если гетероциклоалкил представляет собой бициклический или полициклический гетероциклоалкил, гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой 4-12-членное, предпочтительно 4-11-членное, также предпочтительно 5-11-членное, более предпочтительно 6-11-членное и еще более предпочтительно 6-10-членное кольцо. Гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, где бициклическое или полициклическое кольцо может представлять собой кольцо с мостиковой связью, конденсированное кольцо и спирокольцо, в котором гетероатомы выбраны из гетероатомов N, S, O, P и Si и их степеней окисления. Если гетероциклоалкил представляет собой бициклическое или полициклическое кольцо, по меньшей мере одно кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, и гетероциклоалкил может представлять собой бициклическое или полициклическое кольцо, образованное кольцом, содержащим гетероатом(ы), и кольцом, не содержащим гетероатома. Если гетероциклоалкил присоединен к другим группам, точка присоединения может находиться при гетероатоме или при атоме углерода. Неограничивающие примеры гетероциклоалкила включают азетидинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидил, тетрагидропиранил, оксетанил, пиранил, азациклопентенил, азациклогексенил, оксациклопентенил, оксациклогексенил и т. д.

**[66]** Термин "арил" относится к замещенному или незамещенному ароматическому 5-15-членному карбоциклу и включает моноциклический арил и конденсированный арил. Арил предпочтительно представляет собой 5-10-членное ароматическое кольцо и еще более предпочтительно 5-8-членное ароматическое кольцо. Арильное кольцо может быть конденсировано с кольцом, отличным от арильного (таким как гетероарильное, гетероциклоалкильное или циклоалкильное кольцо), где арильное кольцо представляет собой место присоединения, и его неограничивающие примеры включают фенил, нафтил, антрил, фенантрил,



Арил может быть необязательно дополнительно замещен любым заместителем.

**[67]** Термин "гетероарильное кольцо" или "гетероарил" относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом или группу, выбранную из гетероатомов N, S, O, P и Si и их степеней окисления. Гетероарильное кольцо или гетероарил может представлять собой моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, где бициклическое или полициклическое кольцо может представлять собой кольцо с мостиковой связью, конденсированное кольцо и спирокольцо. Бициклическое или полициклическое гетероарильное кольцо или гетероарил могут быть образованы путем слияния гетероарила с кольцом, отличным от гетероарильного, таким как циклоалкильное, гетероциклоалкильное и арильное, или гетероарила с гетероарилом, где гетероарильное кольцо представляет собой место соединения. Неограничивающие примеры гетероарильного кольца или гетероарила включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил,

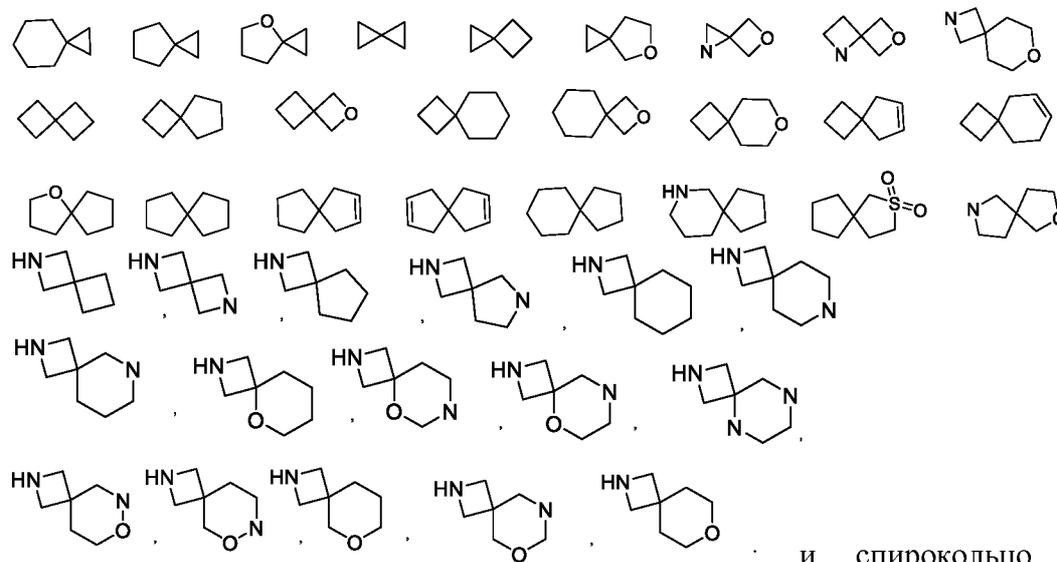


и т. д. Гетероарил может быть необязательно дополнительно замещен любым заместителем.

**[68]** Термин "карбоксил" относится к  $-C(=O)-OH$ .

**[69]** Термин "спирокольцо" относится к 5-20-членной полициклической группе, содержащей один общий атом углерода (называемый спироатомом) между замещенными или незамещенными кольцами, которые могут содержать 0-5 двойных связей и могут содержать 0-5 гетероатомов или групп, выбранных из N, O, S, P, Si и их степеней окисления. Spiroкольцо предпочтительно является 6-14-членным, более предпочтительно 6-12-членным и более предпочтительно 6-10-членным. Spiroкольцо может быть образовано между циклоалкилом и гетероциклоалкилом. Spiroкольцо предпочтительно представляет собой спирокольцо, образованное трехчленным кольцом и трехчленным кольцом, трехчленным кольцом и четырехчленным кольцом, трехчленным кольцом и пятичленным кольцом, трехчленным кольцом и шестичленным кольцом, четырехчленным кольцом и четырехчленным кольцом, четырехчленным кольцом и пятичленным кольцом,

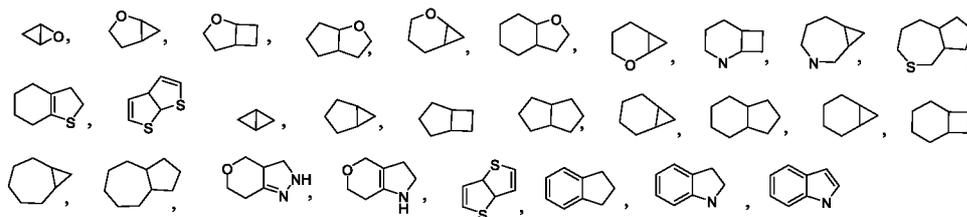
четырёхчленным кольцом и шестичленным кольцом, пятичленным кольцом и пятичленным кольцом или пятичленным кольцом и шестичленным кольцом; неограничивающие примеры спирокольца включают



; и спирокольцо может быть необязательно дополнительно замещено любым заместителем.

**[70]** Термин "конденсированное кольцо" относится к полициклической группе, в которой кольца содержат два смежных атома, где одно или несколько колец могут содержать 0 или несколько двойных связей и могут быть замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать 0-5 гетероатомов, выбранных из N, S, O, P, Si и их степеней окисления. Конденсированное кольцо предпочтительно является 5-20-членным, более предпочтительно 5-14-членным, более предпочтительно 5-12-членным и еще более предпочтительно 5-10-членным. Предпочтительно конденсированное кольцо может быть представлено в форме трехчленного кольца, конденсированного с четырехчленным кольцом (с указанием конденсированного кольца, образованного трехчленным кольцом и четырехчленным кольцом, и либо трехчленное кольцо, либо четырехчленное кольцо может использоваться в качестве основного кольца в соответствии с номенклатурой IUPC; аналогично далее в данном документе), трехчленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, трехчленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с четырехчленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом, пятичленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, пятичленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом и шестичленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом; и неограничивающие примеры включают пурин, хинолин, изохинолин, бензопиран,

бензофуран,

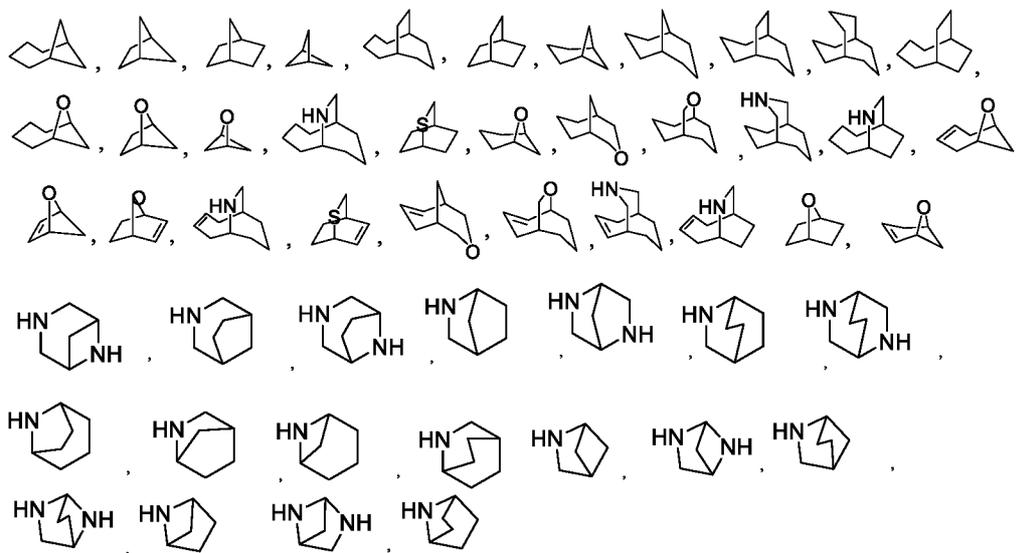


бензотиофен,

. Конденсированное

кольцо может быть необязательно дополнительно замещено любым заместителем.

[71] Термин "кольцо с мостиковой связью" относится к кольцевой системе, в которой два кольца содержат два несмежных атома, которые могут содержать 0 или несколько двойных связей и могут быть замещенными или незамещенными, где одно или несколько колец могут содержать 0-5 гетероатомов, выбранных из N, S, O, P, Si и их степени окисления. Атомы кольца предусматривают 5-20 атомов, предпочтительно 5-14 атомов, более предпочтительно 5-12 атомов и еще более предпочтительно 5-10 атомов; и неограничивающие примеры включают адамантан,



[72] Гетероатом в соответствии с настоящим изобретением может быть выбран из атомов N, O, S, Si, P и их степеней окисления.

[73] Термины "необязательный" или "необязательно" относятся к тому, что события или обстоятельства, описанные далее, могут произойти, но это не обязательно, и описание включает случаи, в которых события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, "алкил, необязательно замещенный F" относится к тому, что алкил может быть замещенным F, но не обязательно, и описание включает случай, в котором алкил замещен F, и случай, в котором алкил не замещен F.

[74] Если не указано иное, замещение заместителем, описанным в данном документе, относится к замещению в положении, допустимом химической теорией, и количество заместителей соответствует правилам химического связывания.

[75] Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая сохраняет биологическую эффективность и характеристики свободной кислоты или свободного основания и получена путем осуществления реакции между свободной кислотой и нетоксичным неорганическим основанием или органическим основанием, или осуществления реакции между свободным основанием и нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой.

[76] Термин "фармацевтическая композиция" означает смесь одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, или их стереоизомеров, сольватов, фармацевтически приемлемых солей, сокристаллов или дейтерированных соединений и других компонентов, содержащих физиологически/фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества.

[77] Термин "носитель" означает: систему, которая не вызывает значительного раздражения в организме и не нарушает биологическую активность и характеристики вводимого соединения, и может изменить способ поступления лекарственного средства в организм человека и распределение лекарственного средства в организме, контролировать скорость высвобождения лекарственного средства и доставку лекарственного средства в органы-мишени. Неограничивающие примеры носителя включают микрокапсулу, микросферу, наночастицу, липосому и т. д.

[78] Термин "вспомогательное вещество" относится к веществу, которое не является терапевтическим средством *per se*, но применяется в качестве разбавителя, вспомогательного средства, связывающего средства и/или среды-носителя для добавления в фармацевтическую композицию и, тем самым, улучшает ее свойства при использовании или хранении или обеспечивает образование соединения или фармацевтической композиции в стандартной дозированной форме для введения, или способствует таковому. Как известно специалистам в данной области техники, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может выполнять различные функции и может быть описано как смачивающее средство, буфер, суспендирующее вещество, смазывающее вещество, эмульгатор, средство для улучшения распадаемости, абсорбент, консервант, поверхностно-активное вещество, красящее вещество, ароматизатор и подсластитель. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают без ограничения: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмал, такой как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и кроскармеллоза (такая как кроскармеллоза натрия); (4) порошок трагаканта;

(5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао или воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) диолы, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферы, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этанол; (20) рН-буфер; (21) сложный полиэфир, поликарбонат и/или полиангидрид и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в получении фармацевтических препаратов.

**[79]** Термин "стереоизомер" относится к изомеру, полученному в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе к цис-транс-изомерам, энантиомерам и конформационным изомерам.

**[80]** Термин "сольват" относится к веществу, образованному соединением по настоящему изобретению или его солью и стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя, связанными межмолекулярными нековалентными силами. Если растворителем является вода, то сольват представляет собой гидрат.

**[81]** Термин "сокристалл" относится к кристаллу, образованному путем комбинирования активного фармацевтического ингредиента (API) и средства для образования сокристалла (CCF) под действием водородных связей или других нековалентных связей. Как API, так и CCF в чистом состоянии представляют собой твердое вещество при комнатной температуре, причем между различными компонентами существует постоянное стехиометрическое соотношение. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, который включает как двухкомпонентный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многоэлементный сокристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

#### Краткое описание графических материалов

**[82]** На фигуре 1 показана кривая зависимости МРТ от времени в эксперименте с использованием SNL-индуцированной мышечной модели нейропатической боли.

#### Подробное описание вариантов осуществления

**[83]** Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно ниже вместе с графическими материалами и примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

[84] Содержание настоящего изобретения подробно описано с помощью следующих примеров. Если в примерах не указаны конкретные условия, то в экспериментальном способе применяются обычные условия. Перечисленные примеры предназначены для лучшей иллюстрации содержания настоящего изобретения, но их не следует рассматривать как ограничивающие содержание настоящего изобретения. В соответствии с вышеуказанным содержанием настоящего изобретения специалисты в данной области техники могут вносить несущественные модификации и доработки в варианты осуществления, которые также входят в объем защиты настоящего изобретения.

#### **Способ исследования**

[85] Структуры соединений определены посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или (и) масс-спектрометрии (MS). Сдвиг согласно ЯМР ( $\delta$ ) представлен в единицах 10<sup>-6</sup> (ppm). Данные ЯМР измерены с помощью (Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300) прибора для ЯМР, и растворитель для определения представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d<sub>6</sub>), дейтерированный хлороформ (CDCl<sub>3</sub>), дейтерированный метанол (CD<sub>3</sub>OD), и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS);

данные MS определены с помощью Agilent 6120B (ESI) и Agilent 6120B (APCI);

данные HPLC определены с помощью Agilent 1260DAD для жидкостной хроматографии высокого давления (Zorbax SB-C18 100 × 4,6 мм, 3,5 мкм);

пластины со слоем силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 применяют в качестве пластин с силикагелем для тонкослойной хроматографии, и пластины со слоем силикагеля для тонкослойной хроматографии (TLC) соответствуют параметрам 0,15-0,20 мм, и параметры при разделении и очистке продукта посредством тонкослойной хроматографии составляют от 0,4 мм до 0,5 мм.

и для колоночной хроматографии силикагель Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель 200-300 меш, обычно применяют в качестве носителя.

Описание аббревиатур:

THF: тетрагидрофуран;

CbzCl: бензилхлорформиат;

NaOH: гидроксид натрия;

КОAc: ацетат калия;

DAST: трифторид диэтиламиносеры;

Xrphos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил;

Xrphos PdG2: хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)

**Промежуточное соединение 1: 6-бром-2-(дифторметил)-3-фторпиридин (промежуточное соединение 1)**



**Стадия 1: 6-бром-2-(дифторметил)-3-фторпиридин (промежуточное соединение 1)**

**[86]** Исходный материал **1A** (10 г, 49 ммоль) растворяли в 200 мл дихлорметана и смесь охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Добавляли DAST (11,7 мл, 88 ммоль) и полученную в результате смесь медленно нагревали до комнатной температуры и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, реакцию гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученную в результате реакцию смесь экстрагировали с помощью этилацетата и органическую фазу подвергали ротационному выпариванию. Затем остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1) с получением целевого соединения, представляющего собой **промежуточное соединение 1** (9,8 г, 89%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 6,85 – 6,56 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 2: (2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бороновая кислота (промежуточное соединение 2)**

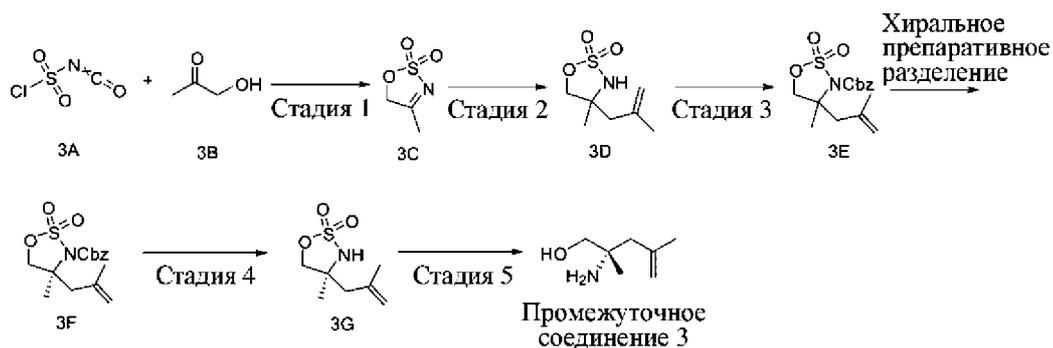


**Стадия 1: (2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бороновая кислота (промежуточное соединение 2)**

**[87]** Соединение **2A** (5 г, 24 ммоль), Xphos PdG2 (189 мг, 0,24 ммоль, CAS: 1310584-14-5), Xphos (229 мг, 0,48 ммоль, CAS 564483-18-7), бис(пинаколато)дибор (9,14 г, 36 ммоль) и KOAc (7,07 г, 72 ммоль) добавляли в колбу. После осуществления процедуры замещения атмосферы азотом добавляли 200 мл этанола и смесь нагревали до  $80^{\circ}\text{C}$  и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, добавляли воду для гашения реакции. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением этанола, а затем экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую фазу подвергали ротационному выпариванию с получением **промежуточного соединения 2** (5,1 г).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 174,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 3: (S)-2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ол**



Стадия 1: 4-метил-5H-1,2,3-оксатиазол-2,2-диоксид (**3C**)

**[88]** В атмосфере азота хлорсульфонилизотиоцианат (62 мл) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу, затем добавляли 200 мл дихлорметана и систему охлаждали до 0°C. 27 мл муравьиной кислоты растворяли в 50 мл дихлорметана. Смесь медленно добавляли в систему, при этом контролируя температуру, чтобы ее значение составляло 0°C. По прошествии 30 минут смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Гидроксиацетон (36,3 мл) и пиридин (58 мл) растворяли в 1000 мл дихлорметана. При 0°C смесь медленно добавляли по каплям в систему. После завершения добавления систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением органического растворителя и остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (элюент: дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения **3C** (36 г, 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,06 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Стадия 2: 4-метил-4-(2-метилаллил)-1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксид (**3D**)

**[89]** В атмосфере азота соединение **3C** (36 г, 267 ммоль) растворяли в 800 мл метил-трет-бутилового эфира. Систему охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли раствор 2-метилаллилмагния хлорида в тетрагидрофуране (0,55 л, 0,5 М). После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата, а затем подвергали ротационному выпариванию. Остаток очищали с использованием колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения **3D** (43 г, 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,06 – 5,01 (m, 1H), 4,85 – 4,83 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Стадия 3: бензил-4-метил-4-(2-метилаллил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (**3E**)

[90] В атмосфере азота соединение **3D** (1,91 г, 10 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана. Добавляли раствор 1 М трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (15 мл), а затем CbzCl (2,1 мл, 15 ммоль). После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением тетрагидрофурана, экстрагировали с помощью этилацетата, а затем подвергали ротационному выпариванию. Затем остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **3E** (2,6 г, 80%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 343,0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

120 г соединения **3E** подвергали хиральному препаративному разделению с получением целевого соединения **3F** (55 г).

[91] Способ получения: прибор: Waters SFC 150 Mgm, колонка: DAICEL CHIRALPAK OJ (250 мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А предусматривает CO<sub>2</sub>, и В предусматривает MeOH (основание); градиент: 10% В; скорость потока: 130 мл/мин, обратное давление: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; время цикла: 4,5 мин; получение образца: концентрация образца: 157,5 мг/мл, раствор этанола; ввод образца: 0,8 мл/ввод. После разделения фракции высушивали на роторном испарителе при температуре бани, составляющей 40°C, с получением соединения **3F** (время удерживания: 0,680 минуты).

Стадия 4: (S)-4-метил-4-(2-метилаллил)-1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксид (**3G**)

[92] Соединение **3F** (5 г, 15,4 ммоль) растворяли в 500 мл метанола и добавляли 50 мг катализатора, представляющего собой 10% палладий на угле. Смесь подвергали замене атмосферы водородом. После затухания флуоресценции, контролируемой посредством TLC, систему фильтровали посредством отсасывания с удалением из системы палладия на угле. Полученный в результате фильтрат подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения **3G** (неочищенное), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

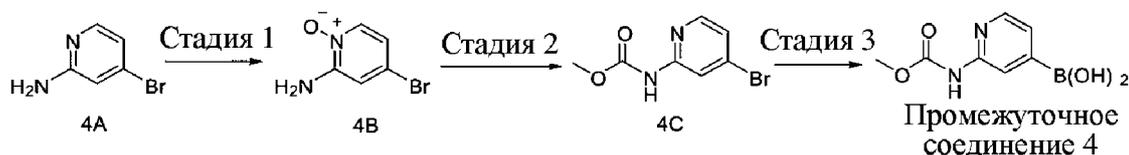
Стадия 5: (S)-2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ол (промежуточное соединение **3**)

[93] Соединение **3G** растворяли в 150 мл тетрагидрофурана. При 0°C добавляли порциями алюмогидрид лития (1,8 г, 47,4 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (1,8 мл), 10% водный раствор гидроксида натрия (3,6 мл) и воду (5,4 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали посредством отсасывания с удалением твердого вещества. Полученный в результате фильтрат подвергали

ротационному выпариванию с получением **промежуточного соединения 3** (неочищенный продукт), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 130,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 4: (2-((метоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)бороновая кислота (промежуточное соединение 4)**



Стадия 1: 2-амино-4-бромпиридин-1-оксид (**4В**)

**[94]** Соединение **4А** (10 г, 57,8 ммоль) растворяли в 200 мл ацетона. При комнатной температуре м-хлорпероксибензойную кислоту (11 г, 63,6 ммоль) растворяли в 200 мл ацетона, а затем осуществляли добавление полученной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин с получением большого количества твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрования с отсасыванием, промывали с помощью ацетона и высушивали с получением соединения **4В** (неочищенный продукт, 10,7 г, 98%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 189,0 и 191,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: метил(4-бромпиридин-2-ил)карбамат (**4С**)

**[95]** Соединение **4В** (неочищенное, 10,7 г) растворяли в триметилортоформате (200 мл) и добавляли 1,25 мл диэтилового эфира трифторида бора. Систему нагревали до 105°C и подвергали реакции в течение ночи. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением органической фазы, а затем разделяли посредством колоночной хроматографии с получением соединения **4С** (9,1 г, 69%).

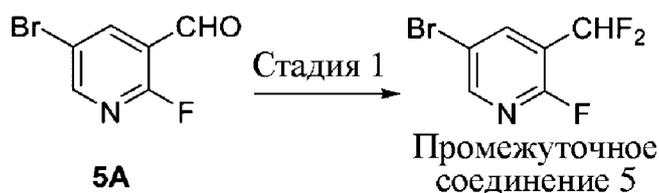
LC-MS (ESI): масса/заряд = 231,0 и 233,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: (2-((метоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)бороновая кислота (**промежуточное соединение 4**)

**[96]** Соединение **4С** (3,5 г, 15,1 ммоль), Xphos PdG2 (600 мг, 0,76 ммоль, CAS: 1310584-14-5), Xphos (700 мг, 1,47 ммоль, CAS 564483-18-7), ацетат калия (4,5 г, 45,8 ммоль) и бис(пинаколато)дифтор (6 г, 23,6 ммоль) растворяли в 250 мл этанола в круглодонной колбе. Систему подвергали процедуре замещения атмосферы азотом, нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение ночи. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением этанола, а затем экстрагировали с помощью этилацетата с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой **промежуточное соединение 4** (4 г).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 197,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 5: 5-бром-3-(дифторметил)-2-фторпиридин**

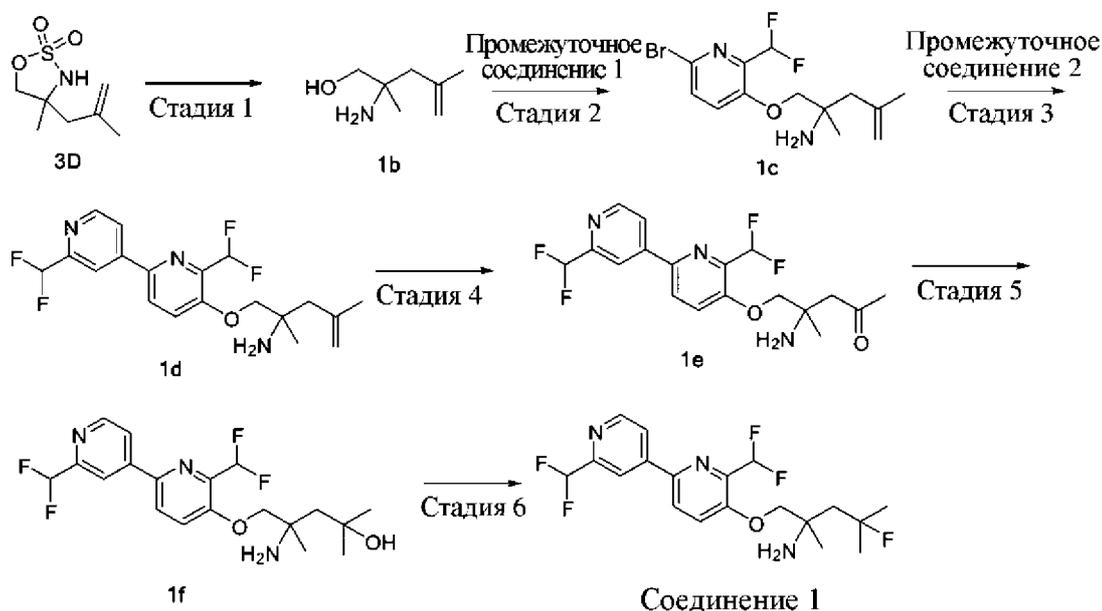


Стадия 1: 5-бром-3-(дифторметил)-2-фторпиридин (**промежуточное соединение 5**) [97] Исходный материал **5A** (5,00 г, 24,51 ммоль) растворяли в 100 мл дихлорметана и смесь охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Добавляли DAST (6,5 мл, 49,02 ммоль) и полученную в результате смесь медленно нагревали до комнатной температуры и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, реакцию гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и осуществляли экстрагирование с помощью дихлорметана. Органическую фазу подвергали ротационному выпариванию и остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1) с получением **промежуточного соединения 5** (5,00 г, 90,27%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 6,95 – 6,67 (m, 1H).

### Пример 1

1-((2',5-бис(Дифторметил)-[3,4'-бипиридин]-6-ил)окси)-4-фтор-2,4-диметилпентан-2-амин (**соединение 1**)



Стадия 1: 2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ол (**1b**)

[98] Соединение **3D** (8 г, 42 ммоль) растворяли в 500 мл тетрагидрофурана. Систему охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляли алюмогидрид лития (3,99 г, 105 ммоль). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали осуществление реакции в течение 6 ч. Последовательно добавляли воду (4 мл), 8 М водный раствор NaOH и воду (12 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали посредством

отсасывания с удалением твердого вещества и полученный в результате фильтрат подвергали ротационному выпариванию с получением целевого соединения **1b** (неочищенный продукт, 9 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 130,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 1-((6-бром-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)-2,4-диметилпент-4-ен-2-амин (**1c**)

[99] Неочищенный продукт **1b** (2 г) добавляли в раствор трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (27 мл). При комнатной температуре смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли **промежуточное соединение 1** (4 г, 18 ммоль). Полученную смесь подвергали процедуре замещения атмосферы азотом, затем нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение ночи. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением органической фазы и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением целевого соединения **1c** (1,1 г, 35%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 335,1 и 337,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: 1-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпент-4-ен-2-амин (**1d**)

[100] **Промежуточное соединение 2** (1,1 г, 3,3 ммоль), соединение **1c** (880 мг, 5 ммоль), фосфат калия (9,2 г, 43 ммоль), Xphos PdG2 (500 мг, 0,63 ммоль, CAS: 1310584-14-5) и Xphos (650 мг, 1,36 ммоль, CAS 564483-18-7) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 30 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, систему фильтровали посредством отсасывания с удалением твердого вещества, которое затем промывали с помощью метанола. Фильтрат собирали и подвергали ротационному выпариванию, а остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **1d** (360 мг, 29%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 384,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,80 – 8,76 (m, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,42 – 6,88 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Стадия 4: 4-амино-5-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-4-метилпентан-2-он (**1e**)

**[101]** Соединение **1d** (360 мг, 0,94 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана. Смесь охлаждали до  $-60^{\circ}\text{C}$  и осуществляли введение озона. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, добавляли 1 г трифенилфосфина и систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу подвергали ротационному выпариванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **1e** (300 мг, 83%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 386,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5: 4-амино-5-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпентан-2-ол (**1f**)

**[102]** В атмосфере азота соединение **1e** (300 мг, 0,78 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана и систему охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляли раствор бромид метилмагния в THF (1 мл, 3 М) и смесь медленно нагревали до комнатной температуры. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и осуществляли экстрагирование с помощью дихлорметана. Органическую фазу подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения **1f** (240 мг, 0,6 ммоль), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 402,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 6: 1-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-4-фтор-2,4-диметилпентан-2-амин (**соединение 1**)

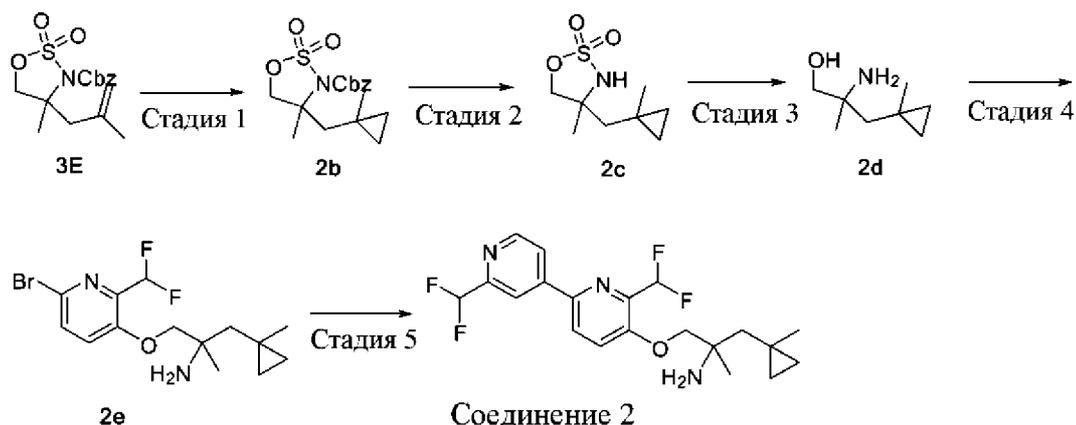
**[103]** В атмосфере азота соединение **1f** (240 мг, 0,6 ммоль) растворяли в 15 мл дихлорметана и смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли DAST (0,4 мл, 2,8 ммоль) и систему медленно нагревали до комнатной температуры. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и осуществляли экстрагирование с помощью дихлорметана. Органическую фазу подвергали ротационному выпариванию и затем полученный продукт разделяли посредством HPLC и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **1** (110 мг, 42%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 404,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,82 – 8,76 (m, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 – 8,18 (m, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,41 – 6,89 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 6H), 1,23 (s, 3H).

## Пример 2

1-((2',6-бис(Дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2-метил-3-(1-метилциклопропил)пропан-2-амин (**соединение 2**)



Стадия 1: бензил-4-метил-4-((1-метилциклопропил)метил)-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид (**2b**)

**[104]** В атмосфере азота диэтилцинк (12 мл, раствор в 2 М толуоле) добавляли в трехгорлую колбу и добавляли 50 мл дихлорметана. Систему охлаждали до 0°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 24 ммоль). После завершения выделения газа добавляли дийодметан (2 мл, 24 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли соединение **3E** (2,6 г, 8 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили с помощью воды, а затем осуществляли экстрагирование с помощью дихлорметана. Органическую фазу подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения **2b** (1,57 г, 58%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 357,1[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 4-метил-4-((1-метилциклопропил)метил)-1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксид (**2c**)

**[105]** Соединение **2b** (1,57 г, 4,63 ммоль) растворяли в 50 мл метанола и добавляли 400 мг 10% Pd/C. Смесь нагревали в атмосфере водорода до 60°C и подвергали реакции в течение ночи. После полного израсходования исходных материалов систему фильтровали посредством отсасывания с удалением палладия на угле. Фильтрат собирали и подвергали ротационному выпариванию с получением указанного в заголовке соединения **2c** (929 мг, 97%).

Стадия 3: 2-амино-2-метил-3-(1-метилциклопропил)пропан-1-ол (**2d**)

**[106]** Соединение **2c** (929 мг, 4,5 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана и при 0°C добавляли алюмогидрид лития (600 мг, 15,8 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Последовательно добавляли воду (0,6 мл), 10% водный раствор гидроксида натрия (1,2 мл) и воду (1,8 мл). Смесь перемешивали в

течение 30 мин, а затем фильтровали посредством отсасывания с удалением твердого вещества. Полученный в результате фильтрат подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта, содержащего целевое соединение **2d** (около 1 г), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 144,2[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 1-((6-бром-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)-2-метил-3-(1-метилциклопропил)пропан-2-амин (**2e**)

[107] Неочищенный продукт, содержащий соединение **2d** (1 г), и раствор 1 М трет-бутоксид калия в THF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли промежуточное соединение **1** (1,13 г, 5 ммоль). После процедуры замещения атмосферы азотом смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции систему подвергали ротационному выпариванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **2e** (600 мг, общий выход для 2 стадий: 37%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 349,1 и 351,1[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: 1-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2-метил-3-(1-метилциклопропил)пропан-2-амин (соединение **2**)

[108] Соединение **2e** (600 мг, 1,7 ммоль), промежуточное соединение **2** (500 мг, 2,84 ммоль), фосфат калия (5,2 г, 24,3 ммоль), Xphos PdG2 (280 мг, 0,35 ммоль, CAS: 1310584-14-5) и Xphos (364 мг, 0,76 ммоль, CAS 564483-18-7) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 20 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, систему фильтровали посредством отсасывания с удалением твердого вещества, которое затем промывали с помощью метанола. Фильтрат собирали и подвергали ротационному выпариванию, а остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 10 : 1) и препаративной HPLC и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **2** (117 мг, 17%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,80 – 8,76 (m, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 – 8,18 (m, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,37 – 6,87 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 3H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,36 – 0,14 (m, 4H).

### Примеры 3 и 4

(S)-1-((2',6-бис(Дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпент-4-ен-2-амин и (R)-1-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпент-4-ен-2-амин (соединение 3 и соединение 4)



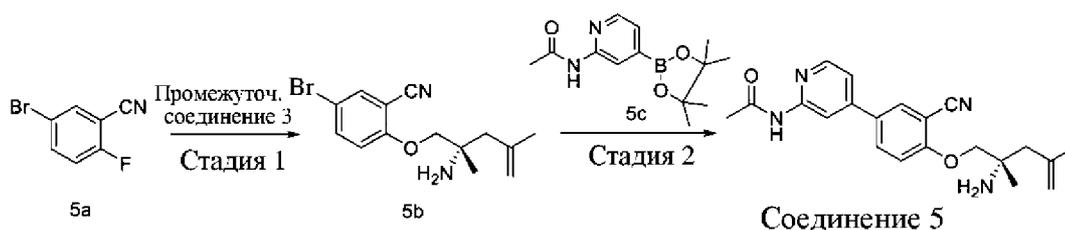
[109] Соединение **1d** (80 мг) подвергали хиральному разделению с получением соединения **3** (33,7 мг) и соединения **4** (25,3 мг).

Способ получения

Прибор: SHIMADZU LC-20AP, колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: н-гексан, В: этанол (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O); градиент: градиентное элюирование при 8% В; скорость потока: 120 мл/мин, температура колонки: 25°C, длина волны: 254 нм, время цикла: 16 мин; получение образца: концентрация образца: 1,5 мг/мл, этанольный раствор; ввод образца: 2 мл/ввод. После разделения фракции высушивали на роторном испарителе при температуре бани, составляющей 40°C, с получением соединения P1 (время удерживания: 2,658 минуты, идентифицировано как соединение 3) и соединения P2 (время удерживания: 4,205 минуты, идентифицировано как соединение 4).

### Пример 5

(S)-N-(4-(4-((2-Амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение 5)



Стадия 1: (S)-2-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-5-бромбензонитрил (**5b**)

[110] Промежуточное соединение **3** (0,5 г, 3,87 ммоль) и исходный материал **5a** (1,17 г, 5,80 ммоль) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофурана, а затем добавляли раствор 1 М трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (4,64 мл, 4,64 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, реакцию

смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 20 : 1) с получением целевого соединения **5b** (0,8 г, 67%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 311,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: (S)-N-(4-(4-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение **5**)

[111] Исходный материал **5b** (0,7 г, 2,26 ммоль), соединение **5c** (0,81 г, 4,52 ммоль, полученное со ссылкой на WO 2010038465) и безводный карбонат калия (0,94 г, 6,78 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и воде (2 мл). В защитной атмосфере азота добавляли X-PhosPd G 2 (0,18 г, 0,23 ммоль) и смесь нагревали до 90°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 6 ч. После того, как реакция завершилась, как показано посредством LC-MS, реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением неочищенного соединения **5**, которое затем разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ацетонитрил : вода = 40 : 60) с получением соединения **5** (130 мг, 15,63%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 365,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

### Пример 6

(S)-N-(4-(4-((2-Амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение **6**)



Стадия 1: (S)-N-(4-(4-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение **6**)

[112] Нонагидрат нитрата трехвалентного железа (0,44 г, 1,08 ммоль) растворяли в воде (10 мл). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин и охлаждали до 0°C. Затем добавляли раствор реагента для избирательного фторирования (0,38 г, количество моль: 1,08 ммоль) в 5 мл ацетонитрила с последующим добавлением раствора соединения **5** (100 мг, 0,27 ммоль) в 5 мл ацетонитрила. Затем порциями добавляли боргидрид натрия (0,13 г, 3,51 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 2 ч. После того, как реакция с участием исходных материалов завершилась, как показано

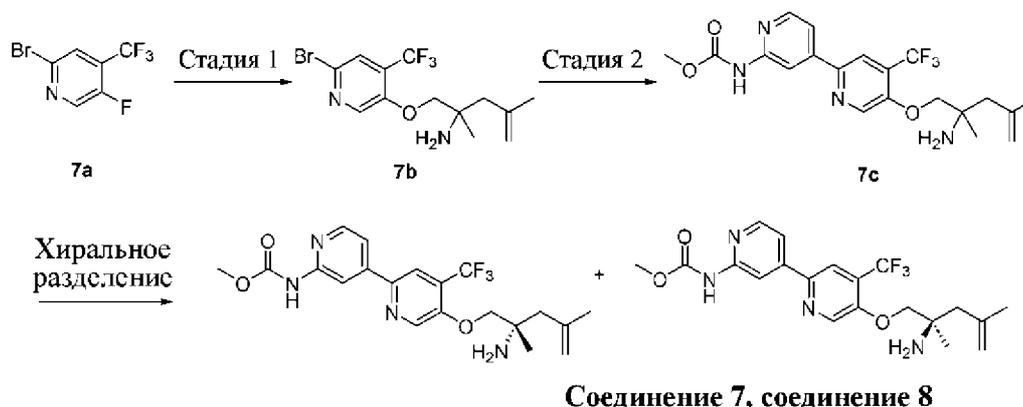
посредством LC-MS, реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (ацетонитрил : вода = 40: 60) с получением соединения **6** (90 мг, 87,60%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 385,0[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,56 (s, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,91 (d, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,42 (d, 3H), 1,27 (s, 3H).

### Примеры 7 и 8

Метил-(S)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-4-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат и метил-(R)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-4-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 7** и **соединение 8**)



Стадия 1: 1-((6-бром-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-2,4-диметилпент-4-ен-2-амин (**7b**)

[113] Соединение **7a** (1 г, 4,1 ммоль), соединение **1b** (1 г, 0,4 ммоль) и 15 мл трет-бутоксид калия (1 М в THF) добавляли в герметично закрытую пробирку. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали ротационному выпариванию и остаток смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения **7b** (1 г, 69%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 353,1 и 355,1[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: метил-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-4-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**7c**)

[114] Промежуточное соединение **4** (1 г, 2,8 ммоль), соединение **7b** (1 г, 3,6 ммоль), Xphos PdG2 (400 мг, 0,5 ммоль, CAS: 1310584-14-5), Xphos (500 мг, 1,05 ммоль, CAS 564483-18-7) и фосфат калия (9 г, 42,4 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 20 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Полученную в результате реакционную смесь смешивали с силикагелем, разделяли

посредством колоночной хроматографии и препаративной HPLC, а затем лиофилизировали с получением соединения **7c** (100 мг, 9%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

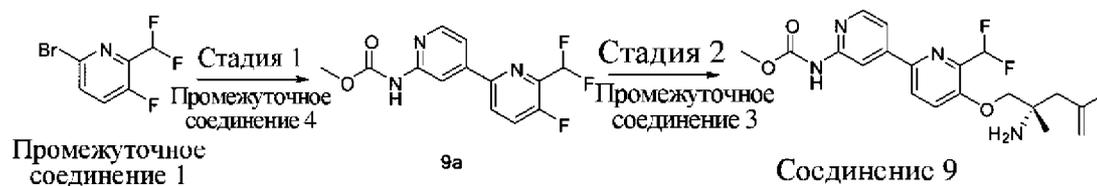
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,25 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 – 8,34 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

**[115]** Соединение **7c** (90 мг) подвергали хиральному разделению с получением соединения **7** (29,7 мг) и соединения **8** (31,0 мг).

**[116]** Способ получения: прибор: Waters 150 AP, колонка: DAICEL CHIRALCEL AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: (фаза А: CO<sub>2</sub>, фаза В: EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)); градиент: изократическое элюирование при 50% подвижной фазе В; скорость потока: 80 мл/мин, обратное давление: 100 бар, температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; время цикла: 9,2 мин; получение образца: концентрация образца: 5 мг/мл, раствор ацетонитрила; ввод образца: 2 мл/ввод. После разделения фракции высушивали на роторном испарителе при температуре бани, составляющей 40°C, с получением соединения P1 (время удерживания: 0,846 минуты, идентифицировано как соединение **7**) и соединения P2 (время удерживания: 1,441 минуты, идентифицировано как соединение **8**).

### Пример 9.

Метил-(S)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 9**)



Стадия 1: метил-(6-(дифторметил)-5-фтор-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**9a**)

**[117]** Промежуточное соединение **4** (500 мг, 1,8 ммоль), промежуточное соединение **1** (500 мг, 2,2 ммоль), Xphos PdG2 (200 мг, 0,25 ммоль, CAS: 1310584-14-5), Xphos (250 мг, 0,52 ммоль, CAS 564483-18-7) и фосфат калия (4,5 г, 21,2 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 20 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Полученную в результате реакцию смесь смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением соединения **9a** (197 мг, 37%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: метил-(S)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 9**)

**[118]** Соединение **9a** (197 мг, 0,66 ммоль), **промежуточное соединение 3** (90 мг, 0,7 ммоль) и 1 мл трет-бутоксид калия (1 М в THF) добавляли в герметично закрытую пробирку. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и остаток очищали посредством препаративного разделения с получением целевого **соединения 9** (30 мг, 11%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 407,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 – 8,33 (m, 1H), 8,18 – 8,13 (m, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,40 – 7,08 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

### Пример 10

Метил-(S)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-6-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 10**)



Стадия 1: метил-(5-фтор-6-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**10b**)

**[119]** Соединение **10a** (1,5 г, 7,89 ммоль), **промежуточное соединение 4** (2,3 г, 11,84 ммоль), фосфат калия (21,8 г, 102,57 ммоль), Xphos PdG2 (1,24 г, 1,58 ммоль, CAS: 1310584-14-5) и Xphos (1,5 г, 3,16 ммоль, CAS 564483-18-7) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 60 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, систему фильтровали посредством отсасывания с удалением твердого вещества, которое затем промывали с помощью метанола. Фильтрат собирали и подвергали ротационному выпариванию, а остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **10b** (1,4 г, 68%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 262,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: метил-(S)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-6-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 10**)

**[120] Промежуточное соединение 3** (495 мг, 3,83 ммоль) добавляли в 15 мл раствора DMF. На ледяной бане добавляли NaH (275 мг, 11,49 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли соединение **10b** (1 г, 3,83 ммоль). После процедуры замещения атмосферы азотом обеспечивали осуществление реакции смеси при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления воды и смесь затем экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую фазу подвергали ротационному выпариванию и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением **соединения 10** (110 мг).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 371,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,14 (s, 3H).

### Пример 11

Метил-(S)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-4-(дифтор-13-метил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 11**)



Стадия 1: метил-(4-(дифтор-13-метил)-5-фтор-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**11b**)

**[121]** Соединение **11a** (1,0 г, 4,42 ммоль), **промежуточное соединение 4** (1,3 г, 6,64 ммоль), фосфат калия (12,2 г, 57,52 ммоль), Xphos PdG2 (0,7 г, 0,88 ммоль, CAS: 1310584-14-5) и Xphos (0,85 г, 1,77 ммоль, CAS 564483-18-7) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 30 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, систему фильтровали посредством отсасывания с удалением твердого вещества, которое затем промывали с помощью метанола. Фильтрат собирали и подвергали ротационному выпариванию, а остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **11b** (600 мг, 46%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: метил-(S)-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-4-(дифтор-13-метил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 11**)

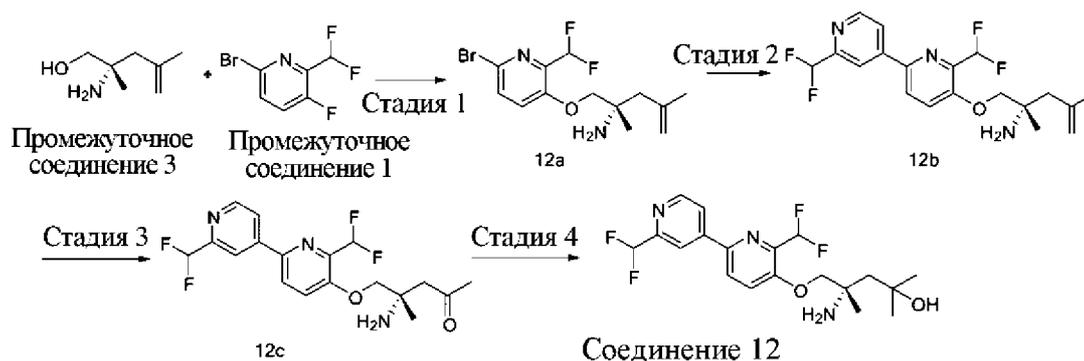
**[122] Промежуточное соединение 3** (260 мг, 2,02 ммоль) добавляли в раствор трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли раствор соединения **11b** (600 мг, 2,03 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл). После процедуры замещения атмосферы азотом смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение ночи. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением органической фазы и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением соединения **11** (20 мг).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 407,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,48 – 7,21 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

### Пример 12

(S)-4-Амино-5-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпентан-2-ол (**соединение 12**)



Стадия 1: (S)-1-((6-бром-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)окси)-2,4-диметилпент-4-ен-2-амин (**12a**)

**[123] Промежуточное соединение 3** (1 г, 7,7 ммоль), **промежуточное соединение 1** (1,6 г, 7,1 ммоль) и 12 мл трет-бутоксид калия (1 М в THF) добавляли в герметично закрытую пробирку. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Систему охлаждали до комнатной температуры, смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии (от смеси петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1 до этилацетата) с получением целевого соединения **12a** (500 мг, 21%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 355,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: (S)-1-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпент-4-ен-2-амин (**12b**)

[124] Соединение **12a** (500 мг, 1,5 ммоль), **промежуточное соединение 2** (620 мг, 3,6 ммоль), Xphos PdG2 (200 мг, 0,25 ммоль, CAS: 1310584-14-5), Xphos (250 мг, 0,52 ммоль, CAS 564483-18-7) и фосфат калия (4,5 г, 21,2 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 20 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Полученную в результате реакцию смесь смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии (от смеси петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1 до этилацетата) с получением соединения **12b** (350 мг, 61%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 384,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: (S)-4-амино-5-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-4-метилпентан-2-он (**12c**)

[125] Соединение **12b** (350 мг, 0,91 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана. Систему охлаждали до -78°C и осуществляли введение озона. После полного израсходования исходных материалов, контролируемого посредством TLC, добавляли избыток трифенилфосфина и смесь медленно нагревали до комнатной температуры, смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии (от смеси петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1 до этилацетата) с получением соединения **12c** (310 мг, 89%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 386,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: (S)-4-амино-5-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпентан-2-ол (**соединение 12**)

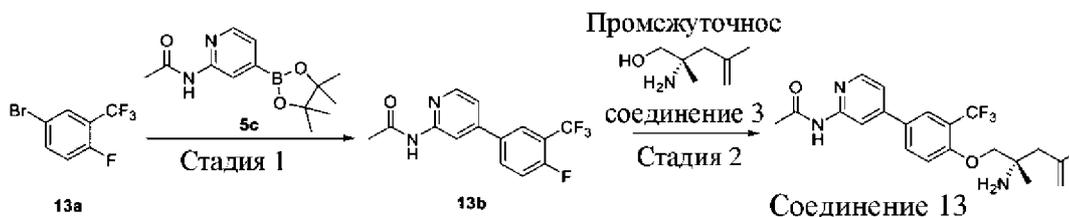
[126] Соединение **12c** (160 мг, 0,42 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и смесь подвергали процедуре замещения атмосферы азотом. При 0°C добавляли 1,4 мл хлорида метилаллилмагния (3 М, растворенный в THF). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Систему подвергали ротационному выпариванию с удалением органической фазы, экстрагировали с помощью дихлорметана, а затем подвергали ротационному выпариванию. Остаток очищали посредством препаративного разделения, а затем лиофилизировали с получением соединения **12** (30 мг, 18%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 402,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,81 – 8,78 (m, 1H), 8,42 – 8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 – 8,19 (m, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,41 – 6,88 (m, 2H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 1,71 (d, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

### Пример 13

(S)-N-(4-(4-((2-Амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)ацетамид (**соединение 13**)



Стадия 1: трет-бутил-N-(4-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)ацетамид (**13b**)

[127] Соединение **13a** (1,5 г, 6,17 ммоль), соединение **5c** (1,93 г, 7,40 ммоль),  $\text{Pd}_3(\text{dba})_2$  (485,0 мг, 0,617 ммоль), X-Phos (588,6 мг, 1,23 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (13,0 г, 61,7 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу, а затем добавляли THF (40 мл). Систему **3** раза подвергали процедуре замещения атмосферы азотом и обеспечивали осуществление реакции при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. После завершения реакции THF удаляли посредством ротационного выпаривания. Добавляли воду (100 мл) и смесь дважды экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток затем разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **13b** в виде белого твердого вещества (1,45 г, 78,8%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 299,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: (S)-N-(4-(4-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)ацетамид (**соединение 13**)

[128] Промежуточное соединение **3** (300,0 мг, 2,32 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку, а затем добавляли THF (20 мл). После этого последовательно добавляли соединение **13b** (831,6 мг, 2,79 ммоль) и трет-бутоксид калия (781,3 мг, 6,97 ммоль) и смесь продували с помощью азота в течение 2 минут и вводили в реакцию при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. После завершения реакции THF удаляли посредством ротационного выпаривания. Добавляли воду (50 мл) и смесь дважды экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток затем разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **13** (300 мг, 31,7%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,97–4,93 (m, 1H), 4,79–4,77 (m, 1H), 3,85 (q, 2H), 2,38–2,30 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 408,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 14**

(S)-N-(4-(4-((2-Амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение **14**)



Стадия 1: (S)-N-(4-(4-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение **14**)

[129] Нонагидрат нитрата трехвалентного железа (1,20 г, 2,95 ммоль) растворяли в воде (15 мл). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин, а затем добавляли ацетонитрил (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C и подвергали процедуре замещения атмосферы азотом 3 раза. Затем добавляли реагент для избирательного фторирования (1,04 г, 2,95 ммоль) с последующим добавлением раствора соединения **13** (300 мг, 0,74 ммоль) в 5 мл ацетонитрила. Добавляли порциями боргидрид натрия (365,0 мг, 9,58 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 2 ч. После того, как реакция с участием исходных материалов завершалась, как показано посредством LC-MS, добавляли аммиачную воду (2 мл) для гашения реакции с последующим экстрагированием с помощью DCM, осуществляемым дважды. Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 20 : 1) с получением соединения **14** (200 мг, 63,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,00–3,96 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (dd, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,38 (s, 3H).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 428,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 15

(S)-N-(5-((2-Амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)ацетамид (соединение **15**)



Стадия 1: N-(6-(дифторметил)-5-фтор-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)ацетамид (15a)

[130] Соединение **5c** (900 мг), **промежуточное соединение 1** (633 мг, 2,8 ммоль), Xphos PdG2 (250 мг, 0,32 ммоль), Xphos (500 мг, 1,05 ммоль) и фосфат калия (6,0 г, 28,3 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 30 мл тетрагидрофурана. После

процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Полученную в результате реакцию смесь смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением соединения **15a** (428 мг, 54%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 282,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: (S)-N-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)ацетамид (соединение **15**)

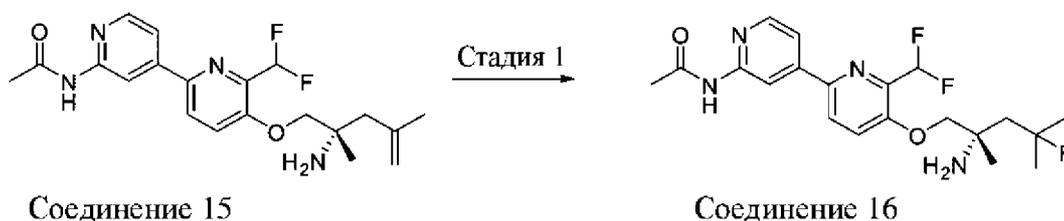
[131] Соединение **15a** (200 мг, 0,71 ммоль), промежуточное соединение **3** (100 мг, 0,77 ммоль) и 2,5 мл трет-бутоксид калия (1 М в THF) добавляли в герметично закрытую пробирку. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали посредством препаративного разделения с получением соединения **15** (89 мг, 32%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 391,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 – 8,37 (m, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,38 – 7,07 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

### Пример 16

(S)-N-(5-((2-Амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)ацетамид (соединение **16**)



Стадия 1: (S)-N-(5-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)ацетамид (соединение **16**)

[132] Нонагидрат нитрата трехвалентного железа (133 мг, 0,33 ммоль) растворяли в воде (3 мл) и смесь подвергали процедуре замещения атмосферы азотом, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли реагент для избирательного фторирования (117 мг, 0,33 ммоль) и 3 мл ацетонитрила. Соединение **15** (35 мг, 0,09 ммоль) растворяли в 3 мл ацетонитрила и полученную смесь добавляли в систему. Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли порциями боргидрид натрия (40 мг, 1,05 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции полученной смеси в течение 30 мин, при этом поддерживая температуру 0°C. Аммиачную воду (1 мл) добавляли для гашения реакции с последующим экстрагированием с помощью смешанных растворителей, предусматривающих смесь

дихлорметана и метанола (10 : 1). После ротационного выпаривания остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением соединения **16** (10 мг, 28%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 411,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 1H), 8,18 – 8,10 (m, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,40 – 7,05 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,50 – 1,36 (m, 6H), 1,23 (s, 3H).

### Пример 17

(S)-Метил-(6-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-5-(дифторметил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 17**)



Стадия 1: метил-(5-(дифторметил)-6-фтор-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**17a**)

**[133]** Промежуточное соединение **5** (2,00 г, 8,85 ммоль), промежуточное соединение **4** (2,08 г, 10,62 ммоль), Xphos PdG2 (1,40 г, 1,78 ммоль, CAS: 1310584-14-5), Xphos (1,70 г, 3,56 ммоль, CAS 564483-18-7) и фосфат калия (22,00 г, 103,77 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли 100 мл тетрагидрофурана. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Полученную в результате реакцию смесь смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением соединения **17a** (2,30 г, 87,44%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: метил-(S)-(6-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-5-(дифторметил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 17**)

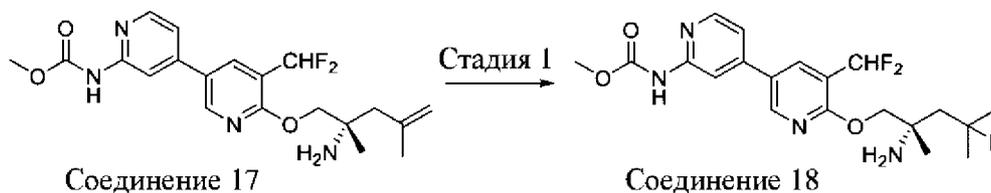
**[134]** Соединение **17a** (2,30 г, 7,74 ммоль), промежуточное соединение **3** (840 мг, 6,50 ммоль) и 20 мл трет-бутоксид калия (1 М в THF) добавляли в герметично закрытую пробирку. После процедуры замещения атмосферы азотом систему нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную смесь смешивали с силикагелем и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративного разделения с получением целевого **соединения 17** (190 мг, 7,31%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 407,1 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,41 – 7,14 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

### Пример 18

(S)-Метил-(6-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-5-(дифторметил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 18**)



[135] Нитрат трехвалентного железа (680 мг, 1,67 ммоль) растворяли в воде (5 мл). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Затем добавляли раствор реагента для избирательного фторирования (590 мг, 1,67 ммоль) в 5 мл ацетонитрила с последующим добавлением раствора **соединения 17** (170 мг, 0,42 ммоль) в 5 мл ацетонитрила. Затем добавляли порциями борогидрид натрия (210 мг, 5,45 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 1 ч. После того, как реакция с участием исходных материалов завершалась, как показано посредством LC-MS, реакционную смесь разбавляли путем добавления воды, а затем осуществляли экстрагирование с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративного разделения с получением целевого **соединения 18** (80 мг, 44,85%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 427,2[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,22 – 6,94 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,05 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,99 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

### Пример 19

Метил-(S)-5-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 19**)



Стадия 1: метил-(S)-5-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 19**)

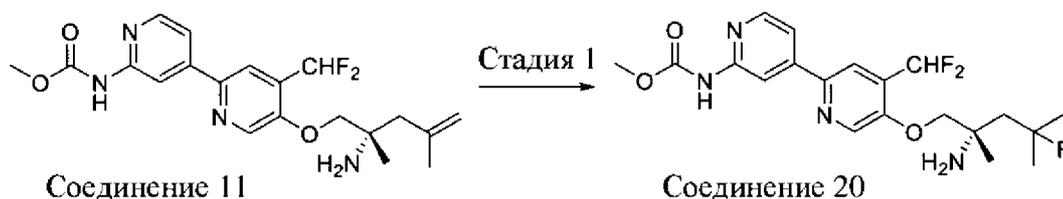
[136] Нонагидрат нитрата трехвалентного железа (324 мг, 0,8 ммоль) растворяли в воде (7 мл) и смесь подвергали процедуре замещения атмосферы азотом, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли реагент для избирательного фторирования (284 мг, 0,8 ммоль) и 7 мл ацетонитрила и **соединение 9** (81 мг, 0,2 ммоль) растворяли в 7 мл ацетонитрила. Полученную смесь добавляли в систему. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли порциями борогидрид натрия (100 мг, 2,6 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции реакционной смеси в течение 30 мин, при этом поддерживая температуру 0°C. Аммиачную воду (2,5 мл) добавляли для гашения реакции с последующим экстрагированием с помощью смешанных растворителей, предусматривающих смесь дихлорметан : метанол (10 : 1). После ротационного выпаривания остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением соединения **19** (9 мг, 11%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 427,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 – 8,33 (m, 1H), 8,19 – 8,13 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,38 – 7,09 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,50 – 1,37 (m, 6H), 1,23 (s, 3H).

#### Пример 20

Метил-(S)-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-4-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 20**)



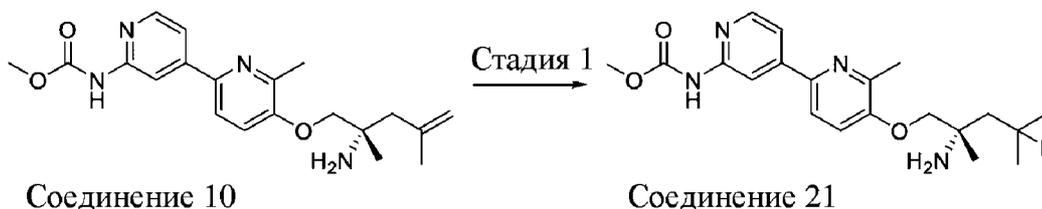
[137] Нонагидрат нитрата трехвалентного железа (180 мг, 0,44 ммоль) растворяли в воде (3 мл). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин и охлаждали до 0°C. Затем добавляли раствор реагента для избирательного фторирования (157 мг, 0,44 ммоль) в 3 мл ацетонитрила с последующим добавлением раствора **соединения 11** (45 мг, 0,11 ммоль) в 3 мл ацетонитрила. Затем добавляли порциями борогидрид натрия (55 мг, 1,44 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 1 ч. После того, как реакция с участием исходных материалов завершалась, как показано посредством LC-MS, реакционную смесь разбавляли путем добавления воды, а затем осуществляли экстрагирование с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративного разделения с получением **соединения 20** (2,4 мг, 5%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 427,2[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,31 – 7,04 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,02 (d, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

### Пример 21

Метил-(S)-5-((2-амино-4-фтор-2,4-диметилпентил)окси)-6-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**соединение 21**)



[138] Нонагидрат нитрата трехвалентного железа (88 мг, 0,22 ммоль) растворяли в воде (2 мл). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Затем добавляли раствор реагента для избирательного фторирования (76 мг, 0,22 ммоль) в 2 мл ацетонитрила с последующим добавлением раствора **соединения 10** (20 мг, 0,05 ммоль) в 2 мл ацетонитрила. Затем добавляли порциями боргидрид натрия (30 мг, 0,79 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 1 ч. После того, как реакция с участием исходных материалов завершалась, как показано посредством LC-MS, реакционную смесь разбавляли путем добавления воды, а затем осуществляли экстрагирование с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративного разделения с получением **соединения 21** (10 мг, 47%).

LC-MS (ESI): масса/заряд =  $391,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,50 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,40 (s, 3H).

### Пример 22

1-(((2',6-бис(Дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)метил)циклопентан-1-амин (**соединение 22**)



Стадия 1: 1-(((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)метил)циклопентан-1-амин (**соединение 22**)

[139] Соединение **22a** (50 мг, 0,15 ммоль, синтезировали со ссылкой на WO 2017059085), 1-амино-1-гидроксиметилциклопентан (26 мг, 0,22 ммоль) и трет-бутоксид калия (50 мг, 0,45 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Обеспечивали осуществление реакции смеси при 70°C в течение 10 часов. После того, как реакция завершалась, как показано посредством LC-MS, реакцию смесь концентрировали и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 20 : 1) с получением соединения **22** (20 мг, 36%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 370,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,81-8,46 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,08 – 1,55 (m, 8H).

### Пример 23

(S)-5-(2-Ацетамидопиридин-4-ил)-2-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)бензамид (соединение **23**)



Стадия 1: (S)-5-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-2-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)бензамид (соединение **23**)

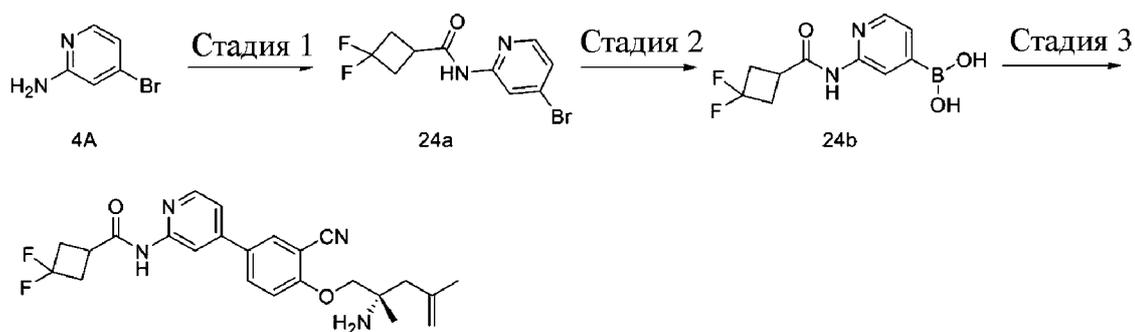
[140] Соединение **5** (100 мг, 0,27 ммоль), карбонат калия (110 мг, 0,81 ммоль), 37% перекись водорода (50 мг, 0,54 ммоль) и диметилсульфоксид (21 мг, 0,27 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем полученное очищали посредством хроматографии с C-18-колонкой с обращенной фазой (ацетонитрил : вода = 40 : 60) с получением соединения **23** (50 мг, 48%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 383,5[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33-8,10 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 -7,26 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,21 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

### Пример 24

(S)-N-(4-(4-((2-Амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (соединение **24**)



Соединение 24

Стадия 1: N-(4-бромпиридин-2-ил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (**24a**)

[141] 3,3-Дифторциклобутан-1-карбоновую кислоту (790 мг, 5,78 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Оксалилхлорид (810 мг, 6,36 ммоль) разбавляли с помощью дихлорметана (10 мл) и смесь медленно добавляли по каплям в реакционный раствор. Обеспечивали осуществление реакции реакционной смеси в течение 2 часов, полученное концентрировали, затем разбавляли с помощью дихлорметана (10 мл) и добавляли по каплям в раствор соединения **4A** (1 г, 5,78 ммоль) и триэтиламина (0,88 г, 8,67 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Обеспечивали осуществление реакции полученной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов, полученное промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, а затем воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения **24a** (1,2 г, 74%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 292,1[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: (2-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)бороновая кислота (**24b**)

[142] Соединение **24a** (2 г, 7,2 ммоль), бис(пинаколато)дибор (2,2 г, 8,6 ммоль) и ацетат калия (14 г, 14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл). В защитной атмосфере азота добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (0,5 г, 0,72 ммоль). В защитной атмосфере азота реакционную смесь нагревали до 100°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 часов. После того, как реакция завершилась, как показано посредством LC-MS, реакционную смесь концентрировали. Затем добавляли воду и твердое вещество осаждали и отфильтровывали с получением водной фазы, которую концентрировали с получением неочищенного соединения **24b** (3 г).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 257,1[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: (S)-N-(4-(4-((2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (**соединение 24**)

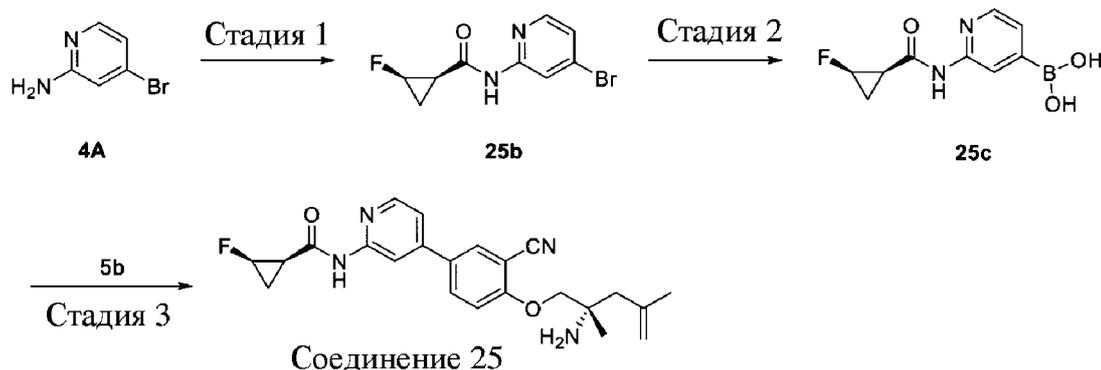
[143] Соединение **5b** (200 мг, 0,64 ммоль), соединение **24b** (16 мг, 0,64 ммоль) и карбонат калия (88 мг, 0,64 ммоль) растворяли в воде (2 мл) и 1,4-диоксане (10 мл). В защитной атмосфере азота затем добавляли Xphos PdG2 (50 мг, 0,064 ммоль). В защитной атмосфере азота смесь нагревали до 80°C, обеспечивали осуществление реакции в течение 5 часов и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM : MeOH = 10 : 1) с получением неочищенного продукта, который очищали посредством хроматографии с использованием колонки C-18 с обращенной фазой (ацетонитрил : вода = 30 : 70) с получением **соединения 24** (110 мг, 39%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 441,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,79 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,21-8,15 (m, 3H), 8,08 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 4H), 2,62 (d, 1H), 2,43 (d, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

### Пример 25

(1R,2R)-N-(4-(4-(((S)-2-Амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид (**соединение 25**)



Стадия 1: (1R,2R)-N-(4-бромпиридин-2-ил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид (**25b**)

[144] (1R,2R)-2-Фторциклопропанкарбоновую кислоту (3,00 г, 28,82 ммоль) добавляли в дихлорметан (40 мл) и после процедуры замещения атмосферы азотом добавляли N,N-диметилформамид (1 мл). Оксалилхлорид (4,02 г, 31,70 ммоль) разбавляли с помощью дихлорметана (5 мл). При комнатной температуре разбавленный раствор оксалилхлорида в дихлорметане медленно добавляли по каплям в реакционный раствор и после завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали до сухого состояния и добавляли безводный дихлорметан (10 мл) с получением готового к использованию реакционного раствора **1**. Исходный материал **4A** растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли пиридин (3,42 г, 43,23 ммоль). В защитной атмосфере азота смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем медленно добавляли по каплям готовый к использованию реакционный раствор **1**, при этом контролируя температуру, чтобы ее

значение составляло от 10°C до 20°C. После завершения добавления полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и смесь промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат подвергали ротационному выпариванию и остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 99 : 1-2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **25b** (5,20 г, 69%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 261,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: (2-((1R,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-4-ил)бороновая кислота (**25c**)

[145] Соединение **25b** (1,00 г, 3,86 ммоль), KOAc (1,14 г, 11,58 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (1,47 г, 5,79 ммоль) последовательно добавляли в смешанный раствор диоксана (50 мл) и воды (10 мл). После процедуры замещения атмосферы азотом добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (0,14 г, 0,19 ммоль). После дополнительной процедуры замещения атмосферы азотом обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 3 часов, при этом поддерживая температуру 80°C. Ход реакции контролировали с помощью LC-MS. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния. Добавляли воду (200 мл) и полученную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 15 мин, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния. Добавляли диоксан (200 мл) и полученную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 15 мин, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения **25c** (0,75 г, 86,74%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 225,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: (1R,2R)-N-(4-(4-(((S)-2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид (**соединение 25**)

[146] Соединение **5b** (391 мг, 1,26 ммоль), соединение **25c** (0,42 г, 1,89 ммоль) и карбонат калия (0,35 г, 2,52 ммоль) последовательно добавляли в смешанный раствор диоксана (50 мл) и воды (10 мл). После процедуры замещения атмосферы азотом добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (0,01 г, 0,13 ммоль). После дополнительной процедуры замещения атмосферы азотом обеспечивали осуществление реакции полученной смеси в течение 5 часов, при этом поддерживая температуру 80°C. После завершения реакции реакцию смесь

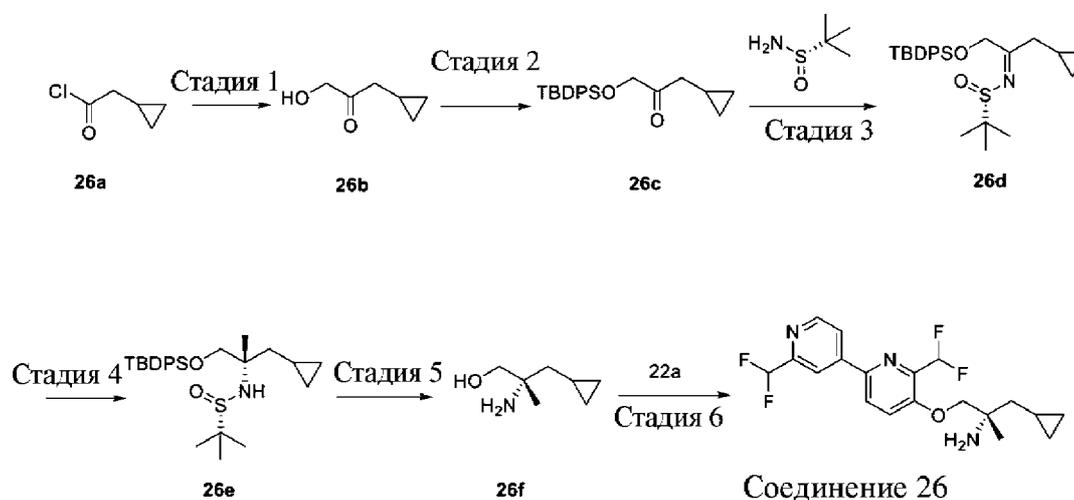
смесь фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (колонка C18 со сферическим наполнителем, 20-35 нм, 100 А, 120 г; вода : ацетонитрил (об./об.) = 99 : 5-2 : 1) с получением соединения **25** (160 мг, 31,06%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 409,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 8,40 – 8,35 (m, 2H), 8,13 – 8,00 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,86 – 4,71 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 5H), 1,15 (s, 4H).

### Пример 26

(S)-1-((2',6-бис(Дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-3-циклопропил-2-метилпропан-2-амин (соединение **26**)



Стадия 1: 1-циклопропил-3-гидроксипропан-2-он (**26b**)

[147] Соединение **26a** (2,5 г, 21,1 ммоль) и трис(триметилсилилокси)этилен (13,6 г, 46,4 ммоль) последовательно добавляли в герметично закрытую пробирку. Смесь продували с помощью азота в течение 2 минут и обеспечивали осуществление реакции при 80°C в течение 12 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли хлористоводородную кислоту (2 М, 30 мл) и THF (30 мл). Обеспечивали осуществление реакции полученной смеси при 80°C в течение 2 часов, а затем дважды экстрагировали с помощью EA. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, а затем воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **26b** в виде светло-желтого масла (1,0 г, 41%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 115,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-циклопропилпропан-2-он (**26c**)

[148] Соединение **26b** (1,5 г, 13,1 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) в одногорлой колбе и добавляли TEA (3,99 г, 39,4 ммоль) и DMAP (0,16 г, 1,31 ммоль). После этого добавляли TBDPSCI (4,33 г, 15,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь промывали с помощью воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (PE : EA = 30 : 1) с получением соединения **26c** в виде бесцветного масла (1,9 г, 41%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: (S)-N-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-циклопропилпропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**26d**)

[149] Соединение **26c** (1,9 г, 5,39 ммоль) растворяли в THF (30 мл) в одногорлой колбе, а затем добавляли S-трет-бутилсульфинамид (0,80 г, 6,47 ммоль). После этого добавляли Ti(OiPr)<sub>4</sub> (4,6 г, 16,17 ммоль). Смесь 3 раза подвергали процедуре замещения атмосферы азотом и обеспечивали осуществление реакции при 80°C в течение 20 часов. После завершения реакции для гашения реакции добавляли насыщенный солевой раствор. Смесь затем дважды экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **26d** в виде желтого масла (1,0 г, 40%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 456,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: N-((S)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-циклопропил-2-метилпропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**26e**)

[150] Бромид метилмагния (1,31 г, 11 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и смесь перемешивали при 0°C. Затем в реакционную колбу добавляли по каплям раствор соединения **26d** (1,0 г, 2,19 ммоль) в DCM. Обеспечивали осуществление реакции реакционной смеси при данной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции для гашения реакции добавляли большое количество воды. Затем смесь дважды экстрагировали с помощью DCM. Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. После этого остаток разделяли посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением соединения **26e** в виде бесцветного масла (0,6 г, 58%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: (S)-2-амино-3-циклопропил-2-метилпропан-1-ол (**26f**)

[151] Соединение **26e** (0,6 г, 1,27 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), а затем добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл). После этого обеспечивали

осуществление реакции смеси при 100°C в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор доводили до основного pH с помощью аммиака в метаноле. Затем растворитель полностью удаляли посредством ротационного выпаривания. После этого остаток разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 10 : 1) с получением соединения **26f** в виде бесцветного масла (80 мг, 48%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 130,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6: (S)-1-((2',6-бис(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-3-циклопропил-2-метилпропан-2-амин (соединение **26**)

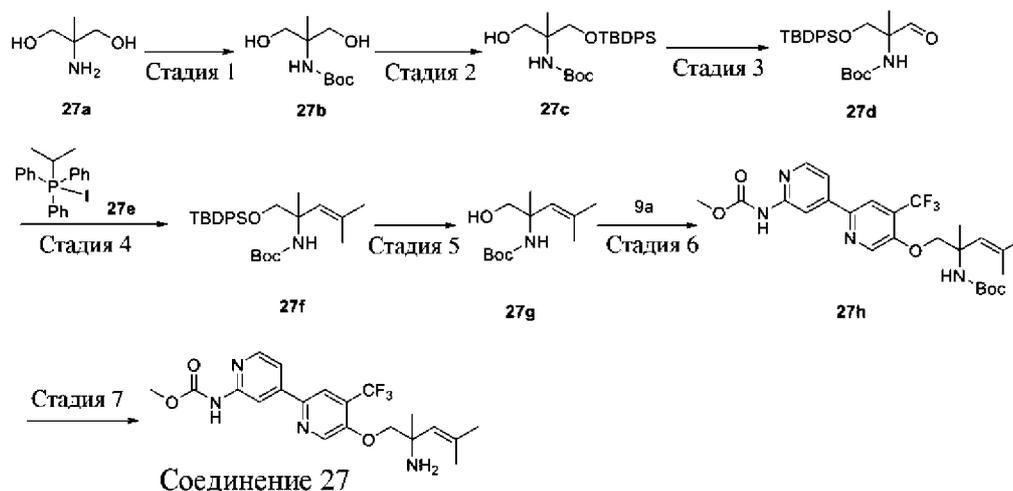
[152] Соединение **26f** (80,0 мг, 0,62 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку, а затем добавляли THF (10 мл). После этого последовательно добавляли соединение **22a** (230,0 мг, 0,83 ммоль) и трет-бутоксид калия (208,3 мг, 1,86 ммоль) и смесь продували с помощью азота в течение 2 минут и вводили в реакцию при 80°C в течение 4 часов. После завершения реакции THF удаляли посредством ротационного выпаривания. Добавляли воду (50 мл) и смесь дважды экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **26** (28 мг, 11%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,02–6,57 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 1,64–1,36 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,75–0,70 (m, 1H), 0,53–0,48 (m, 2H), 0,15–0,08 (m, 2H).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 384,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 27

Метил-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-3-ен-1-ил)окси)-4-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (соединение **27**)



Стадия 1: трет-бутил-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамат (**27b**)

[153] Соединение **27a** (10 г, 95,11 ммоль) растворяли в 125 мл (MeOH : THF = 100 : 25) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (31,14 г, 142,67 ммоль), при этом смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. Добавляли бикарбонат натрия (15,98 г, 190,22 ммоль) при перемешивании. После перемешивания смесь переносили в условия с комнатной температурой и обеспечивали осуществление реакции в течение 12 часов. Ход реакции контролировали посредством TLC. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата и промывали с помощью воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 2 : 1) с получением 18 г указанного в заголовке соединения **27b** (выход: 92%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 150,2 [M+H-tBu]<sup>+</sup>.

Стадия 2: трет-бутил-N-(1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамат (**27c**)

[154] Соединение **27b** (18 г, 87,69 ммоль) и имидазол (5,98 г, 87,69 ммоль) растворяли в DMF (200 мл). Смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли TBDPSCl (20,46 мл, 78,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали с помощью EA. Проводили разделение жидкости. Органическую фазу промывали с помощью воды и проводили разделение жидкости с последующим экстрагированием с помощью насыщенного солевого раствора и дополнительным разделением жидкости. Органическую фазу высушивали, концентрировали и подвергали ротационному выпариванию с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1) с получением соединения **27c** (20 г, 51%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 444,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: трет-бутил-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метил-3-оксопропан-2-ил)карбамат (**27d**)

[155] Соединение **27c** (20 г, 45 ммоль) растворяли в ацетоне (400 мл) и добавляли IBX (19 г, 67,62 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали путем отсасывания и промывали с помощью EA. Фильтрат концентрировали и подвергали ротационному выпариванию с получением соединения **27d** (18 г, 90%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 344,1 [M+H-BOC]<sup>+</sup>.

Стадия 4: трет-бутил-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,4-диметилпент-3-ен-2-ил)карбамат (**27f**)

[156] Соединение **27e** (14,1 г, 32,61 ммоль) растворяли в THF (100 мл). В защитной атмосфере азота смесь охлаждали до 0°C и добавляли н-бутиллитий (1,6 М, 20,37 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут и охлаждали до -78°C и к ней добавляли раствор соединения **27d** (6 г, 13,59 ммоль) в 30 мл THF. При -78°C обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 30 минут, полученное переносили на ледяную баню и обеспечивали осуществление реакции в течение дополнительного 1 часа. Реакцию гасили с помощью насыщенного NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали с помощью EA и проводили разделение жидкости. Органическую фазу высушивали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1) с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **27f** (0,5 г).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: трет-бутил (1-гидрокси-2,4-диметилпент-3-ен-2-ил)карбамат (**27g**)

[157] Соединение **27f** (0,5 г, 1,07 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли TBAF (1 М, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и подвергали ротационному выпариванию. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением соединения **27g** (170 мг).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 174,2 [M+H-tBu]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,25 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,52(d, 1H), 1,78 (d, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 3H).

Стадия 6: трет-бутил-(1-((2'-((метоксикарбонил)амино)-4-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)окси)-2,4-диметилпент-3-ен-2-ил)карбамат (**27h**)

[158] Соединение **9a** (84 мг, 0,27 ммоль) и 1 М раствор трет-бутоксиды калия в THF (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли соединение **27g** (61 мг, 0,26 ммоль). После процедуры замещения атмосферы азотом смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **27h** (23 мг, 17%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 525,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7: метил-(5-((2-амино-2,4-диметилпент-3-ен-1-ил)окси)-4-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (соединение **27**)

[159] Соединение **27h** (23 мг, 0,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли TFA (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и подвергали ротационному выпариванию. Остаток очищали посредством HPLC с получением указанного в заголовке соединения **27** (5 мг, 27%).

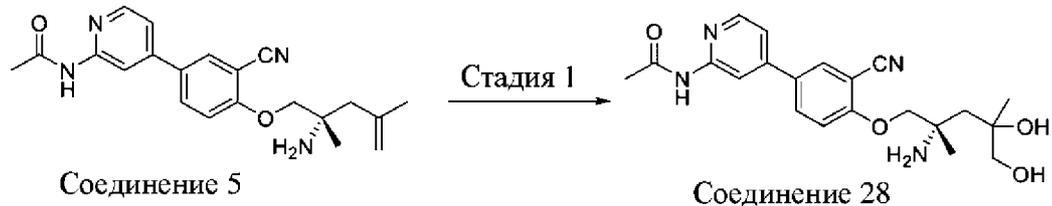
LC-MS (ESI): масса/заряд = 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,89 (d, 3H), 1,87 (d, 3H), 1,72 (s, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -62,71.

### Пример 28

N-(4-(4-(((2S)-2-Амино-4,5-дигидрокси-2,4-диметилпентил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)ацетамид (**соединение 28**)



Стадия 1: N-(4-(4-(((2S)-2-амино-4,5-дигидрокси-2,4-диметилпентил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)ацетамид (**28**)

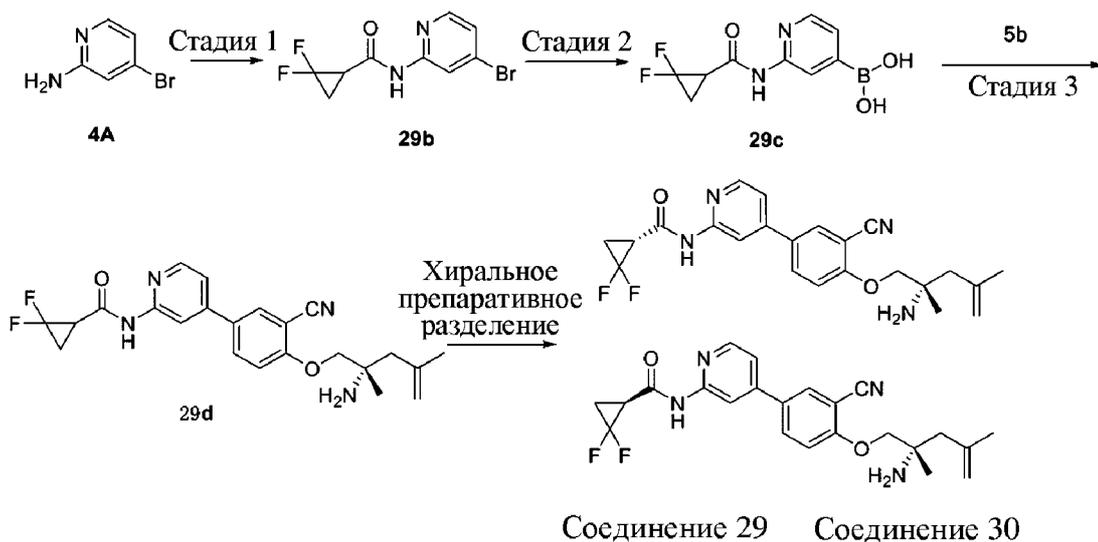
[160] Соединение **5** (100 мг, 0,27 ммоль), дигидрат осмата калия (10 мг, 0,027 ммоль) и N-метилморфолиноксид (95 мг, 0,81 ммоль) растворяли в воде (1 мл) и ацетоне (3 мл). Обеспечивали осуществление реакции смеси при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем полученное очищали посредством хроматографии с использованием колонки C-18 с обращенной фазой (ацетонитрил : вода = 40 : 60) с получением соединения **28** (50 мг, 46%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 399,5[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,54 (s, 2H), 1,14 (s, 3H).

### Примеры 29 и 30

(1R)-N-(4-(4-{{{(2S)-2-Амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил}окси})-3-цианофенил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид и (1S)-N-(4-(4-{{{(2S)-2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил}окси})-3-цианофенил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид (**соединение 29** и **соединение 30**)



Стадия 1: N-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид (**29b**)

**[161]** Соединение **4A** (2,00 г, 11,56 ммоль), 2,2-дифторциклопропанкарбоновую кислоту (1,41 г, 11,56 ммоль), N-метилимидазол (1,90 г, 23,12 ммоль) и гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния (3,89 г, 13,87 ммоль) последовательно добавляли в дихлорметан (50 мл) и после процедуры замещения атмосферы азотом смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и смесь промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат подвергали ротационному выпариванию и остаток очищали с использованием колонки с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 99 : 1-2 : 1) с получением промежуточного соединения **29b** (5,20 г, 69%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 277,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: (2-(2,2-дифторциклопропанамидо)пиридин-4-ил)бороновая кислота (**29c**)

**[162]** Соединение **29b** (800 мг, 2,89 ммоль), ацетат калия (850 мг, 8,67 ммоль) и бис(пинаколато)дйбор (1,10 г, 4,33 ммоль) последовательно добавляли в смешанный раствор диоксана (50 мл) и воды (10 мл). После процедуры замещения атмосферы азотом добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (0,11 г, 0,14 ммоль). После дополнительной процедуры замещения атмосферы азотом обеспечивали осуществление реакции смеси в течение 3 часов, при этом поддерживая температуру 80°C. Ход реакции контролировали с помощью LC-MS. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния. Добавляли ацетонитрил (200 мл) и полученную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 15 мин, а затем фильтровали.

Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения **29c** (0,5 г, 71%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 243,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: N-(4-(4-(((S)-2-амино-2,4-диметилпент-4-ен-1-ил)окси)-3-цианофенил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид (**29d**)

**[163]** Соединение **5b** (500 мг, 1,61 ммоль), **29c** (0,97 г, 4,03 ммоль) и карбонат калия (0,67 г, 4,83 ммоль) последовательно добавляли в смешанный раствор диоксана (100 мл) и воды (20 мл). После процедуры замещения атмосферы азотом добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (0,01 г, 0,13 ммоль). После дополнительной процедуры замещения атмосферы азотом обеспечивали осуществление реакции полученной смеси в течение 5 часов, при этом поддерживая температуру 80°C. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (колонка C18 со сферическим наполнителем, 20-35 нм, 100 Å, 120 г; вода : ацетонитрил (об./об.) = 99 : 5-2 : 1) с получением соединения **29d** (420 мг, 61,17%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 427,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,10 (s, 1H), 8,46 – 8,25 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,14 – 2,92 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,15 (s, 3H).

Хиральное препаративное разделение

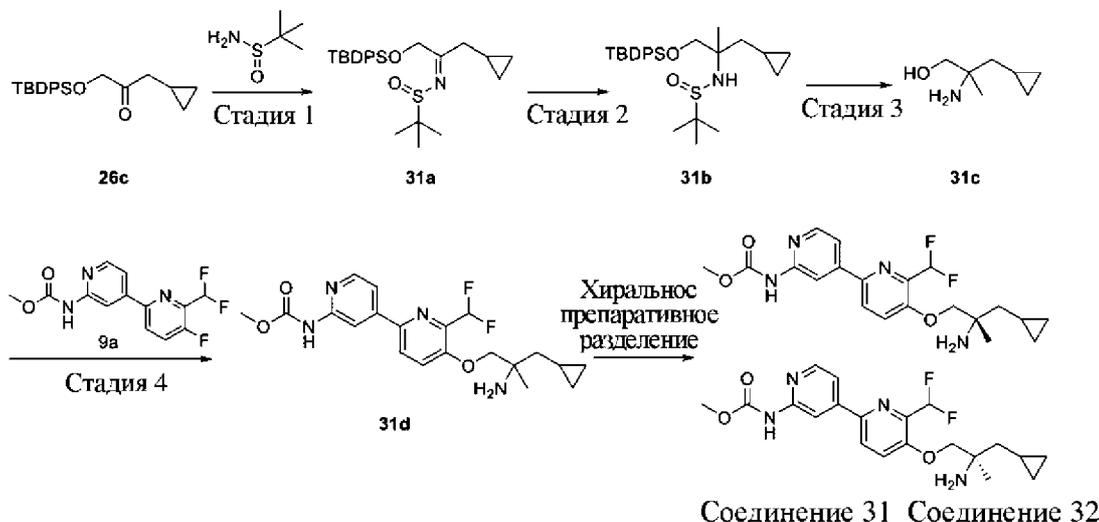
**[164]** Соединение **29d** (420 мг) подвергали хиральному разделению с получением двух изомеров: P<sub>1</sub> (151 мг, время удерживания: 1,264 минуты, идентифицировано как соединение 29) и P<sub>2</sub> (150 мг, время удерживания: 2,080 минуты, идентифицировано как соединение 30).

Способ получения

Прибор: MG II для препаративной SFC (SFC-14); колонка: ChiralPak IC, 250 × 30 мм внут. диам., 10 мкм; подвижная фаза: А, CO<sub>2</sub>, В, этанол (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O); градиент: градиентное элюирование при 35% В; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38°C; длина волны: 220 нм; время цикла: 5,5 мин; получение образца: концентрация образца: 11,25 мг/мл, дихлорметан/метанол раствор; ввод образца: 1 мл/ввод. После разделения фракции высушивали на роторном испарителе при температуре бани, составляющей 40°C, с получением требуемых изомеров соответственно.

**Примеры 31 и 32**

Метил-(S)-(5-(2-амино-3-циклопропил-2-метилпропокси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат и метил-(R)-(5-(2-амино-3-циклопропил-2-метилпропокси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (соединение **31** и соединение **32**)



Стадия 1: N-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-циклопропилпропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**31a**)

**[165]** Соединение **26c** (1,9 г, 5,39 ммоль) растворяли в THF (30 мл) в одnogорлой колбе, а затем добавляли трет-бутилсульфинамид (0,80 г, 6,47 ммоль). После этого добавляли  $Ti(Oi-Pr)_4$  (4,6 г, 16,17 ммоль). Смесь 3 раза подвергали процедуре замещения атмосферы азотом и обеспечивали осуществление реакции при 80°C в течение 20 часов. После завершения реакции для гашения реакции добавляли насыщенный солевой раствор. Смесь затем дважды экстрагировали с помощью этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **31a** в виде желтого масла (1,0 г, 40%), которое непосредственно применяли в следующей реакции.

LC-MS (ESI): масса/заряд = 456,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 2: N-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-циклопропил-2-метилпропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**31b**)

**[166]** Бромид метилмагния (1,31 г, 11 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и смесь перемешивали при 0°C. Затем в реакционную колбу добавляли по каплям раствор соединения **31a** (1,0 г, 2,19 ммоль) в DCM. Обеспечивали осуществление реакции реакционной смеси при данной температуре в течение 3 часов. После завершения для гашения реакции добавляли воду. Затем смесь дважды экстрагировали с помощью DCM. Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. После этого остаток разделяли посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением соединения **31b** в виде бесцветного масла (0,6 г, 58%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: 2-амино-3-циклопропил-2-метилпропан-1-ол (**31c**)

[167] Соединение **31b** (0,6 г, 1,27 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), а затем добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл). Обеспечивали осуществление реакции смеси при 100°C в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор доводили до основного pH с помощью аммиака в метаноле. Затем растворитель полностью удаляли посредством ротационного выпаривания. После этого остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : метанол (об./об.) = 10 : 1) с получением соединения **31c** в виде бесцветного масла (80 мг, 48,7%).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 130,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: метил-(5-(2-амино-3-циклопропил-2-метилпропокси)-6-(дифторметил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат (**31d**)

[168] Соединение **31c** (80,0 мг, 0,62 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку, а затем добавляли THF (10 мл). Последовательно добавляли соединение **9a** (221,0 мг, 0,74 ммоль) и трет-бутоксид калия (208,3 мг, 1,86 ммоль) и смесь продували с помощью азота в течение 2 минут и вводили в реакцию при 80°C в течение 4 часов. После завершения реакции THF удаляли посредством ротационного выпаривания. Добавляли воду (50 мл) и смесь дважды экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток затем разделяли посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения **31d** (140 мг, 55,7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 3,95 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,60–1,47 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 0,77–0,70 (m, 1H), 0,53–0,48 (m, 2H), 0,15–0,08 (m, 2H).

LC-MS (ESI): масса/заряд = 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Хиральное препаративное разделение

[169] Соединение **31d** (140 мг) подвергали хиральному разделению с получением двух изомеров: **P1** (60 мг, время удерживания: 1,847 минуты, идентифицировано как соединение **31**) и **P2** (60 мг, время удерживания: 2,203 минуты, идентифицировано как соединение **32**).

Способ получения

Прибор: Waters 150 MGM; колонка: колонка Chiralpak; подвижная фаза: А, CO<sub>2</sub>, В, ПА (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O); градиент: градиентное элюирование при 40% В; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм; время цикла: 7,6 мин; получение образца: концентрация образца: 6,0 мг/мл, раствор ацетонитрила; ввод образца: 2,5 мл/ввод. После разделения фракции высушивали на роторном испарителе при температуре бани, составляющей 30°C, с получением соединений **P<sub>1</sub>** и **P<sub>2</sub>**. Затем продукты высушивали в лиофилизаторе при -80°C для удаления растворителя с получением соединений **P<sub>1</sub>** и **P<sub>2</sub>**.

### **Биологическое тестирование**

#### **1. Анализ активности фермента ААК1 *in vitro***

[170] Исходный раствор соединения (концентрация: 10 мМ, растворенное в DMSO) разбавляли с помощью DMSO до 0,2 мМ, а затем разбавляли с помощью DMSO при 5-кратном градиенте с получением растворов соединения в 10 концентрациях. После этого растворы соединения в разных концентрациях разбавляли 50-кратно в 1× буфере для анализа киназной реакции (содержащем 40 мМ Tris, 20 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1% BSA и 0,5 мМ DTT) для последующего применения. ААК1 (Signalchem, кат. № А01-11G-10) разбавляли с помощью 1× буфера для анализа киназной реакции до 2-кратной конечной концентрации (конечные концентрации: 30 нМ и 28 нМ). ААК1 добавляли в 384-луночный белый планшет в количестве 2 мкл/лунка и соединения затем добавляли в количестве 1 мкл/лунка. Планшет герметично закрывали с помощью пленки для герметизации планшетов, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 секунд, а затем выдерживали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смешанный раствор АТФ (Promega, кат. № V914В) и субстрата Micro2 (GenScript, кат. № PE0890) составляли при 4-кратной конечной концентрации (применительно к ААК1 соответствующие конечные концентрации АТФ: 15 мкМ и 5 мкМ, а соответствующая конечная концентрация Micro2: 0,1 мг/мл). В реакционный планшет добавляли смешанный раствор АТФ и субстрата в количестве 1 мкл/лунка. Планшет герметично закрывали с помощью пленки для герметизации планшетов и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 секунд. Реакцию осуществляли при комнатной температуре в течение 60 минут (ААК1). ADP-Glo (Promega, кат. № V9102) переносили в 384-луночный планшет в количестве 4 мкл/лунка и центрифугирование осуществляли при 1000 об/мин в течение 1 минуты. Смесь инкубировали при 25°C в течение 40 минут. Раствор для детекции переносили в 384-луночный планшет в количестве 8 мкл/лунка и центрифугирование осуществляли при 1000 об/мин в течение 1 минуты. Полученную смесь инкубировали при 25°C в течение 40 минут. Значения уровня сигнала, выраженные как RLU (относительная единица

люминесценции), считывали с применением многорежимного микропланшет-ридера Biotek и процентное значение ингибирования рассчитывали в соответствии со следующей формулой:  $[1 - (\text{LUM}_{\text{соединение}} - \text{LUM}_{\text{положительный контроль}}) / (\text{LUM}_{\text{отрицательный контроль}} - \text{LUM}_{\text{положительный контроль}})] \times 100$ . Значения  $\text{IC}_{50}$  рассчитывали с использованием программного обеспечения Graphpad 7.0 с применением четырехпараметрического нелинейного уравнения аппроксимации. Конкретные результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующая активность в отношении ААК1

Номер соединения	$\text{IC}_{50}/\text{nM}$
Соединение 1	14,72
Соединение 2	9,29
Соединение 3	10,92
Соединение 5	6,37
Соединение 6	10,97
Соединение 7	13,81
Соединение 10	11,47
Соединение 11	5,74
Соединение 13	10,57
Соединение 14	12,62
Соединение 15	19,82
Соединение 16	22,26
Соединение 17	26,77
Соединение 18	9,55
Соединение 19	37,73
Соединение 20	16,06
Соединение 21	13,74
Соединение 22	32,08
Соединение 23	38,62
Соединение 24	22,46
Соединение 25	11,94
Соединение 26	11,01
Соединение 27	43,09
Соединение 28	5,96
Соединение 29	10,98
Соединение 30	9,08
Соединение 31	10,92

Вывод: соединения по настоящему изобретению демонстрируют относительно высокую ингибирующую активность в отношении рецептора ААК1.

## 2. Фармакокинетическое тестирование на собаках породы бигль

[171] **Подопытные животные:** самцы собак породы бигль, приблизительно 8-11 кг, 6 собак породы бигль/соединение, приобретены у Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd.

[172] **Способ проведения эксперимента:** в день эксперимента 12 собак породы бигль произвольным образом группировали в зависимости от значений их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение периода от 12 до 14 ч за один день до введения и кормили через 4 ч после введения; и при этом введение проводили в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2. Информация о введении

Группа	Номер	Информация о введении					
	Самцы	Тестируемые соединения	Доза для введения (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранный образец	Способ введения
G1	3	LX-9211	1	1	1	Плазма крови	Внутривенно
G2	3		3	0,6	5	Плазма крови	Внутрижелудочно
G3	3	Соединение 19	1	1	1	Плазма крови	Внутривенно
G4	3		3	0,6	5	Плазма крови	Внутрижелудочно

Примечание: среда-носитель для внутривенного введения 5% DMA + 5% солютола + 90% солевого раствора; среда-носитель для внутрижелудочного введения: 0,5% MC

(DMA: диметилацетамид; солютол: полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат; солевой раствор: физиологический солевой раствор; MC: метилцеллюлоза)

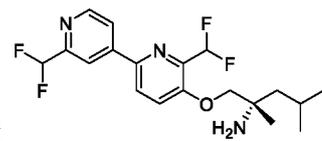
[173] Перед введением и после него 1 мл крови отбирали из яремных вен или вен конечностей и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Центрифугирование

выполняли при 5000 об/мин при 4°C в течение 10 мин и осуществляли сбор плазмы крови. Моменты времени сбора образцов крови как для группы внутривенного введения, так и для группы внутрижелудочного введения LX9211 включают: 0 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч и 24 ч, и моменты времени сбора образцов крови как для группы внутривенного введения, так и для группы внутрижелудочного введения соединения 19 включают: 0 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч и 48 ч. Перед выполнением анализа и детекции все образцы хранили при -80°C. Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS. Результаты эксперимента показаны в таблице 3.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры тестируемых соединений в плазме крови собак породы бигль

Тестируемые соединения	Способ введения	CL (мл/мин/кг)	Vd <sub>ss</sub> (л/кг)	AUC <sub>0-t</sub> (ч×нг/мл)	F (%)
LX-9211	внутривенно (1 мг/кг)	22,2±7,7	9,08±1,4	751±204	-
	внутрижелудочно (3 мг/кг)	-	-	500±183	22,2±8,1
Соединение 19	внутривенно (1 мг/кг)	39,8±10	23,6±3,8	398±94	-
	внутрижелудочно (3 мг/кг)			1353±83	113±6,9

-: не применимо.



Примечание: LX-9211 характеризуется структурой

**Вывод.** Вывод. Соединения по настоящему изобретению обладают хорошими фармакокинетическими характеристиками.

### 3. Тестирование в отношении калиевого ионного канала hERG

[174] **Экспериментальная платформа:** электрофизиологическая ручная система фиксации потенциала

[175] **Клеточная линия.** Клеточные линии яичника китайского хомячка (CHO), стабильно экспрессирующие калиевый ионный канал hERG

[176] **Способ проведения эксперимента.** В отношении клеток CHO (яичника китайского хомячка), стабильно экспрессирующих калиевый канал hERG, применяли методику локальной фиксации потенциала в конфигурации "целая клетка" для регистрирования

тока в калиевом канале hERG при комнатной температуре. Стекланный микроэлектрод получали из заготовки для стекланных электродов (BF150-86-10, Sutter) с помощью пуллера. Сопротивление на острие после заполнения жидкостью электрода составляло приблизительно 2-5 МΩ. Стекланный микроэлектрод может быть присоединен к усилителю фиксации потенциала путем вставки стеклнного микроэлектрода в зонд-усилитель. Напряжение смещения и регистрирование данных контролировали и регистрировали с помощью программного обеспечения pClamp 10 посредством компьютера. Частота получения проб составляла 10 кГц, и частотная фильтрация составляла 2 кГц. После того, как получали данные для целых клеток, клетки фиксировали при -80 мВ, и ступенчатое напряжение, которое индуцировало ток в калиевом канале hERG ( $I_{\text{hERG}}$ ) деполяризовали от -80 мВ до +20 мВ в течение 2 с, затем реполяризовали до -50 мВ и возвращали к -80 мВ через 1 с. Данную стимуляцию напряжением осуществляли каждые 10 с и процесс введения начинали после того, как было подтверждено, что ток калия в hERG является стабильным (по меньшей мере 1 минуту). Соединение вводили в течение по меньшей мере 1 минуты для каждой тестируемой концентрации и по меньшей мере 2 клетки ( $n \geq 2$ ) тестировали в случае каждой концентрации.

**[177] Обработка данных** Обработку аналитических данных проводили с применением программного обеспечения pClamp 10, GraphPad Prism 5 и Excel. Степень ингибирования тока в калиевом канале hERG (максимальное значение следового тока hERG индуцировалось при -50 мВ) при разных концентрациях соединения рассчитывали с помощью следующей формулы:

$$\% \text{ ингибирования} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%,$$

где % ингибирования представляет собой процентную долю ингибирования тока в калиевом канале hERG соединением, и  $I$  и  $I_0$  представляют собой амплитуду тока калия в hERG после и до введения доз соответственно.

Соединение  $IC_{50}$  рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5 путем аппроксимации в соответствии со следующим уравнением:

$$Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) \times \text{угловой коэффициент Хилла}))}$$

В уравнении  $X$  представляет собой Log-значение тестируемой концентрации тестируемого образца,  $Y$  представляет собой долю ингибирования в процентах при соответствующей концентрации, и Низ и Верх представляют собой минимальную и максимальную процентную долю ингибирования в процентах соответственно.

**[178] Результаты эксперимента.** Значения  $IC_{50}$  для ингибирующего эффекта тестируемых соединений в отношении тока в калиевом канале hERG показаны в таблице 4.

Таблица 4. Ингибирование, оказываемое тестируемыми соединениями, в отношении тока в калиевом канале hERG

Тестируемые соединения	Степень ингибирования при наиболее высокой тестируемой концентрации	IC <sub>50</sub> (мкМ)
LX-9211	102,2 ± 4,08% при 40 мкМ	1,82
Соединение 3	86,6 ± 1,77% при 40 мкМ	8,75
Соединение 19	68,9 ± 1,80% при 40 мкМ	24,1

#### 4. Мышиная модель нейропатической боли, индуцированная наложением лигатуры на спинномозговой нерв (SNL)

[179] Самцов мышей C57BL/6J (возрастом 8 недель), приобретенных у Jinan Pengyue Experimental Animal Breeding Co., Ltd., выращивали с адаптацией в течение одной недели, а затем получали модели. Конкретный способ получения включает следующие стадии:

- 1) дезинфицирование хирургического инструмента и лигатуры;
- 2) анестезирование мышей с помощью изофлурана, а затем размещение мышей на операционном столе в положении лежа;
- 3) сбривание шерсти в области, находящейся рядом с тазовыми костями мышей, и подготовка кожи и выполнение разреза, длиной приблизительно 2 см вдоль позвоночника;
- 4) отделение фасций вдоль позвоночника, выполнение тупой диссекции мышц и обнажение поперечного отростка L5;
- 5) осторожное разрезание поперечного отростка L5 с помощью щипцов и обнажение спинномозгового нерва L5;
- 6) осторожное отделение спинномозгового нерва L5 с помощью стеклянной препаровальной иглы и наложение лигатуры на нерв L5 с использованием лигатуры 5-0 и
- 7) сшивание мышц и кожи и дезинфицирование их с помощью йодофора.

[180] Мышей, в случае которых моделирование не являлось успешным, устраняли на следующий день после моделирования (маркер успешного моделирования: мыши, задние лапы которых поджаты). После моделирования мышей поглаживали в течение периода от 3 до 5 минут каждый день с целью обеспечения того, чтобы животные привыкли к экспериментатору, а затем мышей помещали на металлическую рамку для измерения боли на период длительностью от 40 до 60 минут для обеспечения адаптации. После 3 дней акклиматизации применяли нити фон Фрея (Aesthesio®; 0,16 г, 0,4 г, 0,6 г, 1,0 г, 1,4 г и 2,0 г) для тестирования с определением для животных значений, имеющих на исходном уровне до введения (восходящий подход при осуществлении тестирования). Для каждого

животного тестирование осуществляли дважды и средние значения регистрировали с интервалами, составляющими по меньшей мере 5 минут. Животных группировали в соответствии со значениями на исходном уровне (10 животных на группу). После группирования внутрижелудочно вводили LX-9211 (1 и 10 мг/кг), соединение 3 (1 и 10 мг/кг) или среду-носитель (40% PEG-400 + 10% этанола + 15% Tween 80 + 35% физиологического солевого раствора). В отношении мышей выполняли тестирование на предмет болевого порога для боли, вызываемой механическими раздражителями (МРТ), через 1, 3 и 6 часов после введения. Кривую зависимости МРТ от времени строили с применением GraphPad 8.3.0 и выполняли статистический анализ.

**[181]** Результаты и вывод. Результаты показаны на фигуре 1. Через 1, 3 и 6 часов после однократного введения LX-9211 и соединения 3 (оба из которых вводили в дозе 10 мг/кг) эффективно повышали уровень болевого порога у мышей после моделирования SNL. Анальгезирующая эффективность LX-9211 (10 мг/кг) достигала пикового уровня через 1 час после введения и впоследствии эффективность постепенно снижалась. Анальгезирующая эффективность соединения 3 (10 мг/кг) достигала пикового уровня через 3 часа после введения и характеризовалась тенденцией оставаться стабильной по прошествии периода от 1 часа до 6 часов после введения. Соединение 3 характеризовалось лучшей эффективностью, чем LX-9211 через 3 и 6 часов после введения. Вышеуказанные данные демонстрируют, что выступая в качестве анальгезирующего средства, соединение 3 характеризовалось лучшей фармакодинамической активностью, чем LX-9211.

## **5. Тестирование мышей применительно к соотношению головной мозг/кровь**

**5.1 Подопытные животные:** самцы мышей ICR, 20-25 г, 9 мышей/соединение. Приобретены у Chengdu Ddossy Experimental Animals Co., Ltd.

**5.2 Дизайн эксперимента:** в день эксперимента 18 мышей ICR группировали произвольным образом в зависимости от значений их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12-14 ч за один день до введения и кормили через 4 ч после введения.

Таблица 5. Информация о введении

Группа	Номер	Информация о введении					
	Самцы	Тестируемые соединения	Доза для введения (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения
G1	9	LX9211	10	1	10	Плазма крови	Внутрижелудочно
G2	9	Соединение 3	10	1	10	Плазма крови	Внутрижелудочно

Примечание: среда-носитель для внутрижелудочного введения: 40% PEG-400 + 10% этанола + 15% Tween 80 + 35% солевого раствора

(солевой раствор; этанол; Tween 80).

[182] После внутрижелудочного введения собирали цельную кровь и ткань головного мозга по прошествии 0,5 ч, 4 ч и 24 ч и цельную кровь центрифугировали с целью отделения плазмы крови. Ткань головного мозга промывали с помощью холодного физиологического солевого раствора с целью удаления остаточной крови, имеющейся на поверхности, обеспечивали дренирование жидкости, а затем гомогенизировали. Перед выполнением анализа и детекции все образцы хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS.

[183] Результаты испытания показаны в таблице 6.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры соединения в плазме крови мышей

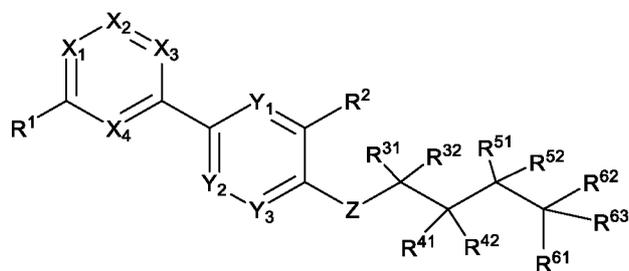
Тестируемые соединения	Способ введения	AUC <sub>0-t</sub> для плазмы крови (ч*нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> для ткани головного мозга (ч*нг/г)	Соотношение головной мозг/плазма крови
LX9211	внутрижелудочно (10 мг/кг)	6643	110424	16,6
Соединение 3	внутрижелудочно (10 мг/кг)	572	36853	64,5

-: не применимо.

Вывод. Соединения по настоящему изобретению, в частности соединение 3, характеризуются высокой способностью к проникновению в головной мозг.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,



(I),

где

каждый из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  независимо выбран из N или  $CR^x$ ;

каждый из  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо выбран из N или  $CR^y$ ;

Z выбран из  $NR^z$  или O;

$R^z$  выбран из H, дейтерия, галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила;

каждый из  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, нитро, циано, гидроксила, сульфоила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксил $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ;

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, -COOH, циано, сульфоила, aminoацила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси, гидроксил $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, -NHC(O) $C_{1-6}$ алкила, -NHC(O) $C_{3-6}$ циклоалкила, -NHC(O) $C_{4-6}$ гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC $C_{1-6}$ алкила или -NHC(O)OC $C_{1-6}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями  $R^A$ ;

каждый из  $R^{31}$  и  $R^{32}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидроксил $C_{1-6}$ алкила; или  $R^{31}$  и  $R^{32}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил или 4-6-

членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, C<sub>1-6</sub>алкила, галогена, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксисC<sub>1-6</sub>алкила;

или R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> вместе образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O или S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо выбран из H, дейтерия, amino, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, циано, гидроксила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксисC<sub>1-6</sub>алкила;

или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксисC<sub>1-6</sub>алкила;

или R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup>, или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

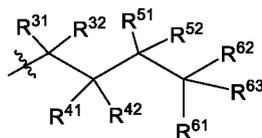
или R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup>, или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют C<sub>4-6</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

или R<sup>51</sup> и R<sup>61</sup>, или R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,

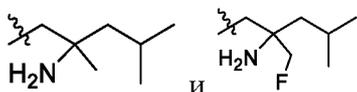
содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

или R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>5-10</sub>кольцо с мостиковой связью или C<sub>5-11</sub>спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

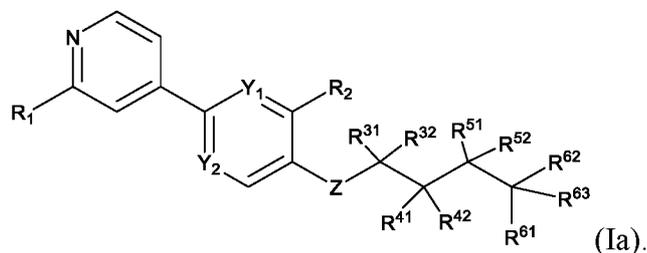
R<sup>A</sup> выбран из дейтерия, галогена, амино, циано, гидроксила, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогенC<sub>1-6</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-6</sub>алкокси или гидроксисC<sub>1-6</sub>алкила,



при условии, что, если Z выбран из O, не образует следующие структуры:



2. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, характеризующиеся структурой формулы (Ia),



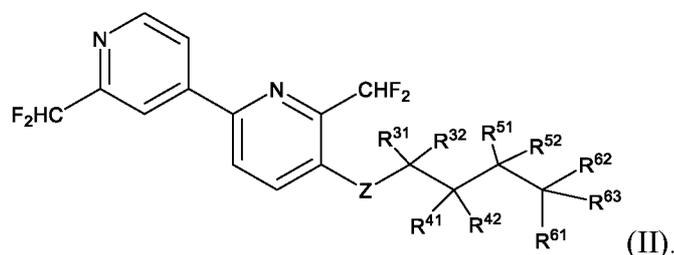
3. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по пп. 1-2 где

R<sup>1</sup> выбран из сульфоила, аминоацила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, -NHC(O)C<sub>1-4</sub>алкила, -NHC(O)C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -NHC(O)C<sub>4-6</sub>гетероциклоалкила, -NHC(O)NHC<sub>1-4</sub>алкила или -NHC(O)OC<sub>1-4</sub>алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями R<sup>A</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из циано, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила или дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила;

R<sup>A</sup> выбран из дейтерия, F, Cl, амино, циано, гидроксила, C<sub>1-3</sub>алкила, галогенC<sub>1-3</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогенC<sub>1-3</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкокси или гидроксисC<sub>1-3</sub>алкила.

4. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, характеризующиеся структурой формулы (II),



5. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по любому из пп. 1-4, где

$Z$  выбран из  $NR^z$  или  $O$ ;

$R^z$  выбран из  $H$ , дейтерия или  $C_{1-4}$ алкила;

каждый из  $R^{31}$  и  $R^{32}$  независимо выбран из  $H$ , дейтерия,  $F$ ,  $Cl$ , циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидрокси $C_{1-4}$ алкила; или  $R^{31}$  и  $R^{32}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил или 4- или 5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из  $N$ ,  $S$  и  $O$ , где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $R^A$ ;

каждый из  $R^{41}$  и  $R^{42}$  независимо выбран из  $H$ , дейтерия, amino,  $C_{1-4}$ алкила, галогена, циано, гидроксила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-4-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $N$ ,  $S$  и  $O$ , дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидрокси $C_{1-4}$ алкила; или  $R^{41}$  и  $R^{42}$  вместе образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 4- или 5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из  $N$ ,  $S$  и  $O$ , где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $R^A$ ;

каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из  $H$ , дейтерия, amino, галогена,  $C_{1-4}$ алкила, циано, гидроксила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-4}$ алкил-3-членного циклоалкила,  $-C_{1-4}$ алкил-4-членного

циклоалкила, -С<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного С<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила; или R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил или 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>;

каждый из R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> и R<sup>63</sup> независимо выбран из H, дейтерия, галогена, амина, циано, гидроксис<sub>1-4</sub>алкила, галогенс<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного С<sub>1-4</sub>алкила, С<sub>1-4</sub>алкокси, галогенс<sub>1-4</sub>алкокси, -С<sub>1-4</sub>алкил-3-членного циклоалкила, -С<sub>1-4</sub>алкил-4-членного циклоалкила, -С<sub>1-4</sub>алкил-5-членного циклоалкила, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного С<sub>1-4</sub>алкокси или гидроксис<sub>1-4</sub>алкила;

или R<sup>31</sup> и R<sup>41</sup>, или R<sup>41</sup> и R<sup>51</sup> вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил или 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>;

или R<sup>41</sup> и R<sup>61</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 6-членный циклоалкил или 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>;

или R<sup>Z</sup> и R<sup>41</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, где гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R<sup>A</sup>;

или R<sup>51</sup> и R<sup>61</sup>, или R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют 3-членный циклоалкил, 4-членный циклоалкил, 5-членный циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями R<sup>A</sup>;

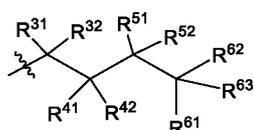
или  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  и  $R^{63}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 6-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 7-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 8-членное бициклическое кольцо с мостиковой связью, 5-членное спирокольцо, 6-членное спирокольцо, 7-членное спирокольцо, 8-членное спирокольцо, 9-членное спирокольцо или 10-членное спирокольцо, где кольцо с мостиковой связью и спирокольцо необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $R^A$ ;

$R^A$  выбран из дейтерия, F, Cl, амино, циано, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси или гидрокси $C_{1-4}$ алкила.

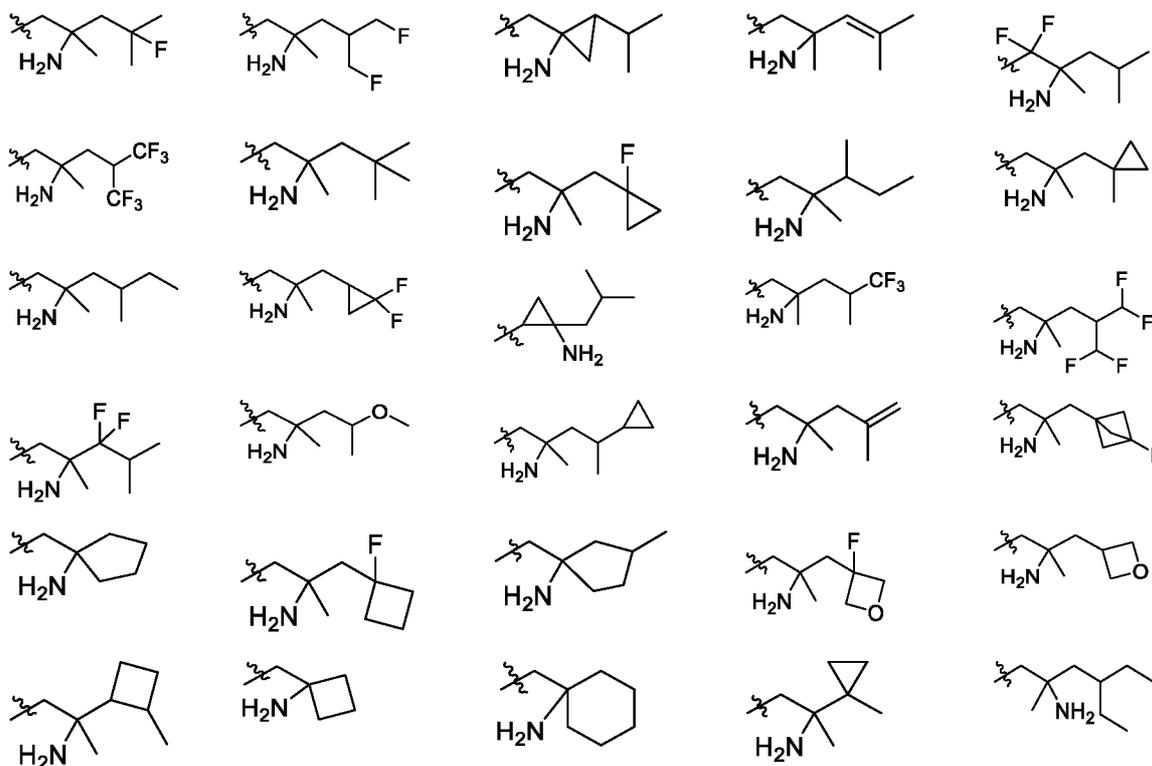
6. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по любому из пп. 1-4, где

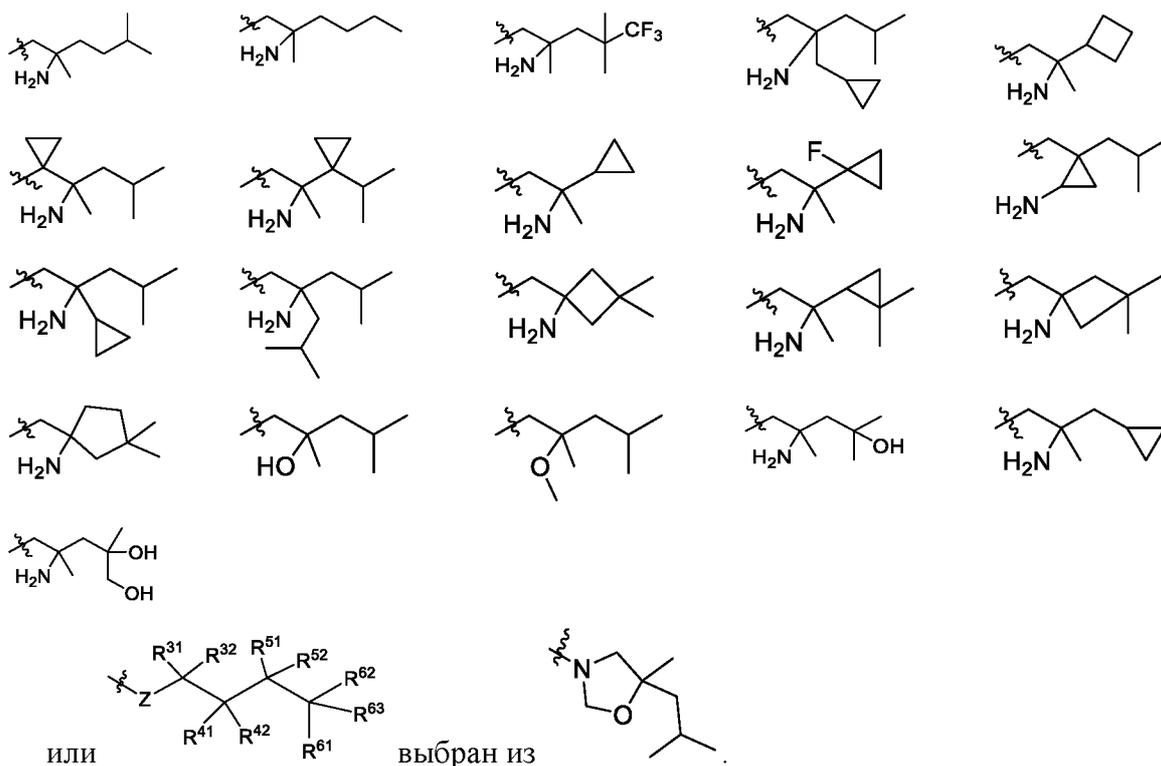
Z выбран из  $NR^Z$  или O;

$R^Z$  выбран из H, дейтерия, метила, этила, н-пропила или изопропила;

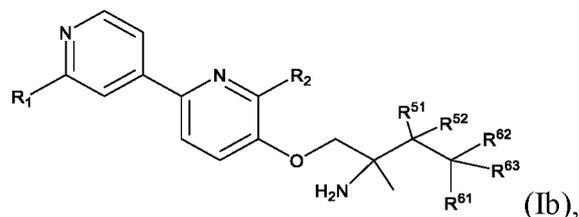


выбран из следующих групп:





7. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, характеризующиеся структурой формулы (Ib),



при этом  $R^1$  выбран из галоген $C_{1-3}$ алкила,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила,  $-NHC(O)C_{3-6}$ циклоалкила,  $-NHC(O)C_{4-6}$ гетероциклоалкила,  $-NHC(O)NHC_{1-4}$ алкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, amino, циано или гидроксила;

$R^2$  выбран из циано, галоген $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;

каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из H или дейтерия;

$R^{61}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, amino, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидроксид $C_{1-6}$ алкила;

каждый из  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из галогена, амино, циано, гидроксила,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, дейтерированного  $C_{1-6}$ алкокси или гидрокси $C_{1-6}$ алкила;

или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S и O, или двойную связь, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, амино, циано или гидроксила.

8. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 7, где

$R^1$  выбран из галоген $C_{1-3}$ алкила,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила,  $-NHC(O)C_{3-6}$ циклоалкила или  $-NHC(O)OC_{1-4}$ алкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, амино, циано или гидроксила;

$R^2$  выбран из циано или галоген $C_{1-3}$ алкила;

каждый из  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо выбран из H или дейтерия;

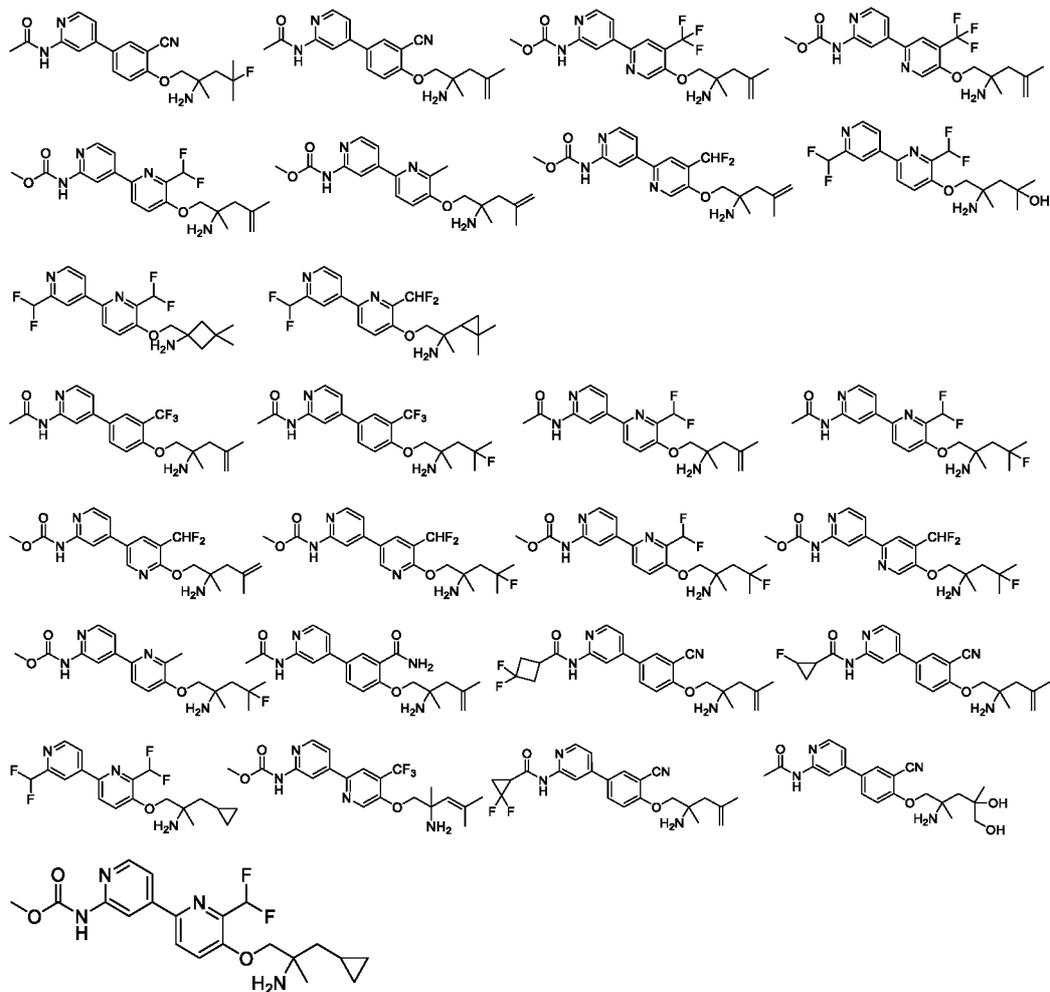
$R^{61}$  независимо выбран из H, дейтерия, галогена, амино, циано, гидроксила,  $C_{1-3}$ алкила или гидрокси $C_{1-3}$ алкила;

каждый из  $R^{62}$  и  $R^{63}$  независимо выбран из галогена, амино, циано, гидроксила,  $C_{1-3}$ алкила, галоген $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила или гидрокси $C_{1-3}$ алкила;

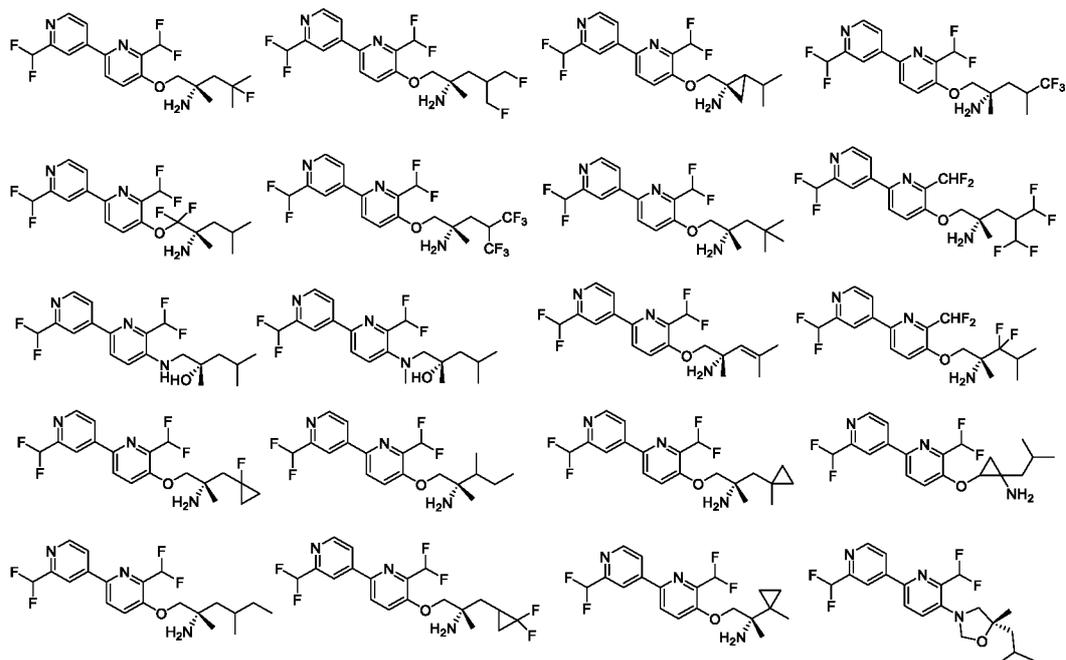
или  $R^{61}$  и  $R^{62}$  вместе с атомом(-ами) углерода, к которому(-ым) каждый из них присоединен, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил или двойную связь, где циклоалкил необязательно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, F, Cl, амино, циано или гидроксила.

9. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где соединение выбрано из следующих структур:

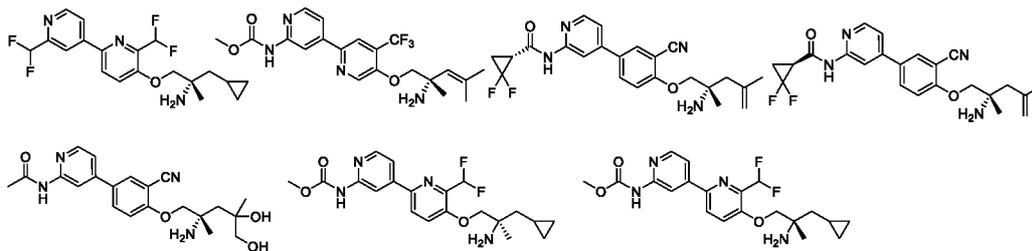




10. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где соединение выбрано из следующих структур:







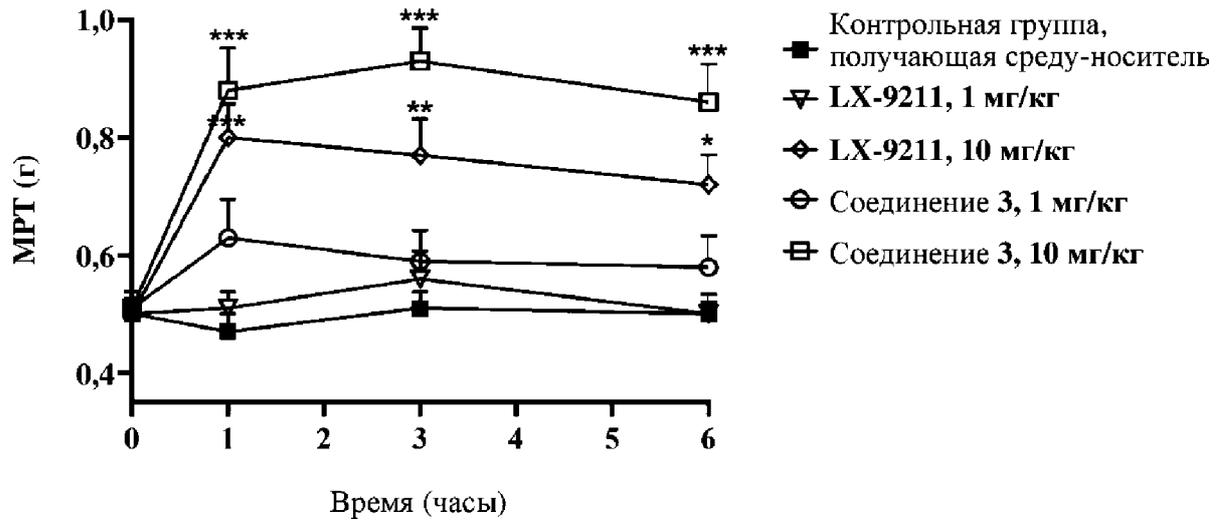
11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемые носитель и/или вспомогательное вещество.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, содержащая 1-1500 мг соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл по любому из пп. 1-10 и носитель и/или вспомогательное вещество.

13. Применение соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-10 или композиции по пп. 11-12 в получении лекарственного средства для лечения ААК1-опосредованного заболевания.

14. Применение по п. 13, где ААК1-опосредованное заболевание представляет собой диабетическую нейропатическую боль или постгерпетическую невралгию.

15. Способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-10 или композиции по п. 11 или п. 12, где терапевтически эффективное количество составляет предпочтительно 1-1500 мг, и заболевание предпочтительно представляет собой диабетическую нейропатическую боль или постгерпетическую невралгию.



ФИГ. 1