

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490196 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.19(22) Дата подачи заявки
2022.08.18(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) БЕНЗОПРОИЗВОДНОЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО АЗОТСОДЕРЖАЩЕГО КОЛЬЦА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 202110940107.4; 202111048416.7;
202111532328.4; 202210255370.4;
202210496109.3; 202210558720.4;
202210903696.3(32) 2021.08.18; 2021.09.08; 2021.12.16;
2022.03.22; 2022.05.12; 2022.05.25;
2022.07.29

(33) CN

(86) PCT/CN2022/113216

(87) WO 2023/020566 2023.02.23

(71) Заявитель:

СИЦЗАН ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

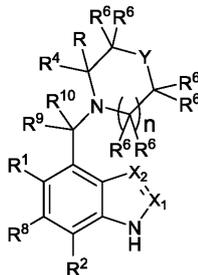
(72) Изобретатель:

Чжан Чэнь, Ляо Юйтин, Чжу Гочжи,
Тан Дачао, Юй Янь, Тан Пинмин, Чэн
Синьфань, Ли Яо, Ни Цзя, Янь Панкэ
(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) Предусмотрены соединения, представленные общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, его промежуточное соединение, способ его получения и его применение в получении лекарственного средства для лечения заболевания, ассоциированного с активностью или количественным уровнем экспрессии фактора В системы комплемента.



A1

202490196

202490196

A1

БЕНЗОПРОИЗВОДНОЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО АЗОТСОДЕРЖАЩЕГО КОЛЬЦА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Область техники, к которой относится изобретение

[1] Настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, дейтерату, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, его промежуточному соединению, его способу получения и его применению в получении лекарственного средства для лечения заболевания, ассоциированного с активностью или количественным уровнем экспрессии фактора В системы комплемента.

Уровень техники

[2] Фактор В системы комплемента представляет собой компонент альтернативного пути системы комплемента и принимает участие в осуществлении в организме специфических и неспецифических иммунных механизмов. Он содержит домен сериновой протеазы (SP). В активированном состоянии он обеспечивает осуществление каталитической активности конвертаз C3 и C5 альтернативного пути. Фактор В системы комплемента циркулирует в виде неактивного профермента (т. е. зимогена) и активируется только после расщепления белковым фактором D. Однако белковый фактор D может расщеплять фактор В системы комплемента только если он связан с C3:C3 (H₂O) и C3b в активированной форме. Фактор В системы комплемента продуцируется в виде одноцепочечного белка и расщепляется фактором D с образованием двух пептидных фрагментов (Va и Vb). Участок Vb (содержащий SP-домен) остается связанным с C3 (H₂O) и C3b, образуя конвертазу [C3(H₂O)Vb и C3bVb] альтернативного пути. SP-домен Vb, являясь частью конвертазы C3, обладает особой каталитической активностью для расщепления молекул C3. Добавление еще одной молекулы C3b к конвертазе C3 альтернативного пути может обеспечить получение конвертазы C5 (C3bVbC3b). Являясь частью конвертазы C5 альтернативного пути, SP-домен Vb расщепляет молекулу C5, обеспечивая сборку C5-C9 и в итоге образование мембраноатакующего комплекса (MAC), который участвует в опосредовании различных заболеваний почек посредством лизиса клеток, способствуя высвобождению цитокинов и воспалительных медиаторов, взаимодействуя с цитокинами и способствуя синтезу коллагена IV. Следовательно, фактор В системы комплемента является ключевым ферментом в процессе активации

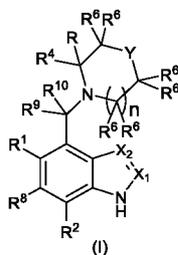
альтернативного пути системы комплемента и может использоваться в качестве подходящей мишени для подавления пути активации системы комплемента.

Сущность изобретения

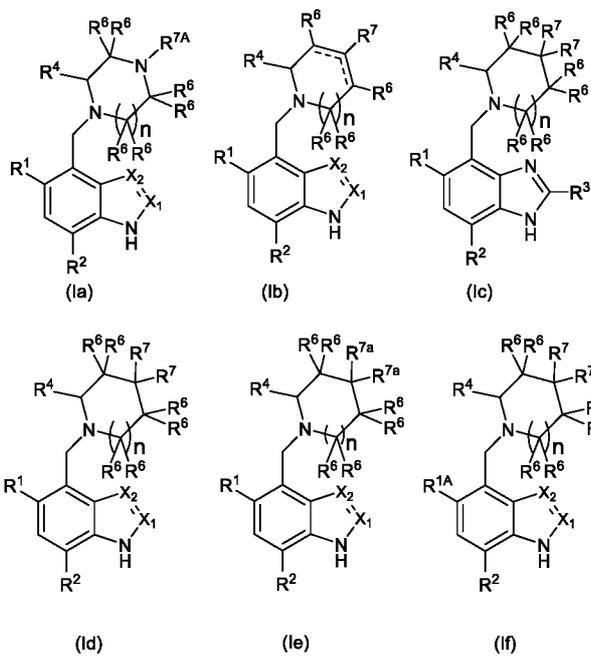
[3] Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла, способных к ингибированию фактора В системы комплемента, его промежуточного соединения, способа его получения и его применения в получении лекарственного средства для лечения заболевания, ассоциированного с активностью или количественным уровнем экспрессии фактора В системы комплемента.

[4] Соединение по настоящему изобретению характеризуется хорошей ингибирующей активностью в отношении фактора В системы комплемента и характеризуется хорошей степенью ингибирования уровня С3а *in vivo*, биологической доступностью и безопасностью.

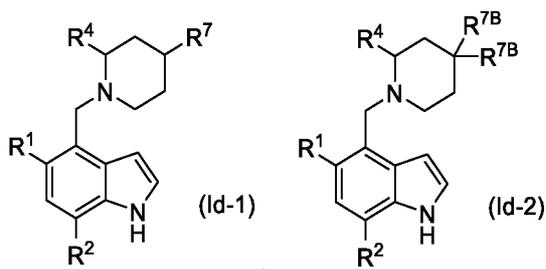
[5] Настоящее изобретение предусматривает соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл, где



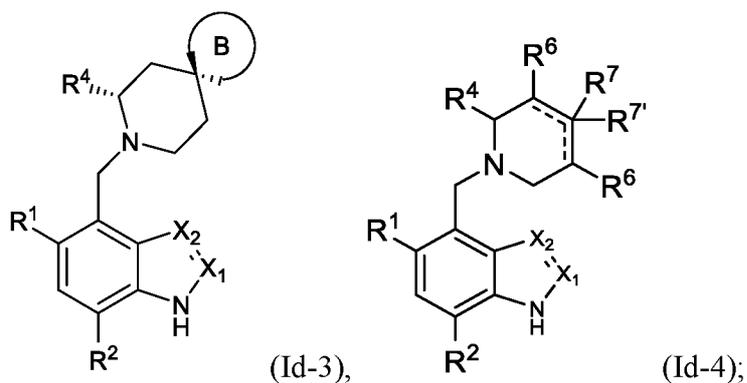
в некоторых вариантах осуществления соединения общей формулы (I) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If),



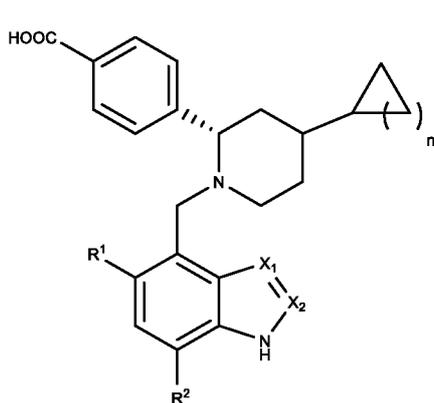
в некоторых вариантах осуществления соединение общей формулы (I) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-1) или общей формулой (Id-2),



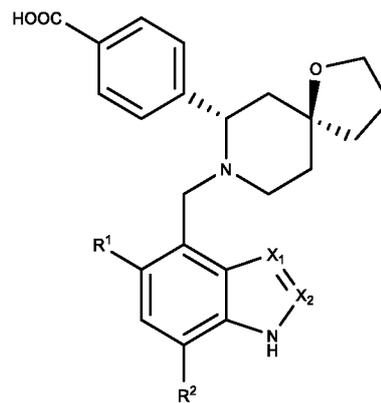
в некоторых вариантах осуществления соединение общей формулы (I) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-3) и общей формулой (Id-4),



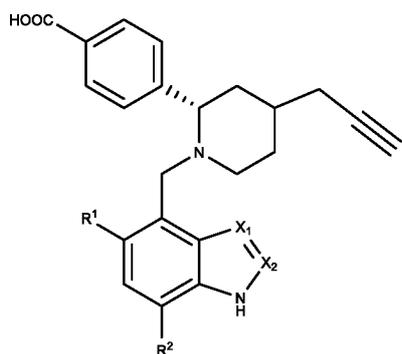
в некоторых вариантах осуществления соединение общей формулы (I) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-5), общей формулой (Id-6), общей формулой (Id-7) и общей формулой (Id-8),



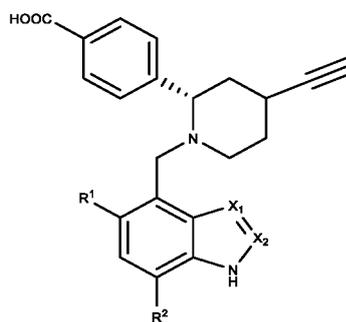
(Id-5),



(Id-6),



(Id-7),



(Id-8);

в некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)C_{1-6}$ алкила, $-W-R^{1d}$, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-8} карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)C_{1-4}$ алкила, $-W-R^{1d}$, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

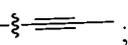
в некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, $-W-R^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из R^{1A} ;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , метила, этила, пропила, изопрпила, трет-бутила, метокси, этокси, изопрпокси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, метилтио, этилтио, циклопропила, циклобутила или $-W-R^{1d}$, где метил, этил, пропил, изопрпил, трет-бутил, метокси, этокси, изопрпокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, метилтио, этилтио, циклопрпил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , метила, этила, пропила, изопрпила, трет-бутила, метокси, этокси, изопрпокси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, метилтио, этилтио, циклопропила, циклобутила, -O-циклопропила, -O-циклобутила, -O-циклопентила, где метил, этил, пропил, изопрпил, трет-бутил, метокси, этокси, изопрпокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, метилтио, этилтио, циклопрпил, циклобутил, -O-циклопрпил, -O-циклобутил или -O-циклопентил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2OH$, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , $-OCD_3$, CD_3 , метила, этила, пропила, изопрпила, трет-бутила, метокси, этокси, изопрпокси, циклопропила, этинила, $-CH_2$ -циклопропила или -O-циклопропила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$,  или  ;

в некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H, F, Cl, Br, I, $-OCD_3$, CD_3 , метила, этила, пропила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, $-CH_2$ -циклопропила или $-O$ -циклопропила;

в некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из $-OCH_3$ или $-OCD_3$;

в некоторых вариантах осуществления R^{1A} выбран из этинила, пропина, пропаргила, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -циклопентила, $-CH_2$ -оксациклобутила, $-CH_2$ -азациклобутила, $-CH_2$ -пирролидинила, $-O$ -циклопропила, $-O$ -циклобутила, $-O$ -циклопентила, при этом этинил, пропинил, пропаргил, $-O$ -циклопропил, $-O$ -циклобутил, $-O$ -циклопентил или $-CH_2$ - необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^{1A} выбран из этинила, пропина, пропаргила, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -циклопентила, $-CH_2$ -оксациклобутила, $-CH_2$ -азациклобутила, $-CH_2$ -пирролидинила, $-O$ -циклопропила, $-O$ -циклобутила, $-O$ -циклопентила, при этом этинил, пропинил, пропаргил, $-O$ -циклопропил, $-O$ -циклобутил, $-O$ -циклопентил или $-CH_2$ - необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2OH$, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила;

в некоторых вариантах осуществления W выбран из O или S;

в некоторых вариантах осуществления n выбран из 0, 1 или 2;

в некоторых вариантах осуществления p выбран из 0, 1 или 2;

в некоторых вариантах осуществления каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из N или CR^3 ;

в некоторых вариантах осуществления X_1 выбран из CR^3 , и X_2 выбран из CR^3 ;

в некоторых вариантах осуществления X_1 выбран из N, и X_2 выбран из CR^3 ;

в некоторых вариантах осуществления X_1 выбран из CR^3 , и X_2 выбран из N;

в некоторых вариантах осуществления X_1 выбран из N или CH, X_2 выбран из N или CH, где CH необязательно замещен 1 метилом или этилом;

в некоторых вариантах осуществления каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из N;

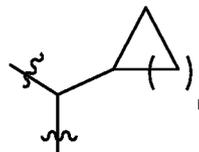
в некоторых вариантах осуществления Y выбран из NR^7 или $C(R^7)_2$;

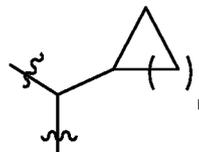
в некоторых вариантах осуществления Y выбран из CR^7R^7 ;

в некоторых вариантах осуществления Y выбран из NR^{7A} ;

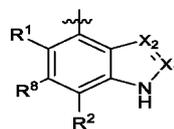
в некоторых вариантах осуществления Y выбран из $C(R^{7a})_2$;

в некоторых вариантах осуществления Y выбран из $C(R^{7B})_2$;

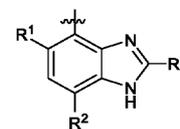


в некоторых вариантах осуществления Y выбран из , и n выбран из 1, 2 или 3;

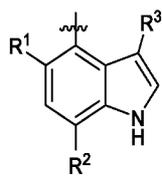
в некоторых вариантах осуществления



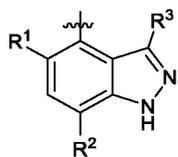
выбран из



,

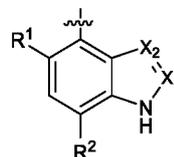


или

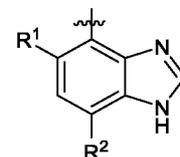


;

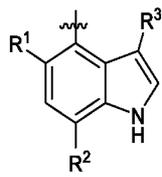
в некоторых вариантах осуществления



выбран из



,

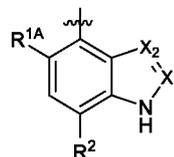


или

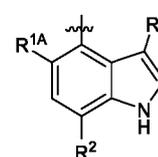


;

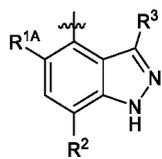
в некоторых вариантах осуществления



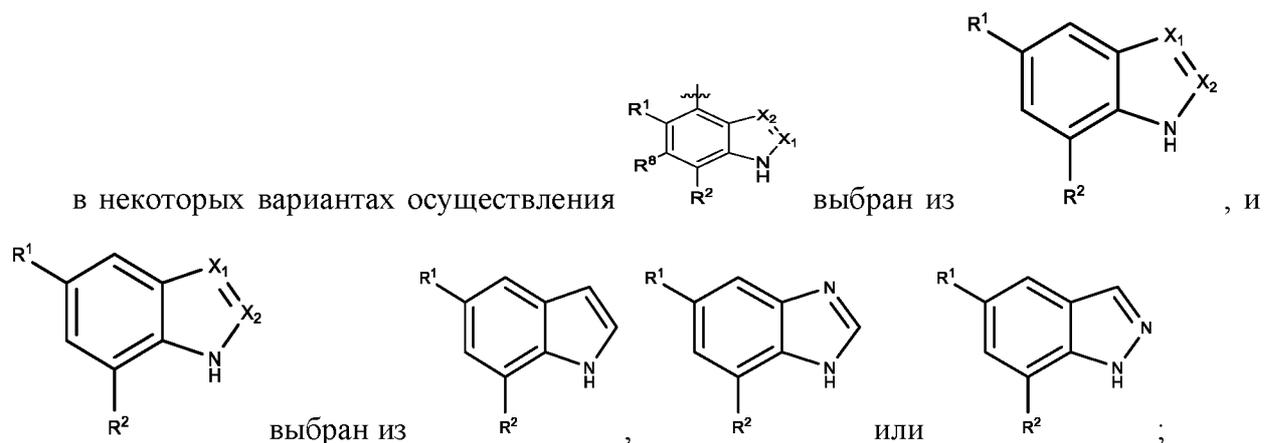
выбран из



или



;



в некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ алкила, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил или гетероарил обязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галогензамещенный C_{1-6} алкил, гидроксизамещенный C_{1-6} алкил, цианозамещенный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-S(=O)_pC_{1-4}$ алкила, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, карбоциклил или гетероарил обязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галогензамещенный C_{1-4} алкил, гидроксизамещенный C_{1-4} алкил или цианозамещенный C_{1-4} алкил, где гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, $-CH_2C(=O)OH$ или $-CH_2C(=O)NH_2$, где метил, этил, пропил или изопропил обязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, $-CH_2C(=O)OH$ или $-CH_2C(=O)NH_2$, где

метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или циано;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из H, метила или этила;

в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из галогена, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, циано или NH_2 ;

в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из галогена, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, циано или NH_2 ;

в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, циано или NH_2 ;

в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила или изопропила;

в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила или изопропила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо выбран из CD_3 , CHD_2 или CH_2D ;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,

NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропила, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропила, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F или -CH₂OH;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила или изопропила;

в некоторых вариантах осуществления R выбран из H или C₁₋₆алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила;

в некоторых вариантах осуществления R выбран из H или C₁₋₄алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

в некоторых вариантах осуществления R выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропила или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила или CF₃;

в некоторых вариантах осуществления R выбран из H;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, C_{3-8} карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропилил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O,

циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁷ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопрпила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопрпил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропирил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, пропинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁷ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопрпила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -CH₂-пропинила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азациклобутила, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -OCH₂-циклопропила, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил,

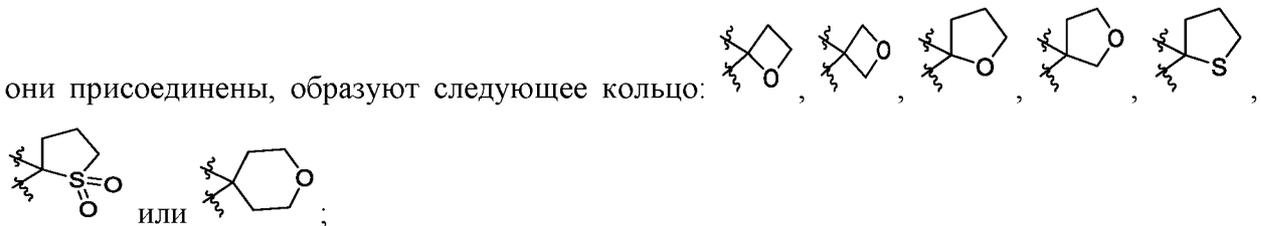
тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, пропинала, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила;

в некоторых вариантах осуществления R⁷ выбран из метоксиметила, метоксиэтила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, азациклопентила, азациклогексила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, этинила, пропинала или пропаргила, где циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азациклобутил, азациклопентил, азациклогексил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, этинил, пропинил или пропаргил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, метила или метокси;

в некоторых вариантах осуществления R⁷ выбран из этинила, пропинала или пропаргила, где этинил, пропинил или пропаргил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, метила или метокси;

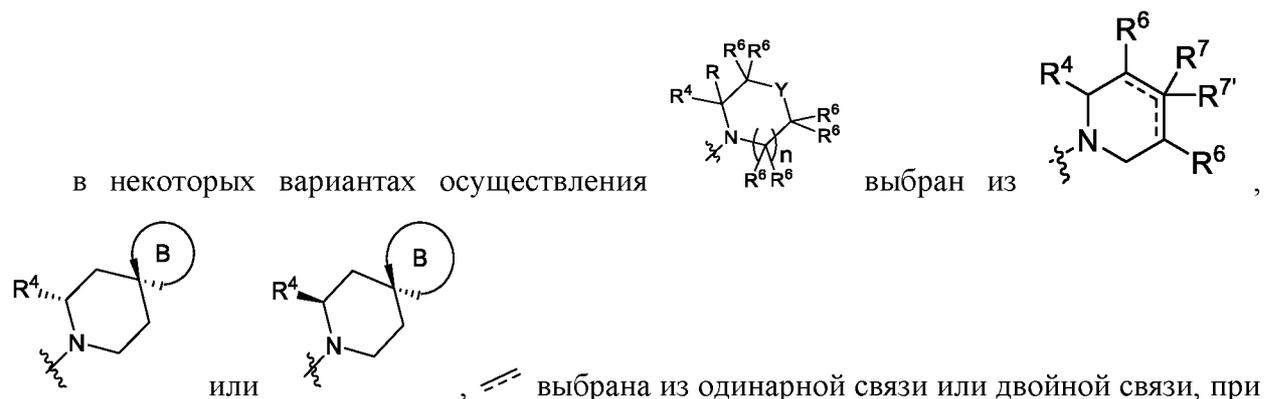
в некоторых вариантах осуществления два R^{7B} вместе с атомом углерода, к которому

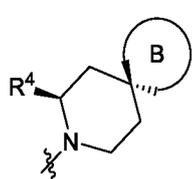
они присоединены, образуют следующее кольцо:

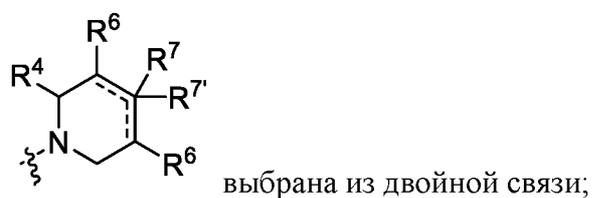


в некоторых вариантах осуществления R⁷ выбран из R⁷;

в некоторых вариантах осуществления R⁷ выбран из H, F, OH, NH₂, метила, этила, метокси или этокси, где метил, этил, метокси и этокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, метила, этила, метокси или этокси;



или  , // выбрана из одинарной связи или двойной связи, при этом если она выбрана из двойной связи, то R^7 отсутствует и не более чем 1 // в

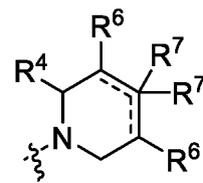


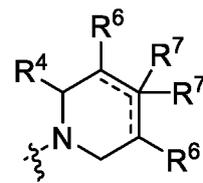
в некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из 3-6-членного гетероциклила, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

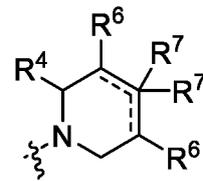
в некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из 3-6-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, NH_2 , $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероциклоалкил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

в некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, NH_2 , $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

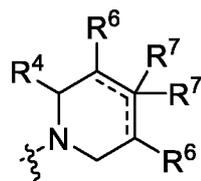
в некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азацicloбутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азацicloбутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, -C(=O)CH₃, метила, этила, метокси или этокси;

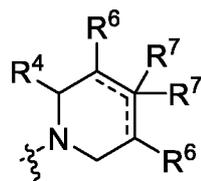


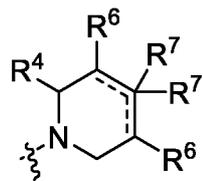
в некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ в  независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;



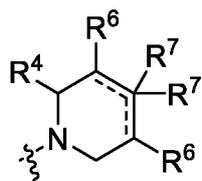
в некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ в  независимо выбран из H, F, Cl, Br, CF₃, метила или этила;



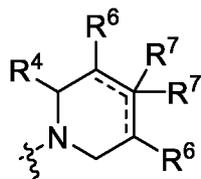
в некоторых вариантах осуществления в  R⁷ выбран из C₂₋₄алкинила, C₃₋₆карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, R^{7'} выбран из H, галогена, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.



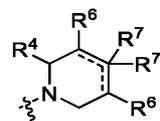
в некоторых вариантах осуществления в R^7 выбран из C_{2-4} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероарила, $R^{7'}$ выбран из H, галогена, OH, $-NH_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклоалкил, гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;



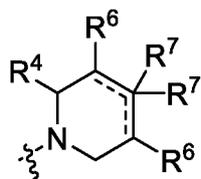
в некоторых вариантах осуществления в R^7 выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, $R^{7'}$ выбран из H, F, OH, или NH_2 , или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R^7 или $R^{7'}$, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;



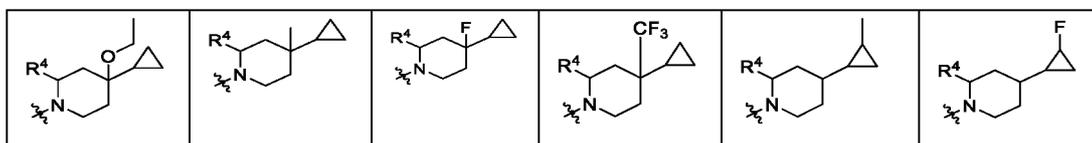
в некоторых вариантах осуществления в R^7 выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, $R^{7'}$ выбран из H, F, OH, или NH_2 , или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R^7 или $R^{7'}$, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF_3 , OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, этинила, пропинала, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила;



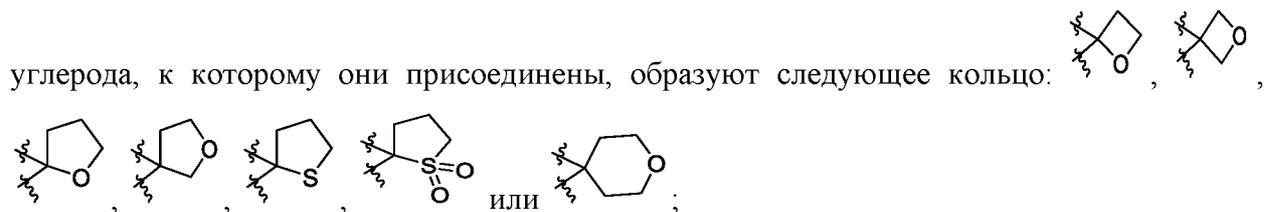
в некоторых вариантах осуществления в R^7 выбран из этинила, пропинала, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, где пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил или циклопентил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF_3 , OH, метила, этила, метокси, этокси или циклопропила, $R^{7'}$ выбран из H, F, OH, NH_2 , метила, этила, метокси или этокси, где метил, этил, метокси и этокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF_3 , OH, метила, этила, метокси или этокси;



в некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из одной из следующих структур:



в некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из R^{7B} , и два R^{7B} вместе с атомом



в некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из R^{7A} или R^{7a} ;

в некоторых вариантах осуществления R^{7A} выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопророкси, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пирозолила, пирролила, имидазолила, фурилла, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопророкси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, пирозолил, пирролил, имидазолил, фурилл, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^{7A} выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопророкси, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пирозолила, пирролила, имидазолила, фурилла, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопророкси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, пирозолил, пирролил, имидазолил, фурилл, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2OH$, циклопропила или циклобутила;

в некоторых вариантах осуществления R^{7A} выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -азациклобутила, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)$ -циклопропила, -

C(=O)-фенила, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2$ -циклопропила, $-S(=O)_2-CH_2$ -циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или имидазолила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{7a} независимо выбран из R^d , F, Cl, Br, I, винила, этинила, пропина, пропаргила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азацклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксацклобутила, оксацклопентила, оксацклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуриила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиримидинила, где винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азацклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксацклобутил, оксацклопентил, оксацклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуриил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{7a} независимо выбран из R^d , F, Cl, Br, I, винила, этинила, пропина, пропаргила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азацклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксацклобутила, оксацклопентила, оксацклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуриила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиримидинила, где винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азацклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксацклобутил, оксацклопентил, оксацклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуриил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2OH$, циклопропила, циклобутила, азацклобутила или пирролидинила;

в некоторых вариантах осуществления R^{7a} выбран из F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CH_2F$, винила, этинила, пропина, пропаргила, $-CH_2$ -пропина, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -

циклобутила, $-\text{CH}_2$ -азациклобутила, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2$ -циклопропила, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})$ -циклопропила, $-\text{C}(=\text{O})$ -фенила, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2$ -циклопропила, $-\text{S}(=\text{O})_2$ - CH_2 -циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуридила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, придазинила, пиразинила или пиримидинила.

в некоторых вариантах осуществления каждый R^d независимо выбран из метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, при этом метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси и изопропокси дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из галогена, этинила, C_2 -алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилзамещенного C_2 -алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_2 -алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^d независимо выбран из метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, при этом метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси и изопропокси дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, этинила, метокси, этокси, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{F}$, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила;

в некоторых вариантах осуществления два R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклический цикл, где гетероциклический цикл необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1d}$, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклический цикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления два R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклический цикл, где гетероциклический цикл необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-

членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

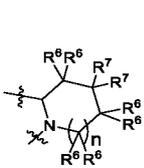
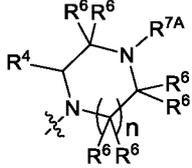
в некоторых вариантах осуществления два R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

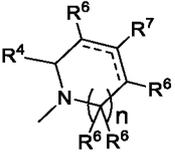
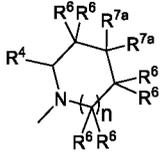
в некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 при смежных положениях могут образовывать двойную связь;

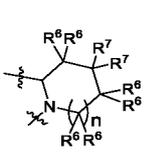
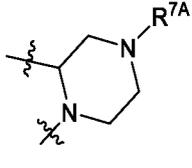
в некоторых вариантах осуществления два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила или цианозамещенного C_{1-6} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

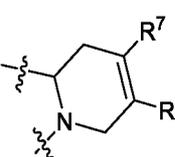
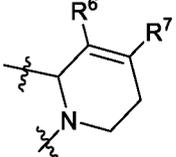
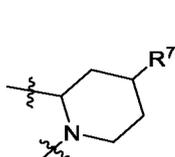
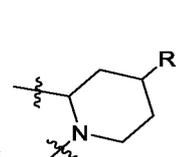
в некоторых вариантах осуществления два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

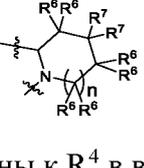
в некоторых вариантах осуществления два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил;

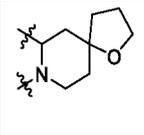
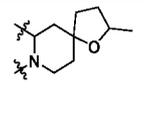
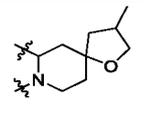
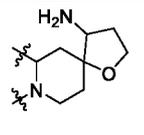
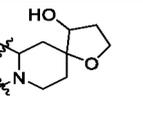
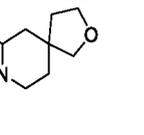
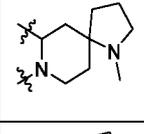
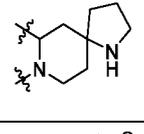
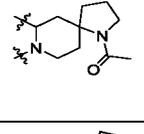
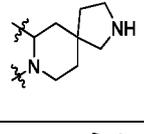
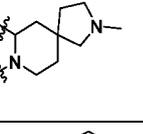
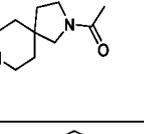
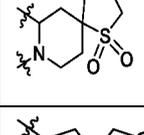
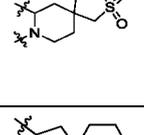
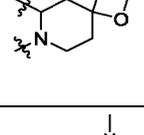
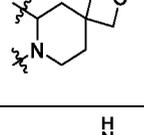
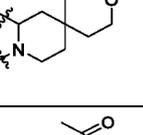
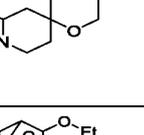
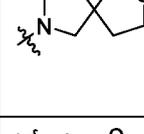
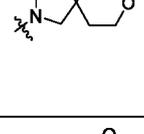
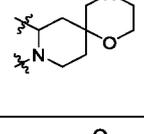
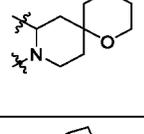
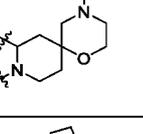
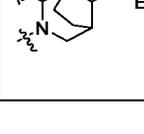
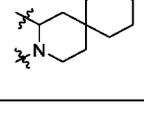
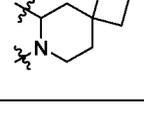
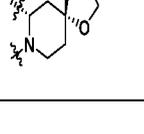
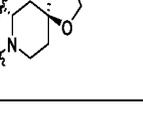
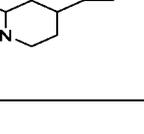
в некоторых вариантах осуществления  выбран из ,

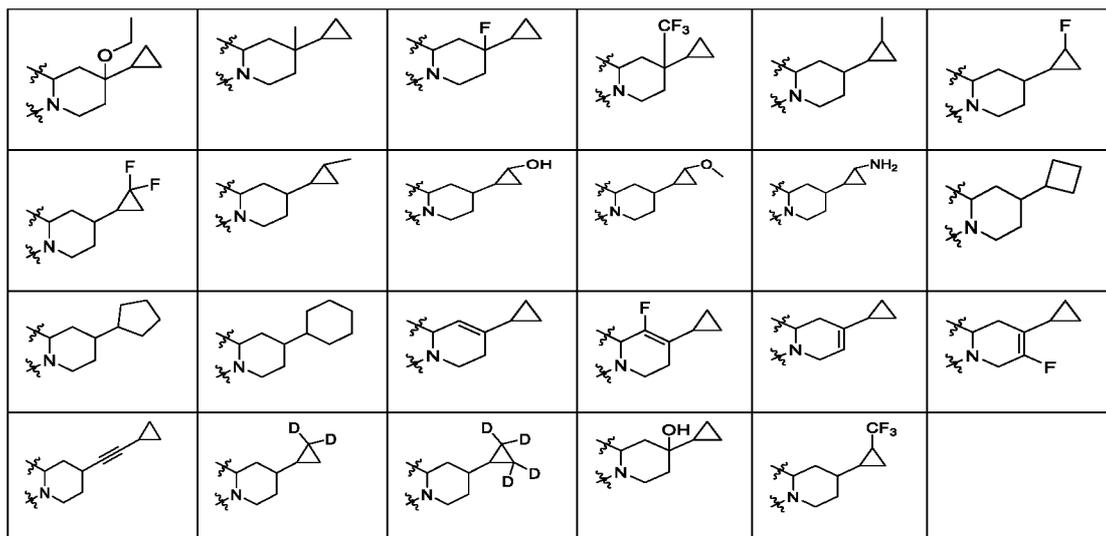
 или , \equiv представляет собой одинарную связь или двойную связь, и при этом присутствует только одна двойная связь;

в некоторых вариантах осуществления  выбран из ,

, ,  или , который присоединен к R⁴ в верхней части;

в некоторых вариантах осуществления  выбран из фрагментов из приведенной ниже таблицы, которые присоединены к R⁴ в верхней части,



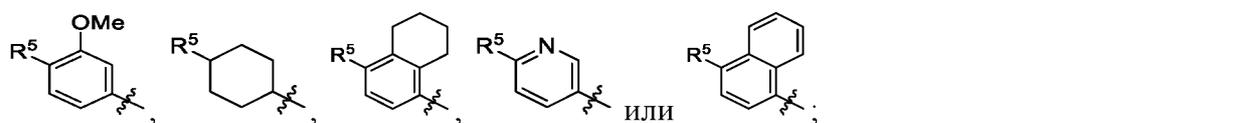
в некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{5-12} карбоцикла, 5-12-членного гетероцикла, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, где карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R^5 , где гетероцикл или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из моноциклического C_{5-7} карбоцикла, сочлененного C_{5-12} карбоцикла, C_{5-12} спирокарбоцикла, мостикового C_{5-12} карбоцикла, моноциклического 5-7-членного гетероцикла, сочлененного 5-12-членного гетероцикла, 5-12-членного спирогетероцикла или мостикового 5-12-членного гетероцикла, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R^5 , где гетероцикл или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из моноциклического C_{5-6} карбоцикла, сочлененного C_{5-10} карбоцикла, C_{5-11} спирокарбоцикла, мостикового C_{5-12} карбоцикла, моноциклического 5-6-членного гетероцикла, сочлененного 5-10-членного гетероцикла, 5-11-членного спирогетероцикла, мостикового 5-12-членного гетероцикла, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R^5 , где гетероцикл или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо выбран из цикlopentила, циклогексила, бензоциклогексила, бензоциклопентила, фенила, нафтила, пиридила, пирозола, пиримидинила или нафтиридинила, при этом цикlopентил, циклогексил, бензоциклогексил, бензоциклопентил, фенил, нафтил, пиридил, пирозол, пиримидинил или нафтиридинил необязательно дополнительно замещены 0-4 R^5 ;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁴ независимо выбран из



в некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из

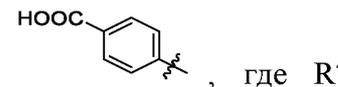


в некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из



где R⁴ необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, метокси или этокси;

в некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из



где R⁴ необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, метокси или этокси;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -

$S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$, $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$, $-P(O)R^{4c}R^{4d}$, $\frac{1}{2} \begin{matrix} NH \\ || \\ S-R^{4a} \\ || \\ O \end{matrix}$, $\frac{1}{2} \begin{matrix} N-R^{4b} \\ || \\ S-R^{4a} \\ || \\ O \end{matrix}$, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила или 4-12-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, галогензамещенный C₁₋₆алкил, гидроксизамещенный C₁₋₆алкил, цианозамещенный C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -

$S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$, $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$, $-P(O)R^{4c}R^{4d}$, $\frac{1}{2} \begin{matrix} NH \\ || \\ S-R^{4a} \\ || \\ O \end{matrix}$, $\frac{1}{2} \begin{matrix} N-R^{4b} \\ || \\ S-R^{4a} \\ || \\ O \end{matrix}$, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₈циклоалкила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил,

алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой Н, галоген, ОН, =О, циано, NH₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогензамещенный C₁₋₄алкил, гидроксизамещенный C₁₋₄алкил, цианозамещенный C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из О, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁵ независимо выбран из Н, галогена, ОН, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -

S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}, -P(O)R^{4c}R^{4d}, $\begin{matrix} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} \text{R}^{4a}$, $\begin{matrix} \text{N-R}^{4b} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} \text{R}^{4a}$, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой Н, галоген, ОН, =О, циано, NH₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогензамещенный C₁₋₄алкил, гидроксизамещенный C₁₋₄алкил, цианозамещенный C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из О, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R⁵ независимо выбран из Н, F, Cl, Br, I, ОН, циано, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси,

изопропокси, -COOH, -CH₂OH, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂OH, $\begin{matrix} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{matrix}$, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, -S(=O)₂NHC(=O)CH₃, -C(=O)NHS(=O)₂CH₃, пиразолила, тетразолила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, пиразолил или тетразолил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из Н, F, Cl, Br, I, ОН, =О, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила или циклобутила;

в некоторых вариантах осуществления R^{1c} выбран из ОН, NH₂, C₁₋₆алкокси, NHC₁₋₄алкила или N(C₁₋₄алкил)₂;

в некоторых вариантах осуществления R^{1c} выбран из ОН, NH₂, C₁₋₄алкокси, NHC₁₋₄алкила или N(C₁₋₄алкил)₂;

в некоторых вариантах осуществления R^{1c} выбран из ОН, NH₂, метокси, этокси, NHCH₃ или N(CH₃)₂;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из Н, ОН, циано, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈карбоциклила, 4-10-членного

гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁-балкила, C₁-балкокси, галогензамещенного C₁-балкила, гидроксизамещенного C₁-балкила, цианозамещенного C₁-балкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из H, OH, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, -NR^{1a}R^{1b}, -OR^{1d}, -C₃₋₈карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -NR^{1a}R^{1b}, -OR^{1d}, C₃₋₆карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила или 5-12-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила или 5-10-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила или CF_3 ;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{1d} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} карбоциклила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{1d} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопрпила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азацклобутила, пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопрпил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азацклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопрпила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азацклобутила, пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопрпил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азацклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азацклобутила или пирролидинила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{1d} независимо выбран из метила, этила, пропила, изопрпила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азацклобутила, пирролидинила, фенила, -CH₂-циклопропила или -CH₂-циклобутила;

в некоторых вариантах осуществления R^8 выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, -S(=O)_pC₁₋₆алкила, -CH₂NHC(O)C₁₋₄алкила, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 или R^{10} независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила,

цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R⁸, R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₄-алкила, C₂₋₄-алкенила, C₂₋₄-алкинила, C₁₋₄-алкокси или C₁₋₄-алкилтио, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси и алкилтио необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, галогензамещенного C₁₋₄-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄-алкила или цианозамещенного C₁₋₄-алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R⁸, R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, CF₃, NH₂, метила или этила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C₁₋₆-алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, галогензамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C₁₋₄-алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, галогензамещенного C₁₋₄-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄-алкила или цианозамещенного C₁₋₄-алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, галогензамещенного C₁₋₄-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄-алкила или цианозамещенного C₁₋₄-алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F или -CH₂OH;

в некоторых вариантах осуществления, если Y выбран из C(R⁷)₂, R⁷ выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, незамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила или незамещенного C₁₋₆-алкокси, и два R⁷ и атом углерода, к которому они присоединены, вместе не образуют 3-6-членный гетероциклил, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R^1 выбран из C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкилзамещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклилом, $-W-C_{3-8}$ карбоциклила или $-W-4-10$ -членного гетероциклила, где алкинил, алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R^6 и R^7 при смежных положениях образуют двойную связь;

3) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила или цианозамещенного C_{1-6} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X_2 выбран из N;

в некоторых вариантах осуществления, если Y выбран из $C(R^7)_2$, R^7 выбран из H, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, незамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила или незамещенного C_{1-4} алкокси, и два R^7 и атом углерода, к которому они присоединены, вместе не образуют 3-6-членный гетероциклил, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R^1 выбран из C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкилзамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклилом, $-W-C_{3-6}$ карбоциклила или $-W-4-8$ -членного гетероциклила, где алкинил, алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R^6 и R^7 при смежных положениях образуют двойную связь;

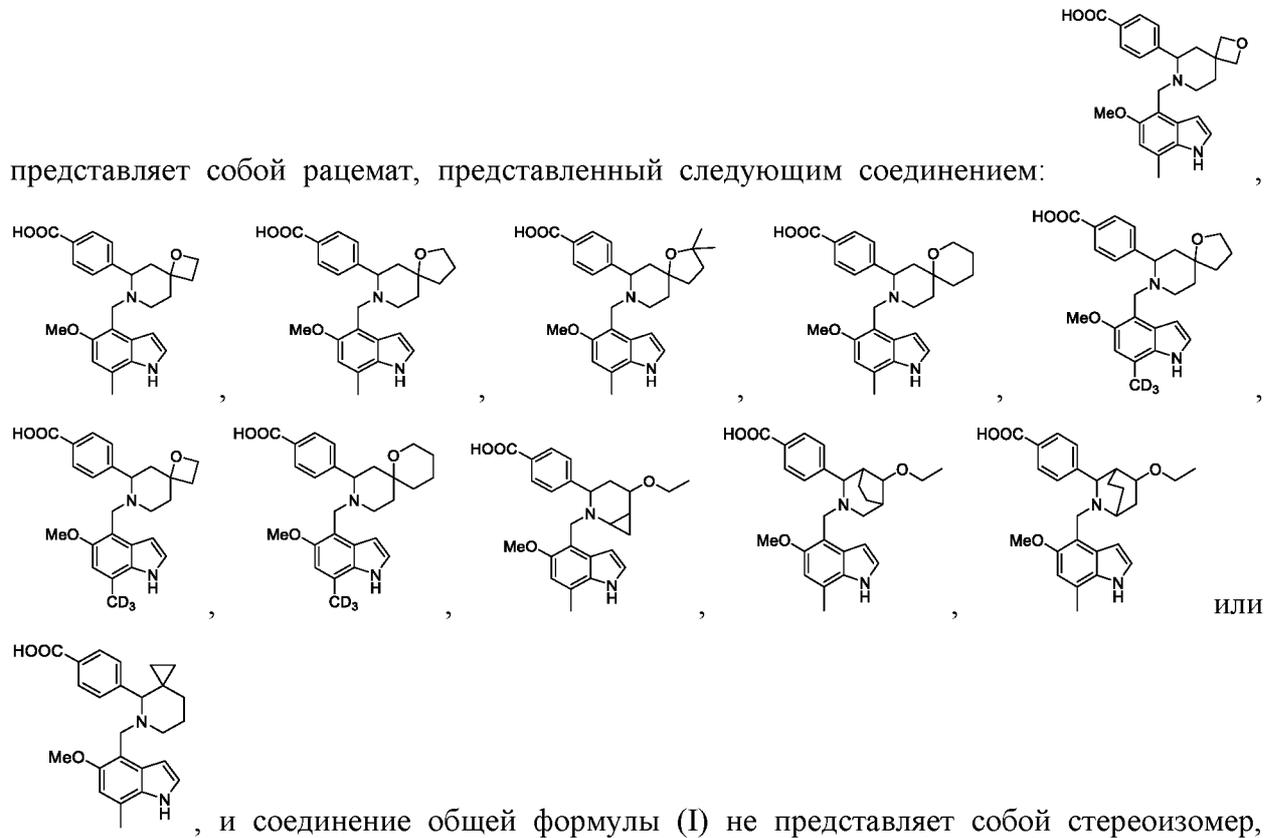
3) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4}

4алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X₂ выбран из N;

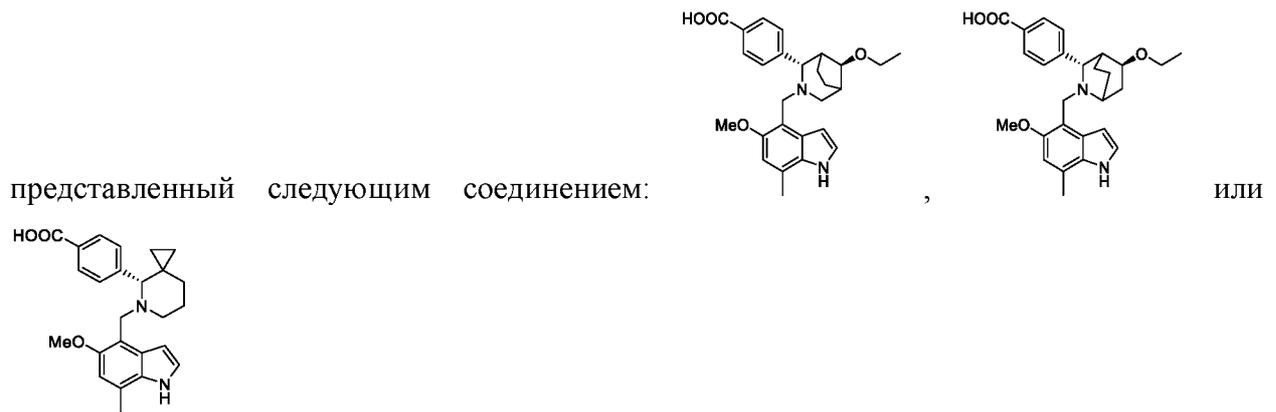
в некоторых вариантах осуществления соединение общей формулы (I) не

представляет собой рацемат, представленный следующим соединением:

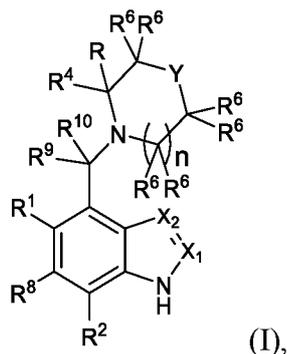


, и соединение общей формулы (I) не представляет собой стереоизомер,

представленный следующим соединением:



[6] В качестве первого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,



при этом R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)_pC_{1-6}$ алкила, $-W-R^{1d}$, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-8} карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

p выбран из 0, 1 или 2;

n выбран из 0, 1 или 2;

W выбран из O или S;

R^2 выбран из галогена, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, циано или NH_2 ;

каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из N или CR^3 ;

Y выбран из NR^7 или $C(R^7)_2$;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^7 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, C_{3-8} карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D,

галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы два R⁷ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы R⁶ и R⁷ при смежных положениях могут образовывать двойную связь;

в качестве альтернативы два R⁶ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R³ независимо выбран из H, галогена, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -CH₂C(=O)R^{1c}, -S(=O)_pC₁₋₆алкила, -CH₂NHC(O)C₁₋₄алкила, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₆карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, карбоциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, галогензамещенный C₁₋₆алкил, гидроксизамещенный C₁₋₆алкил, цианозамещенный C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{1c} выбран из OH, NH₂, C₁₋₆алкокси, NHC₁₋₄алкила или N(C₁₋₄алкил)₂;

R выбран из H или C₁₋₆алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила;

R⁴ выбран из C₅₋₁₂карбоциклила, 5-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, где карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f},

$\text{P(O)R}^{4c}\text{R}^{4d}$, $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S}-\text{R}^{4a} \\ || \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{N}-\text{R}^{4b} \\ || \\ \text{S}-\text{R}^{4a} \\ || \\ \text{O} \end{array}$, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила или 4-12-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, галогензамещенный C₁₋₆алкил, гидроксизамещенный C₁₋₆алкил, цианозамещенный C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из H, OH, циано, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, -NR^{1a}R^{1b}, -OR^{1d}, -C₃₋₈карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила или 5-12-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C₁₋₆алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила,

C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{1d} независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₃₋₈карбоциклила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R⁸ выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, -S(=O)_pC₁₋₆алкила, -CH₂NHC(O)C₁₋₄алкила, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

если Y выбран из C(R⁷)₂, то R⁷ выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, незамещенного C₁₋₆алкила, гидрокси-C₁₋₆алкила, циано-C₁₋₆алкила или незамещенного C₁₋₆алкокси, и если два R⁷ и атом углерода, к которому они присоединены, вместе не образуют 3-6-членный гетероциклил, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R¹ выбран из C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкилзамещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклилом, -W-C₃₋₈карбоциклила или -W-4-10-членного гетероциклила, где алкинил, алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила,

гидроксизамещенного C₁₋₆ алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R⁶ и R⁷ при смежных положениях образуют двойную связь;

3) два R⁶ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X₂ выбран из N.

[7] В качестве второго варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

при этом R¹ выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, -C(=O)C₁₋₄алкила, -S(=O)_pC₁₋₄алкила, -W-R^{1d}, -CH₂NHC(O)C₁₋₄алкила, -CH₂C(=O)R^{1c}, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₆карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R² выбран из галогена, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, циано или NH₂;

каждый из X₁ и X₂ независимо выбран из N или CR³;

каждый R⁶ независимо выбран из H, галогена, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^7 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы два R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы R^6 и R^7 при смежных положениях могут образовывать двойную связь;

в качестве альтернативы два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

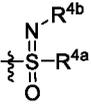
каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-S(=O)_pC_{1-4}$ алкила, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, карбоциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галогензамещенный C_{1-4} алкил, гидроксизамещенный C_{1-4} алкил или цианозамещенный C_{1-4} алкил, где гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{1c} выбран из OH, NH_2 , C_{1-4} алкокси, NHC_{1-4} алкила или $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R выбран из H или C₁₋₄алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

R⁴ выбран из моноциклического C₅₋₇карбоциклила, сочлененного C₅₋₁₂карбоциклила, C₅₋₁₂спирокарбоциклила, мостикового C₅₋₁₂карбоциклила, моноциклического 5-7-членного гетероциклила, сочлененного 5-12-членного гетероциклила, 5-12-членного спирогетероциклила или мостикового 5-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}, -

P(O)R^{4c}R^{4d},  ,  , C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₈циклоалкила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогензамещенный C₁₋₄алкил, гидроксизамещенный C₁₋₄алкил, цианозамещенный C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из H, OH, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -NR^{1a}R^{1b}, -OR^{1d}, -C₃₋₆карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋

алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила или 5-10-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C₁₋₄алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

каждый R^{1d} независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C₃₋₆карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R⁸, R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄алкилтио, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси и алкилтио необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

если Y выбран из C(R⁷)₂, R⁷ выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, незамещенного C₁₋₄алкила, гидрокси-C₁₋₄алкила, циано-C₁₋₄алкила или незамещенного C₁₋₄алкокси, и два R⁷ и атом углерода, к которому они присоединены, вместе не образуют 3-6-членный гетероциклил, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R¹ выбран из C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкилзамещенного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклилом, -W-C₃₋₆карбоциклила или -W-4-8-членного гетероциклила, где алкинил, алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R⁶ и R⁷ при смежных положениях образуют двойную связь;

3) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X_2 выбран из N.

Определения остальных заместителей соответствуют первому варианту осуществления настоящего изобретения.

[8] В качестве третьего варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

при этом R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, $-W-R^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^2 выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, циано или NH_2 ;

каждый R^3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, $-CH_2C(=O)OH$ или $-CH_2C(=O)NH_2$, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4}

4алкила, С₁₋₄алкокси, галогензамещенного С₁₋₄алкила, гидроксизамещенного С₁₋₄алкила или цианозамещенного С₁₋₄алкила;

R выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила или CF₃;

R⁴ выбран из моноциклического С₅₋₆карбоциклила, сочлененного С₅₋₁₀карбоциклила, С₅₋₁₁спирокарбоциклила, мостикового С₅₋₁₂карбоциклила, моноциклического 5-6-членного гетероциклила, сочлененного 5-10-членного гетероциклила, 5-11-членного спирогетероциклила, мостикового 5-12-членного гетероциклила, С₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f},

$\text{P(O)R}^{4c}\text{R}^{4d}$, $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S}-\text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{N}-\text{R}^{4b} \\ \parallel \\ \text{S}-\text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₂₋₄алкенила, С₂₋₄алкинила, С₃₋₆циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, С₁₋₄алкил, С₁₋₄алкокси, галогензамещенный С₁₋₄алкил, гидроксизамещенный С₁₋₄алкил, цианозамещенный С₁₋₄алкил или С₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, галогензамещенного С₁₋₄алкила, гидроксизамещенного С₁₋₄алкила, цианозамещенного С₁₋₄алкила, С₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси,

галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

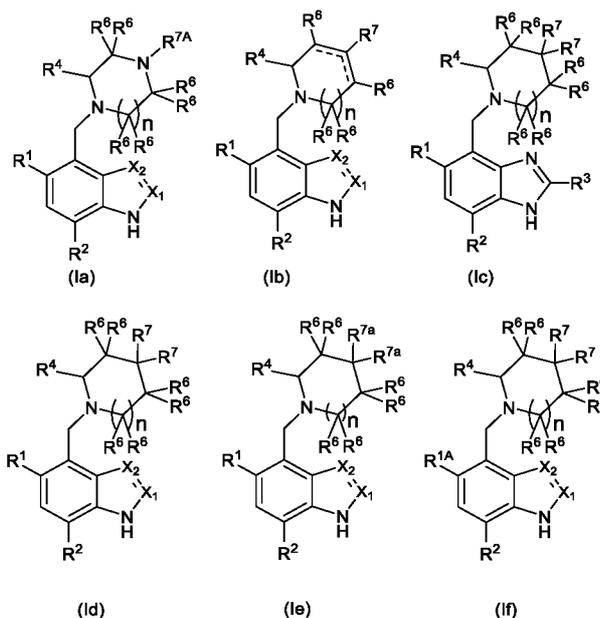
каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопронила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила;

каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопронила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азациклобутила, пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азациклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R⁸, R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, CF₃, NH₂, метила или этила.

Определения остальных заместителей соответствуют второму варианту осуществления настоящего изобретения.

[9] В качестве четвертого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное следующей общей формулой (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,



при этом каждый n независимо выбран из 0, 1 или 2;

каждый R^3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, $-CH_2C(=O)OH$ или $-CH_2C(=O)NH_2$, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или циано;

каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$ или $-CH_2OH$;

каждый R^7 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинала, пропаргила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{7A} выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, пиразолил,

пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{7a} независимо выбран из R^d, F, Cl, Br, I, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиазолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиримидинила, где винил, этинил, пропирил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиазолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^d независимо выбран из метила, этила, пропила, изопрпила, трет-бутила, метокси, этокси или изопрпокси, при этом метил, этил, пропил, изопрпил, трет-бутил, метокси, этокси и изопрпокси дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из галогена, этинила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила;

== в (Ib) представляет собой одинарную связь или двойную связь, и (Ib) содержит только одну двойную связь;

в (Id) в качестве альтернативы два R⁷ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или

пиперазинил, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азацклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

или в (Id) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азацклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил;

R^{1A} выбран из этинила, пропинала, пропаргила, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -циклопентила, $-CH_2$ -оксациклобутила, $-CH_2$ -азацклобутила, $-CH_2$ -пирролидинила, $-O$ -циклопропила, $-O$ -циклобутила или $-O$ -циклопентила, при этом этинил, пропинил, пропаргил, $-O$ -циклопропил, $-O$ -циклобутил, $-O$ -циклопентил или $-CH_2$ -необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинала, пропаргила, метилтио, этилтио, циклопропила, циклобутила или $-W-R^{1d}$, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, метилтио, этилтио, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

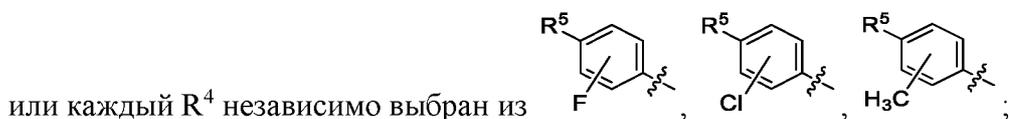
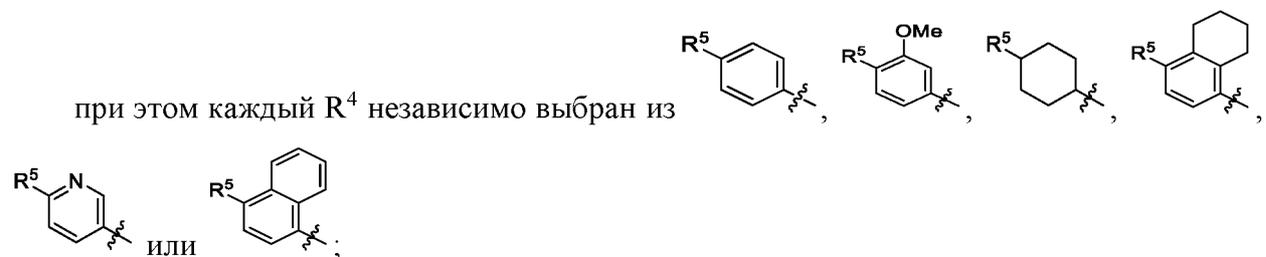
каждый R^4 независимо выбран из циклопентила, циклогексила, бензоциклогексила, бензоциклопентила, фенила, нафтила, пиридила, пирозолила, пиримидинила или нафтиридинила, при этом циклопентил, циклогексил, бензоциклогексил, бензоциклопентил, фенил, нафтил, пиридил, пирозолил, пиримидинил или нафтиридинил необязательно дополнительно замещены 0-4 R^5 ;

каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила или CF_3 ;

и каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азациклобутила, пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азациклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2OH$, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

Определения остальных заместителей соответствуют третьему варианту осуществления настоящего изобретения.

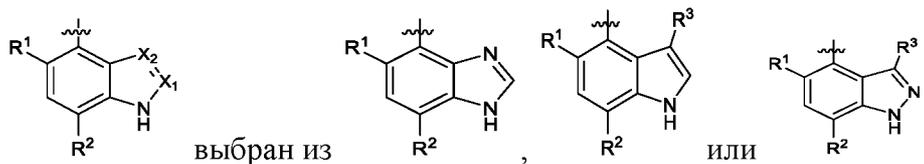
[10] В качестве пятого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (Id), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,



каждый R^5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, $-COOH$, $-CH_2OH$, $-S(=O)_2NH_2$, -

$S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2OH$, $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---}S\text{---} \\ || \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}P\text{---}OH \\ | \\ OH \end{matrix}$, $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}P\text{---} \\ | \\ OH \end{matrix}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHOH$, $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$, $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$, пиразолила, тетразолила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, пиразолил или тетразолил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I,

ОН, =О, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂ОН, циклопропила или циклобутила;



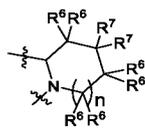
каждый R¹ независимо выбран из Н, F, Cl, Br, I, ОН, циано, NH₂, -OCD₃, CD₃, метила, этила, пропила, изопрпила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, этинила, -CH₂-циклопропила или -О-циклопропила;

или каждый R¹ независимо выбран из -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃,  или  ;

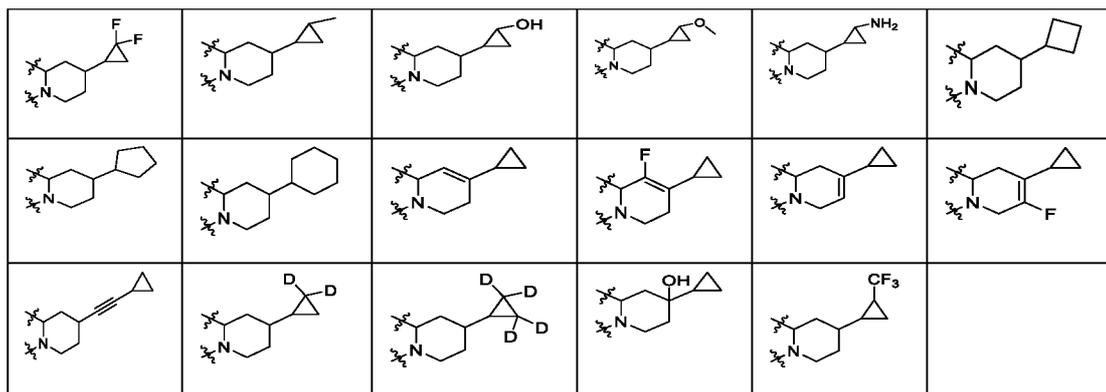
каждый R² независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопрпила;

или каждый R² независимо выбран из CD₃, CHD₂ или CH₂D;

каждый R³ независимо выбран из Н, метила или этила;

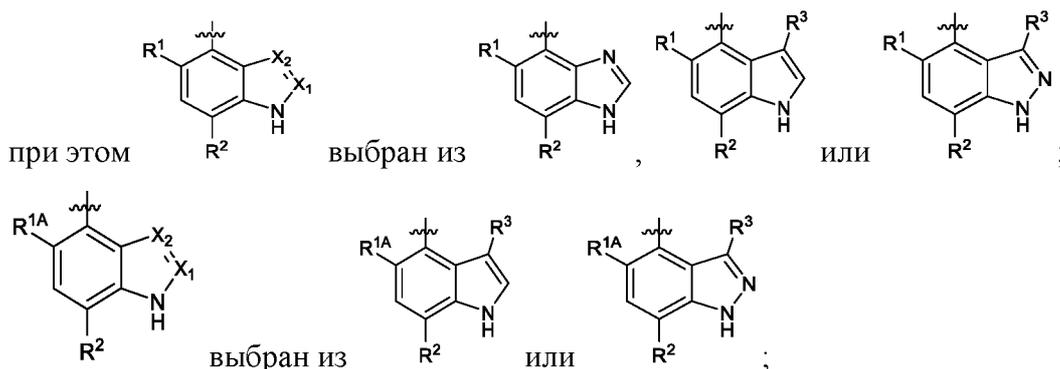


выбран из фрагментов из приведенной ниже таблицы, которые присоединены к R⁴ в верхней части,



Определения остальных заместителей соответствуют четвертому варианту осуществления настоящего изобретения.

[11] В качестве шестого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (Ia), (Ib), (Ic), (Ie) или (If), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,



R^{1A} выбран из этинила, пропина, пропаргила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-циклопентила, -CH₂-оксациклобутила, -CH₂-азацклобутила, -CH₂-пирролидинила, -О-циклопропила, -О-циклобутила или -О-циклопентила, при этом этинил, пропинил, пропаргил, -О-циклопропил, -О-циклобутил, -О-циклопентил или -CH₂-необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азацклобутила или пирролидинила;

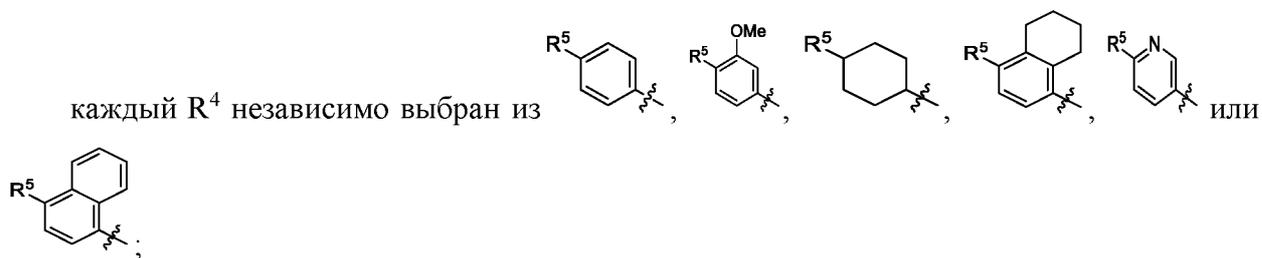
каждый R¹ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH₂, -OCD₃, CD₃, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, этинила, -CH₂-циклопропила или -О-циклопропила;

или каждый R¹ независимо выбран из -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, или ;
каждый R² независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила;

или каждый R² независимо выбран из CD₃, CHD₂ или CH₂D;

каждый R³ независимо выбран из H, метила или этила;

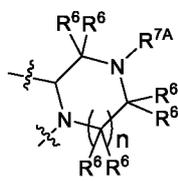
каждый R⁴ независимо выбран из



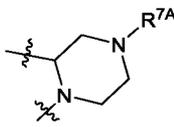
каждый R⁵ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -COOH, -CH₂OH, -S(=O)₂NH₂, -

S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂OH, , , , -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, -S(=O)₂NHC(=O)CH₃, -C(=O)NHS(=O)₂CH₃, пирозолила, тетразолила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, пирозолил или тетразолил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила или циклобутила;

в (Ia)

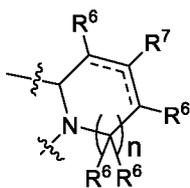


выбран из

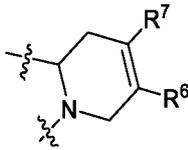


, который присоединен к R⁴ в верхней части;

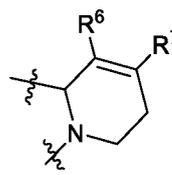
в (Ib)



выбран из



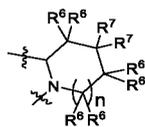
или



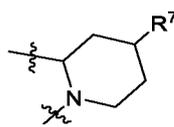
, который присоединен

к R⁴ в верхней части;

в (Ic) или (If)



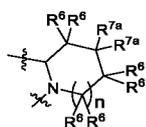
выбран из



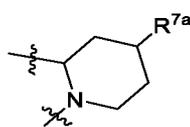
, который присоединен к R⁴ в верхней

части;

в (Ie)



выбран из



, который присоединен к R⁴ в верхней части;

каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила или изопропила;

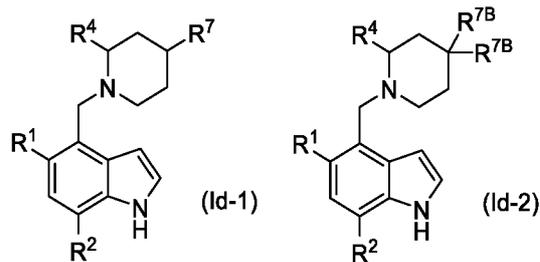
каждый R⁷ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -CH₂-пропинила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азацклобутила, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -OCH₂-циклопропила, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азацклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксацклобутила, оксацклопентила, оксацклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила;

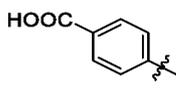
R^{7A} выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азацклобутила, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или имидазолила;

R^{7a} выбран из F, Cl, Br, I, CF₃, -CH₂F, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -CH₂-пропинила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азацклобутила, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -OCH₂-циклопропила, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азацклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила.

Определения остальных заместителей соответствуют четвертому варианту осуществления настоящего изобретения.

[12] В качестве седьмого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (Id), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, при этом соединение общей формулы (Id) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-1) или общей формулой (Id-2),



при этом R^4 выбран из , где R^4 необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси;

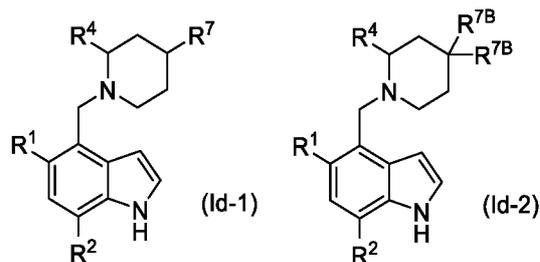
R^1 выбран из H, F, Cl, Br, I, $-OCD_3$, CD_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила или $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, где алкил, алкокси или циклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из F, этинила или пропаргила;

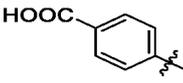
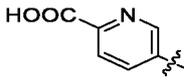
R^2 выбран из F, Cl, Br, I или C_{1-4} алкила;

R^7 выбран из метоксиметила, метоксиэтила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла, при этом алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, D, галоген, CF_3 , OH, =O, циано, NH_2 , метил или метокси;

два R^{7B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют следующий 4-7-членный гетероцикл, предпочтительно 4-6-членный гетероцикл, при этом данный гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0-2 =O.

[13] В качестве восьмого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (Id), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, при этом соединение общей формулы (Id) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-1) или общей формулой (Id-2),



при этом R^4 выбран из  или , где R^4 необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, метокси или этокси;

R^1 выбран из H, F, Cl, Br, I, $-OCD_3$, CD_3 , метила, этила, пропила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, $-CH_2$ -циклопропила или $-O$ -циклопропила;

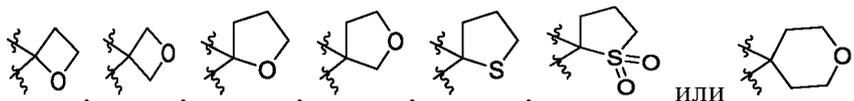
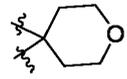
или каждый R^1 независимо выбран из $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$,  или $-\xi \equiv$;

R^2 выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила или изопропила;

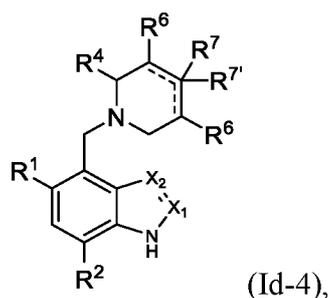
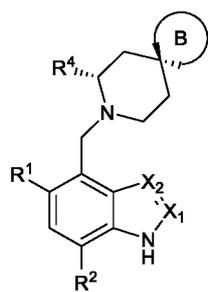
или каждый R^2 независимо выбран из CD_3 , CHD_2 или CH_2D ;

R^7 выбран из метоксиметила, метоксиэтила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, азациклопентила, азациклогексила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, этинила, пропинила или пропаргила, где циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азациклобутил, азациклопентил, азациклогексил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, этинил, пропинил или пропаргил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF_3 , OH, =O, циано, NH_2 , метила или метокси;

два R^{7B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

следующее кольцо:  или .

[14] В качестве девятого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, при этом соединение общей формулы (I) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-3) или общей формулой (Id-4),



при этом \equiv выбрана из одинарной связи или двойной связи, при этом если она выбрана из двойной связи, то R^7 отсутствует, и не более чем 1 \equiv в общей формуле (Id-4) выбрана из двойной связи;

кольцо В выбрано из 3-6-членного гетероциклила, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

каждый R⁶ независимо выбран из Н, галогена, ОН, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

R⁷ выбран из C₂₋₄алкинила, C₃₋₆карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, R^{7'} выбран из Н, галогена, ОН, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из Н, D, галогена, ОН, =О, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

определения других групп являются такими же, как во втором варианте осуществления настоящего изобретения.

[15] В качестве десятого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (Id-3) или общей формулой (Id-4), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

при этом X₁ выбран из N или СН, X₂ выбран из N или СН, где СН необязательно замещен 1 метилом или этилом;

кольцо В выбрано из 3-6-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена,

ОН, =О, циано, NH₂, -C(=O)C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероциклоалкил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

R⁷ выбран из C₂₋₄алкинила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероарила, R^{7'} выбран из H, галогена, ОН, -NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, -C(=O)C₁₋₄алкила или -S(=O)₂C₁₋₄алкила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, ОН, =О, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклоалкил, гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

предпочтительно

кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, ОН, =О, циано, NH₂, -C(=O)C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

R⁷ выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пирозолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пирозинил или пиримидинил, R^{7'} выбран из H, F, ОН, или NH₂, или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R⁷ или R^{7'}, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, ОН, =О, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила,

C₁₋₄-алкилоксизамещенного C₁₋₄-алкокси, галогензамещенного C₁₋₄-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄-алкила, цианозамещенного C₁₋₄-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CF₃, метила или этила;

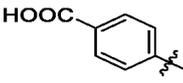
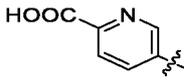
определения R¹, R² и R⁴ являются такими же, как в пятом варианте осуществления настоящего изобретения.

[16] В качестве одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (Id-3) или общей формулой (Id-4), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где кольцо В необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, -C(=O)CH₃, метила, этила, метокси или этокси;

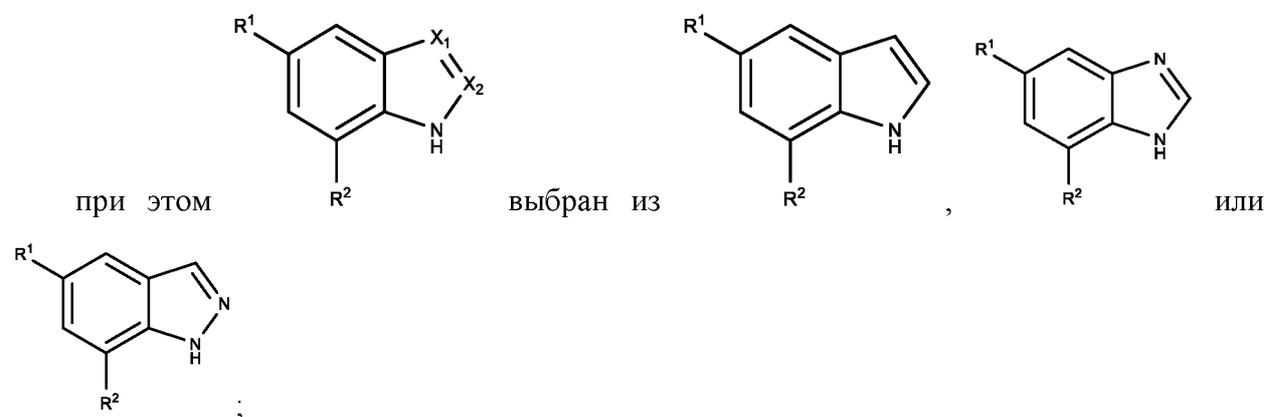
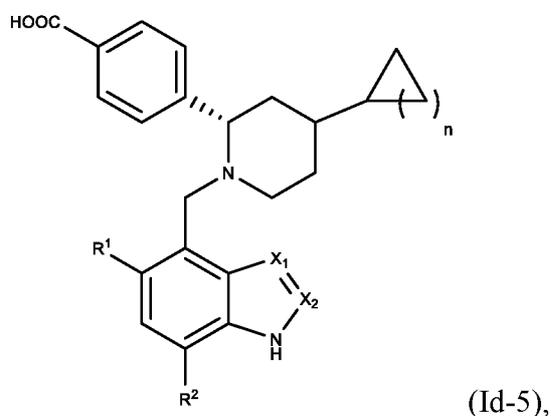
R⁷ выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пирозинил или пиримидинил, R^{7'} выбран из H, F, OH, или NH₂, или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R⁷ или R^{7'}, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, этинила, пропинала, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила;

определения R¹, R² и R⁴ являются такими же, как в шестом варианте осуществления настоящего изобретения. В качестве двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (Id-3) или общей формулой (Id-4), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

при этом R^4 выбран из  или , где R^4 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, метокси или этокси;

определения других групп являются такими же, как в девятом, десятом или одиннадцатом варианте осуществления настоящего изобретения.

[17] В качестве тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное следующей общей формулой (Id-5), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

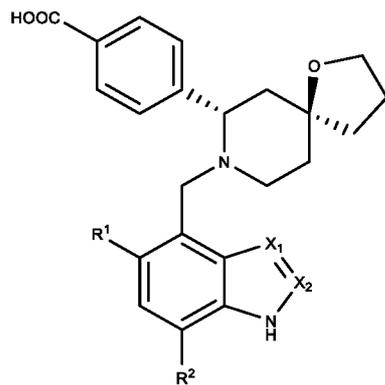


R^1 выбран из $-OCH_3$ или $-OCD_3$;

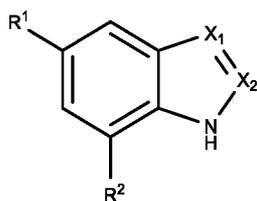
R^2 выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$;

и n выбран из 1, 2 или 3.

[18] В качестве четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное следующей общей формулой (Id-6), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

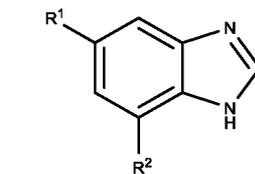
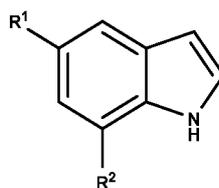


(Id-6),



при этом

выбран из



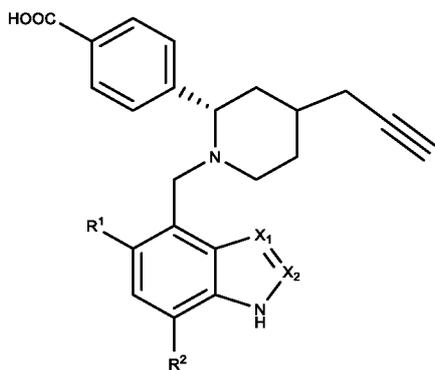
или



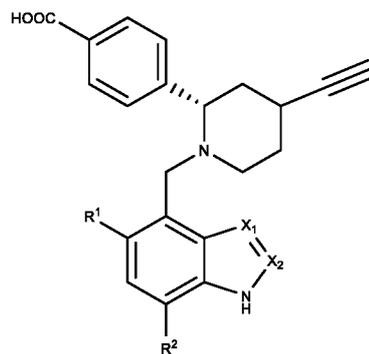
R^1 выбран из $-OCH_3$ или $-OCD_3$;

и R^2 выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$.

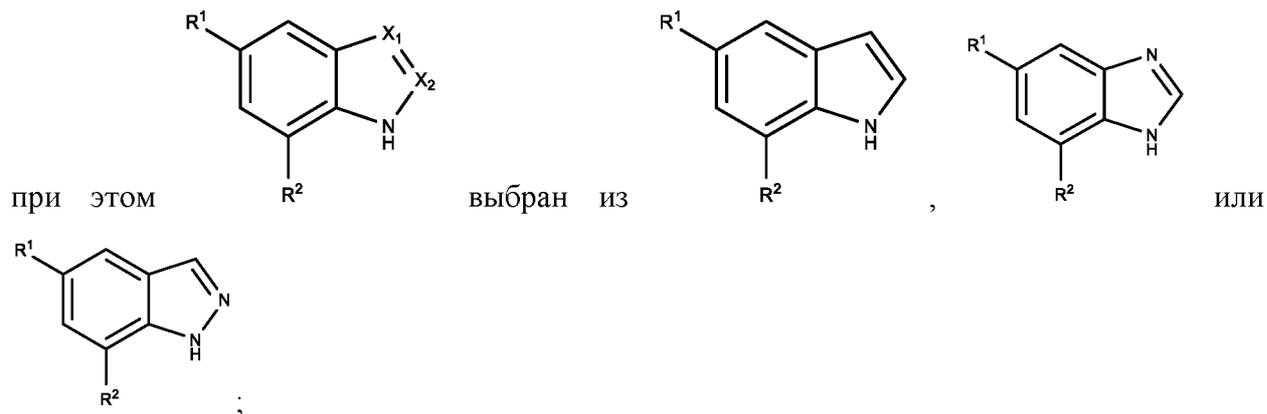
[19] В качестве пятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, представленное следующей общей формулой (Id-7) или общей формулой (Id-8), или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,



(Id-7),

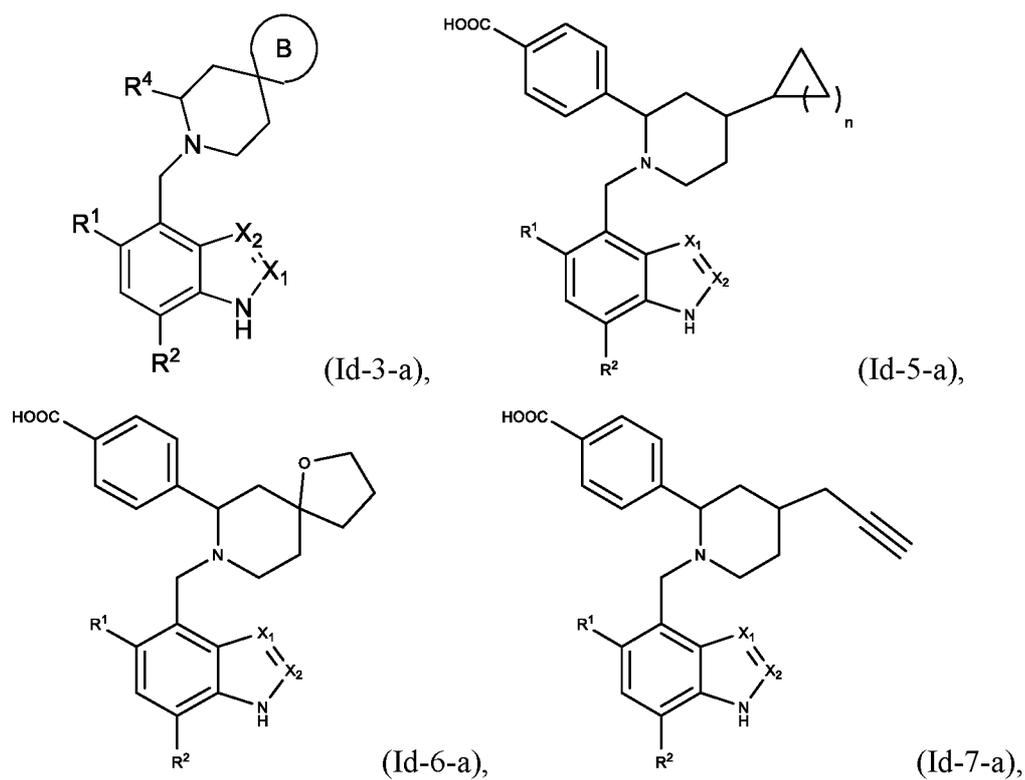


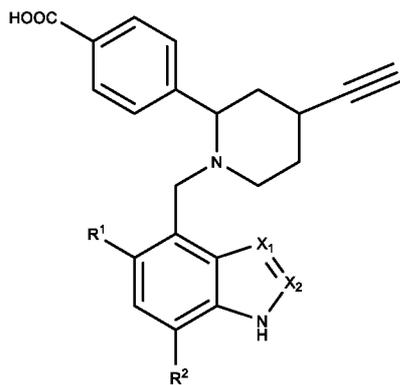
(Id-8),



R^1 выбран из $-OCH_3$ или $-OCD_3$;
и R^2 выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$.

[20] В качестве шестнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-3-a), общей формулой (Id-5-a), общей формулой (Id-6-a), общей формулой (Id-7-a) или общей формулой (Id-8-a),





(Id-8-a),

определение каждой группы в общей формуле (Id-3-a) является таким же, как определение в общей формуле (Id-3);

определение каждой группы в общей формуле (Id-5-a) является таким же, как определение в общей формуле (Id-5);

определение каждой группы в общей формуле (Id-6-a) является таким же, как определение в общей формуле (Id-6);

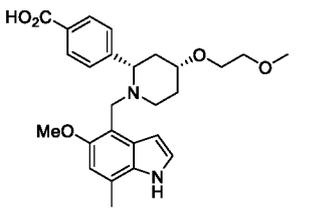
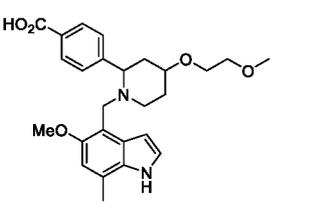
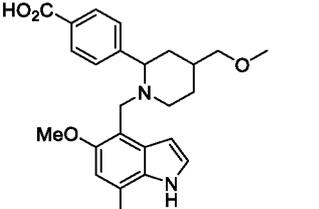
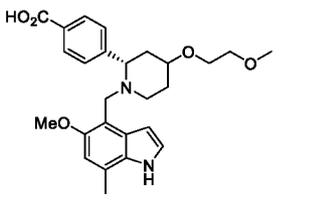
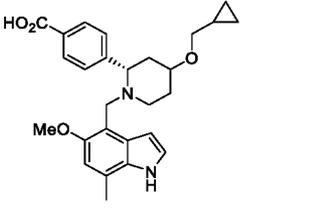
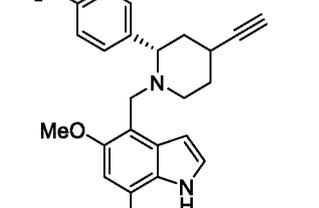
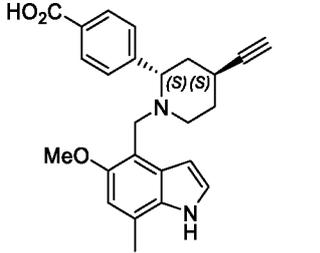
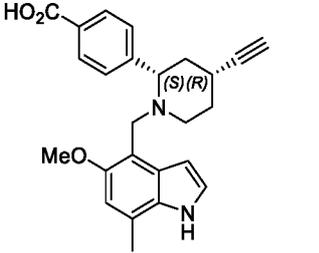
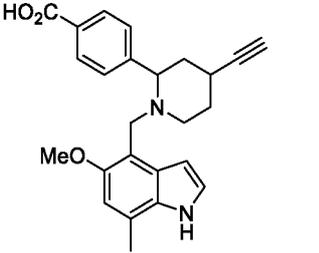
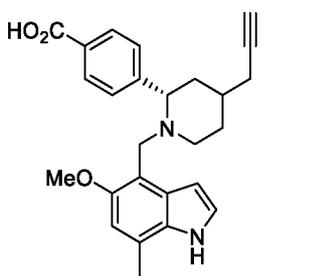
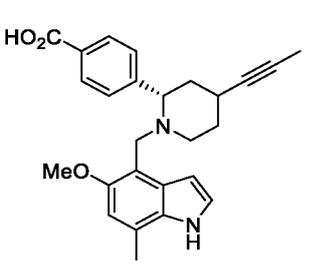
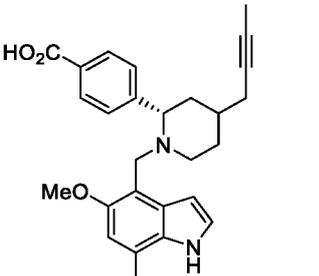
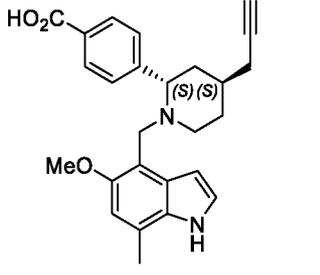
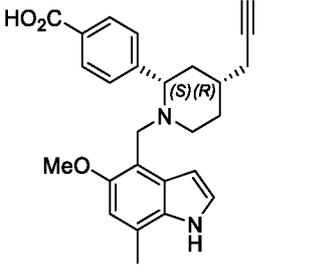
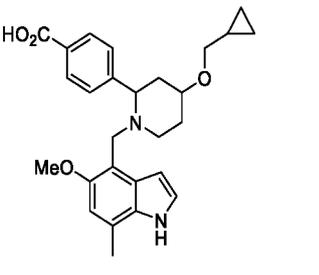
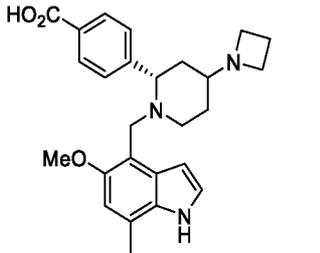
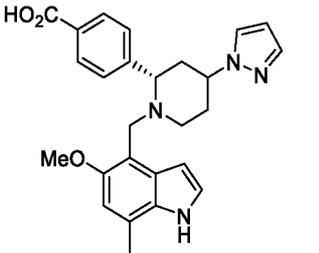
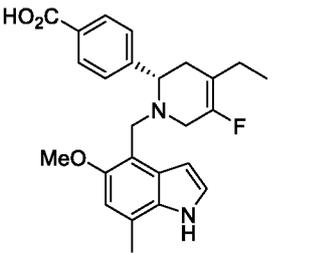
определение каждой группы в общей формуле (Id-7-a) является таким же, как определение в общей формуле (Id-7);

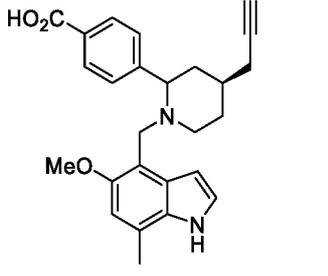
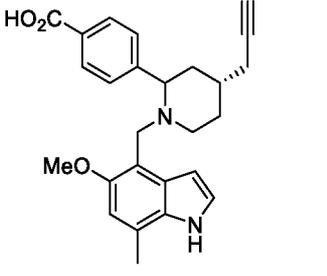
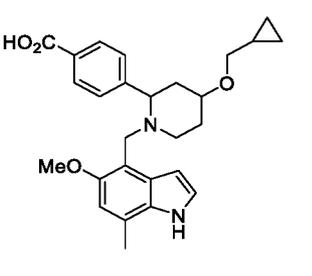
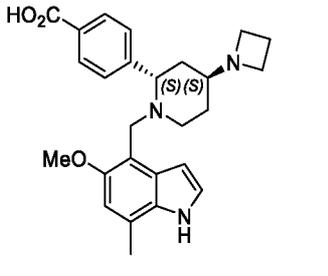
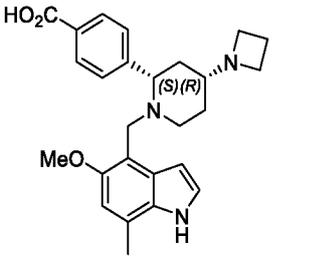
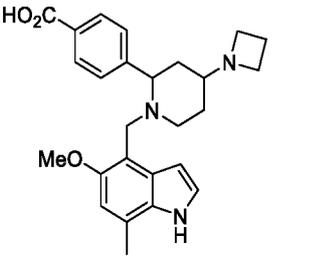
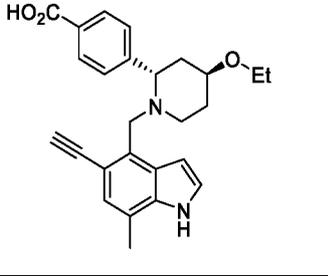
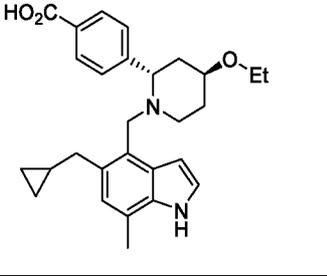
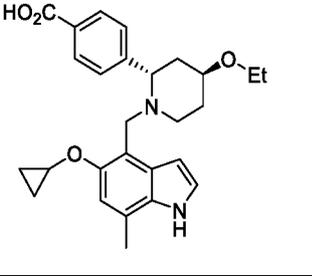
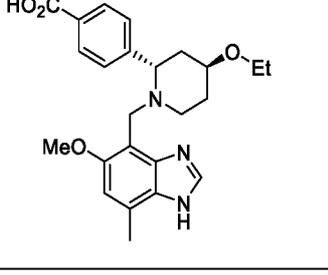
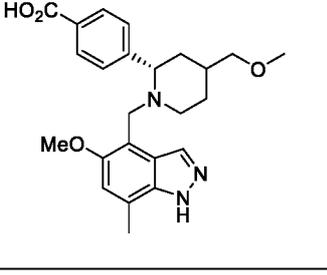
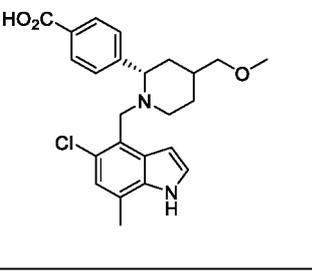
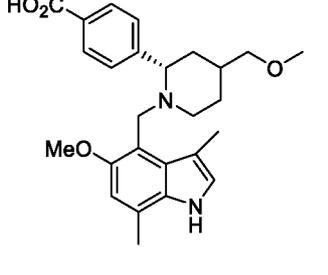
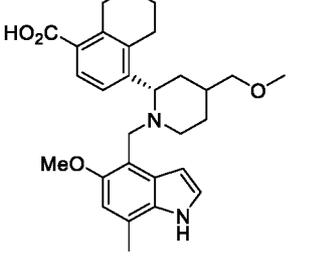
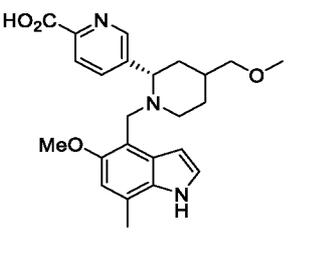
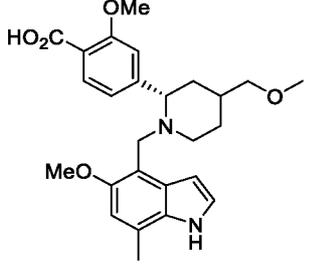
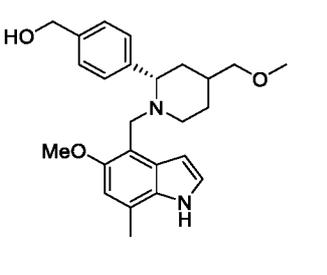
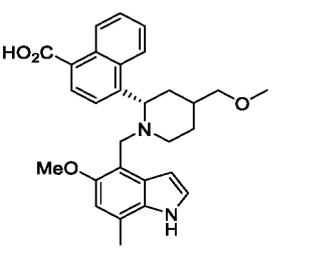
определение каждой группы в общей формуле (Id-8-a) является таким же, как определение в общей формуле (Id-7).

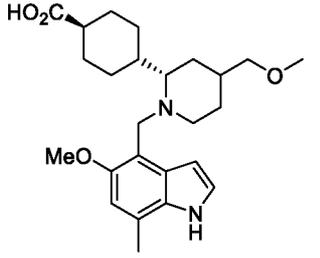
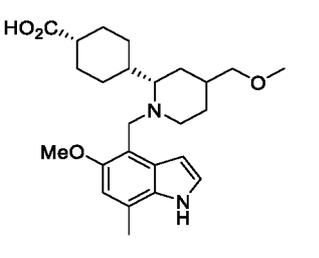
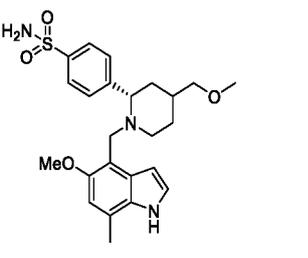
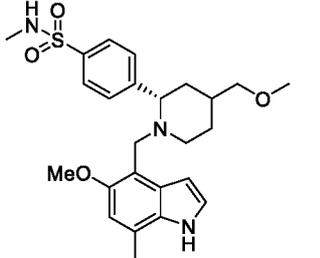
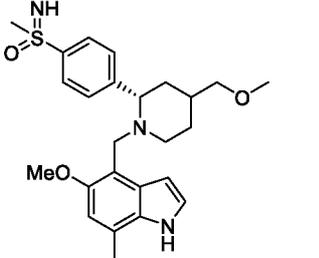
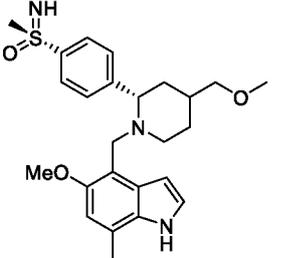
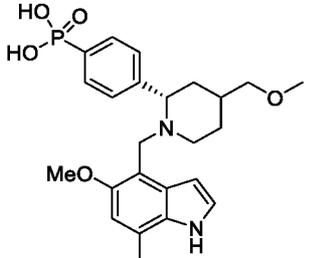
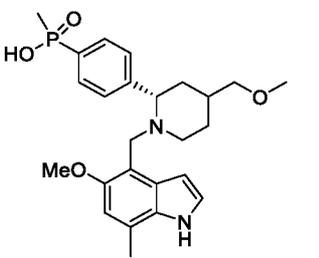
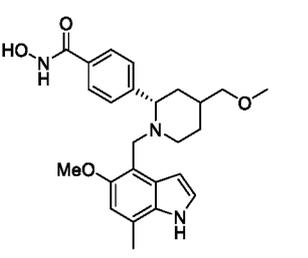
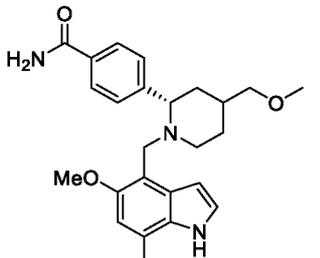
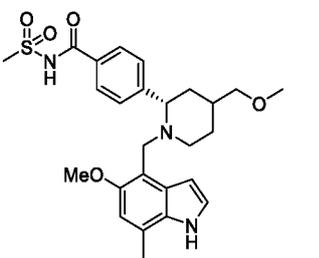
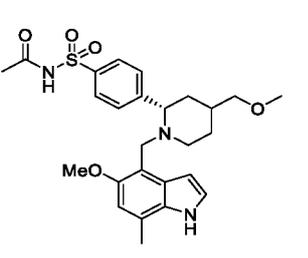
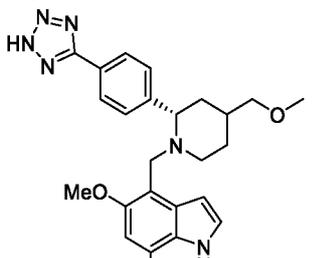
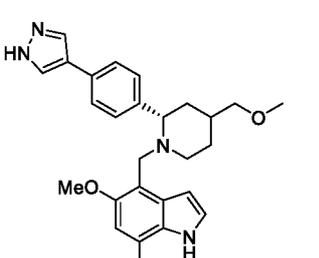
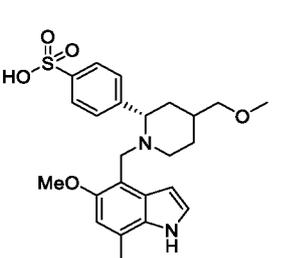
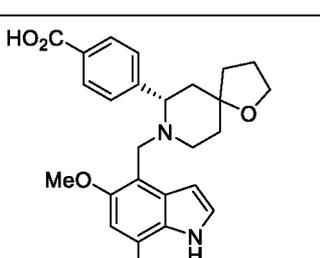
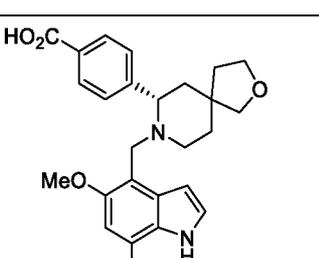
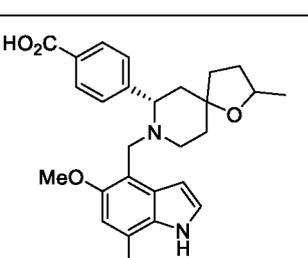
[21] Настоящее изобретение относится к соединению, которое описано ниже, или его стереоизомеру, дейтерату, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где соединение выбрано из одной из структур в таблице E-1.

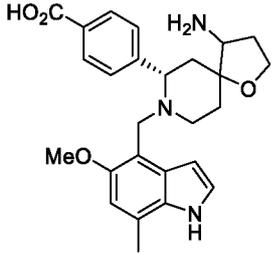
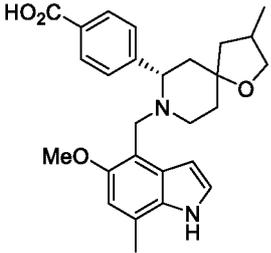
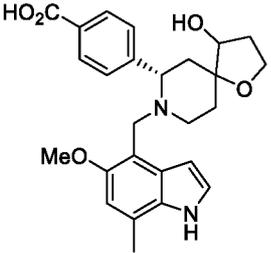
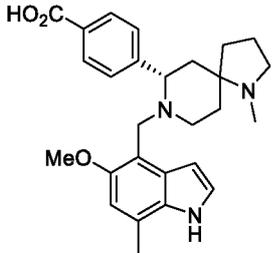
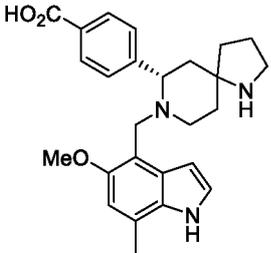
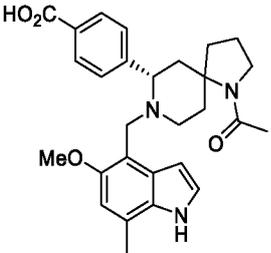
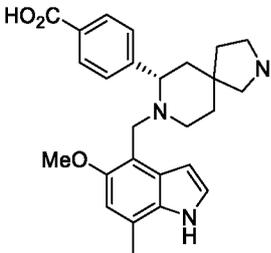
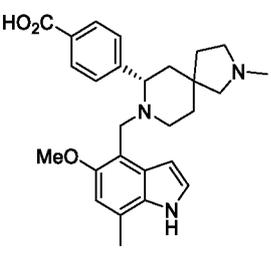
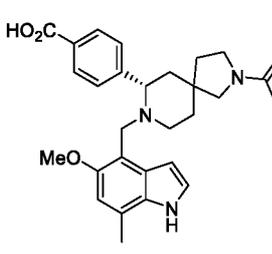
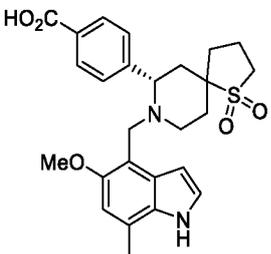
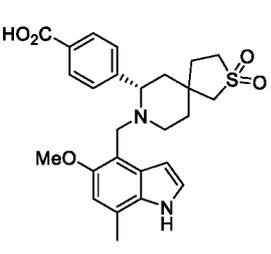
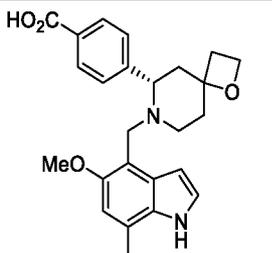
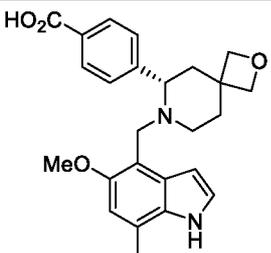
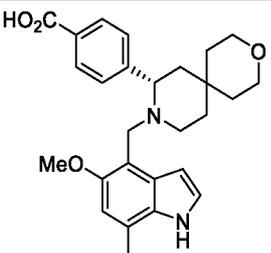
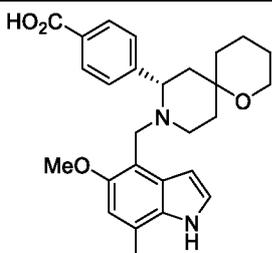
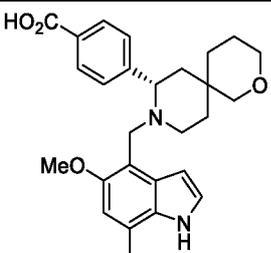
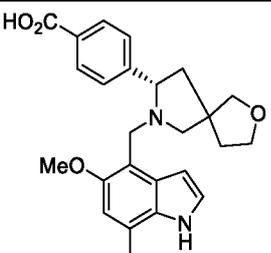
Таблица E-1

1			
2			

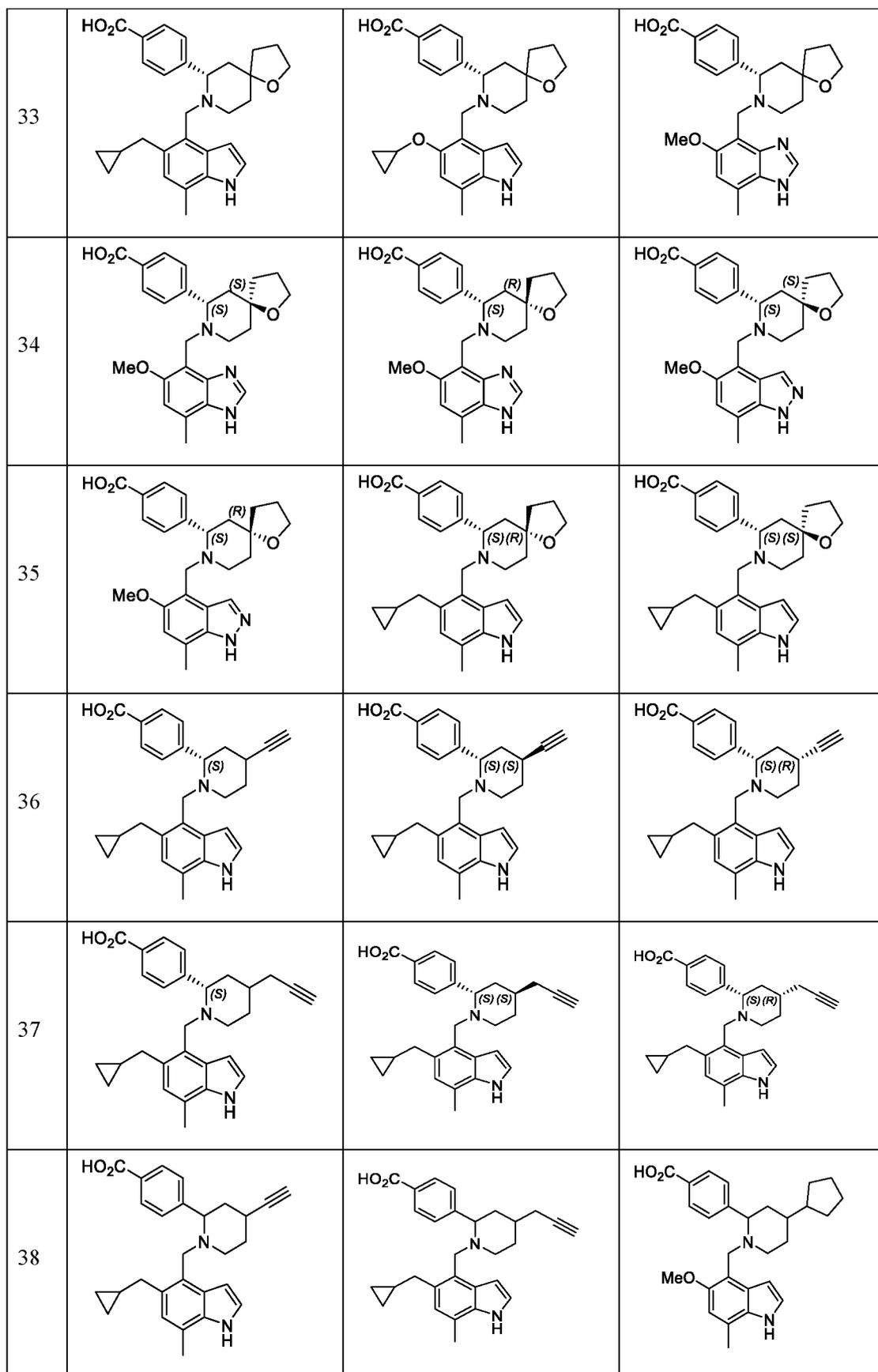
3			
4			
5			
6			
7			
8			

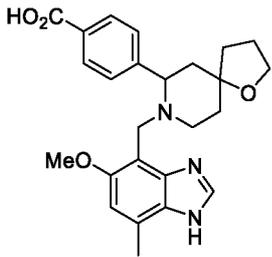
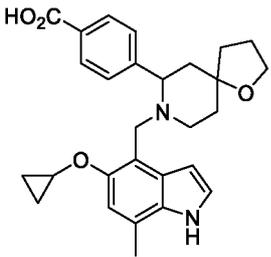
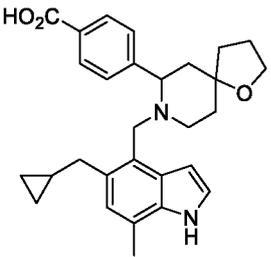
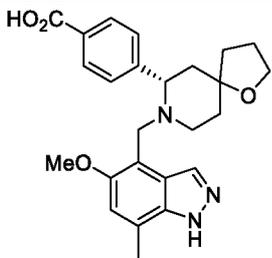
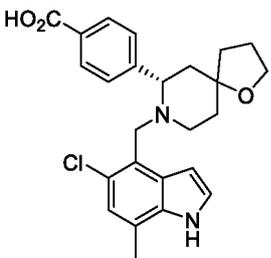
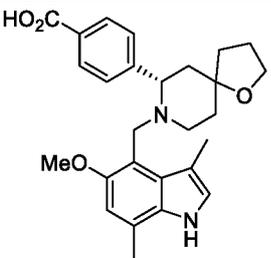
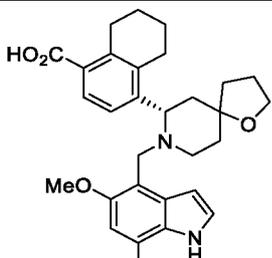
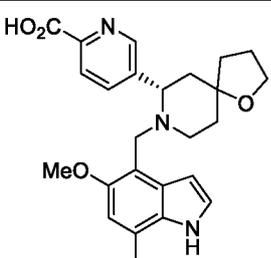
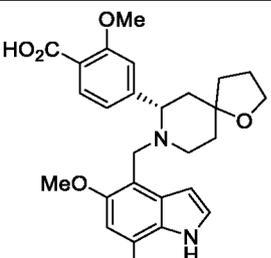
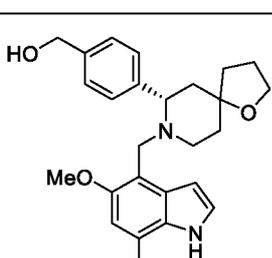
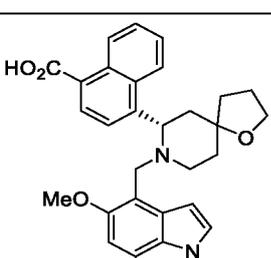
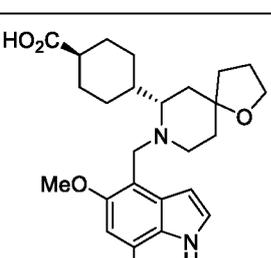
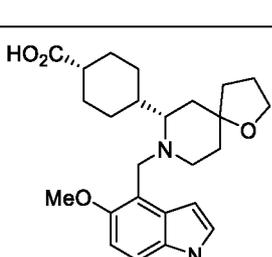
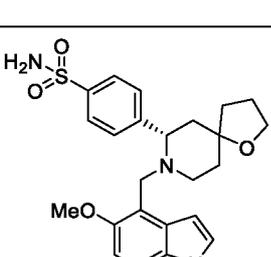
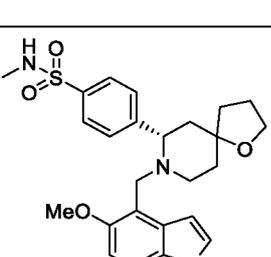
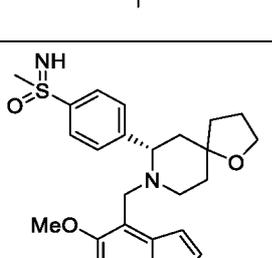
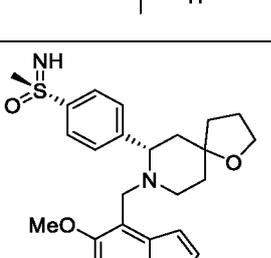
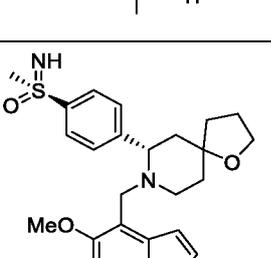
9			
10			
11			
12			
13			
14			

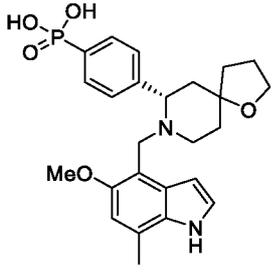
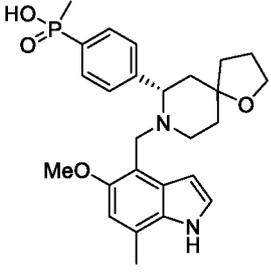
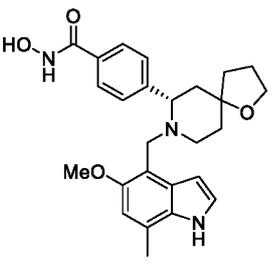
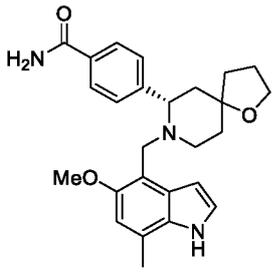
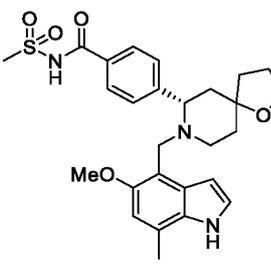
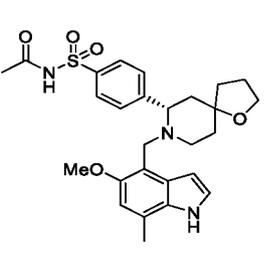
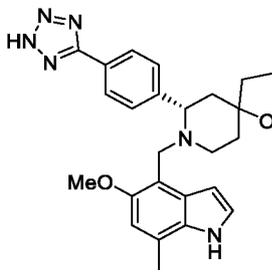
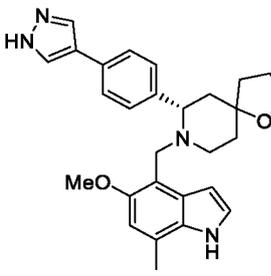
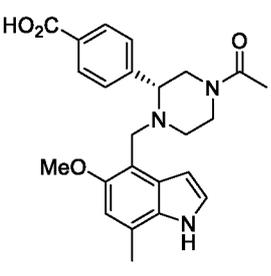
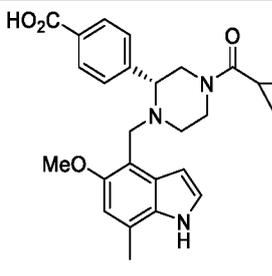
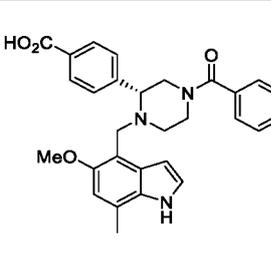
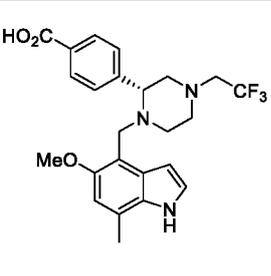
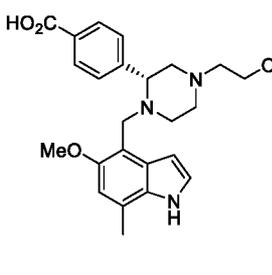
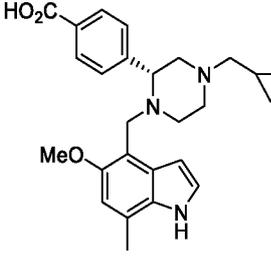
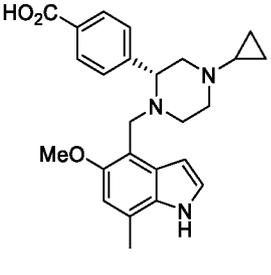
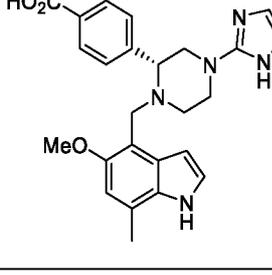
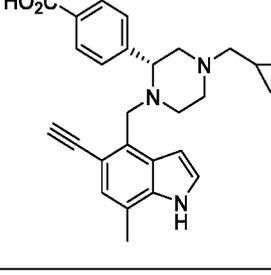
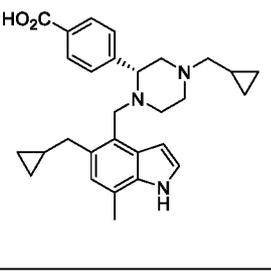
15			
16			
17			
18			
19			
20			

21			
22			
23			
24			
25			
26			

27			
28			
29			
30			
31			
32			



39			
40			
41			
42			
43			
44			

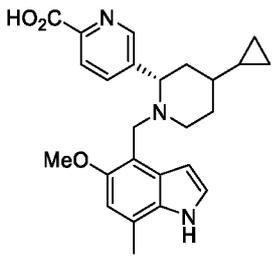
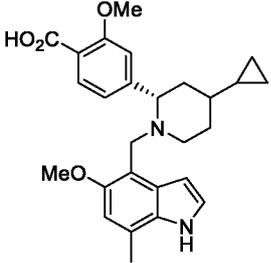
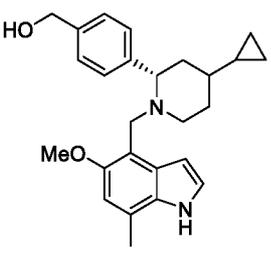
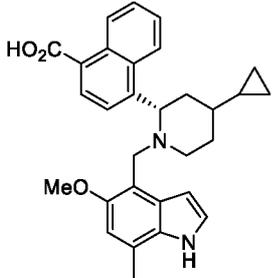
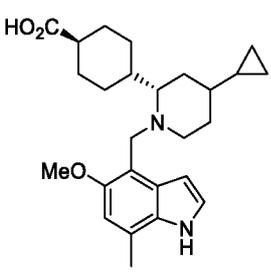
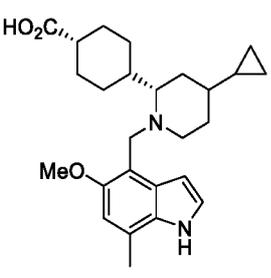
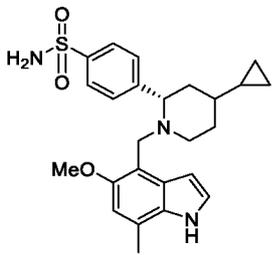
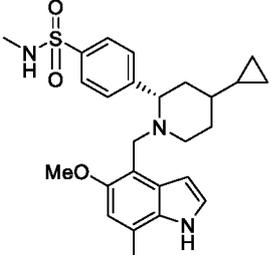
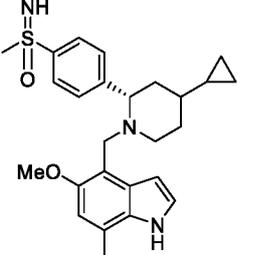
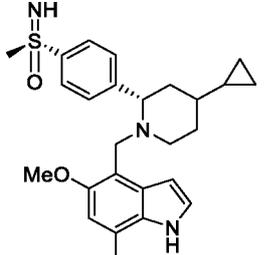
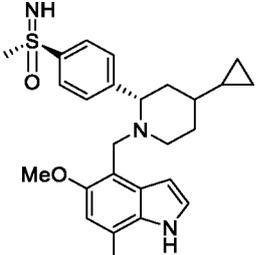
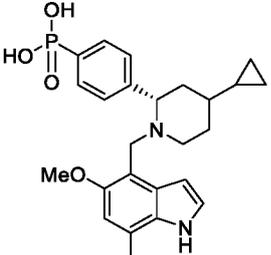
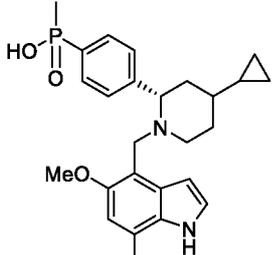
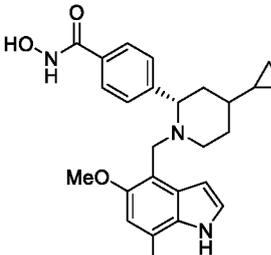
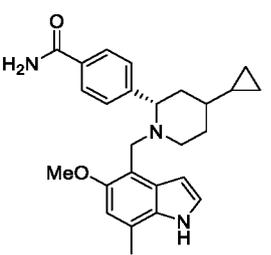
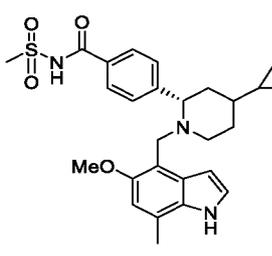
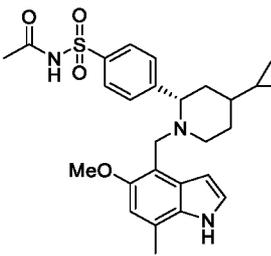
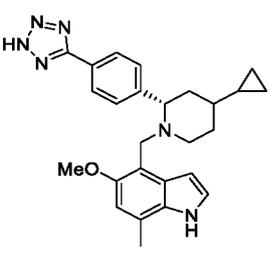
45			
46			
47			
48			
49			
50			

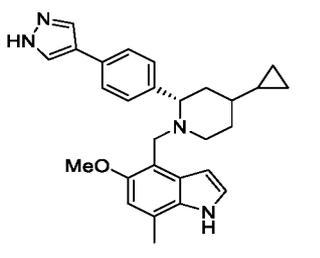
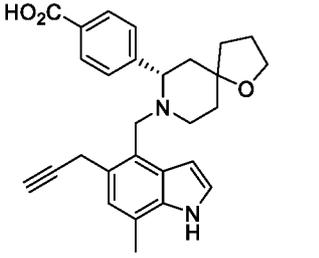
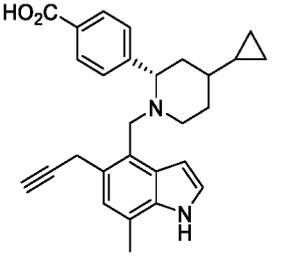
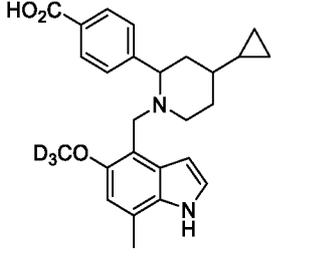
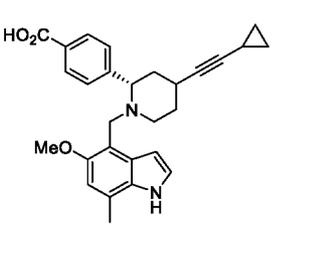
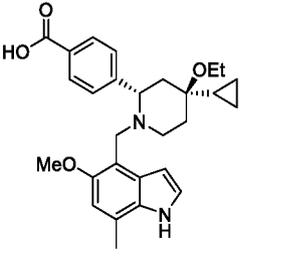
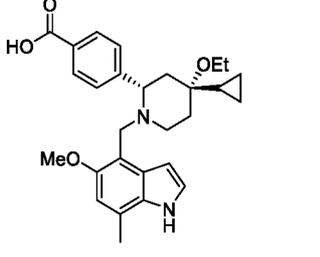
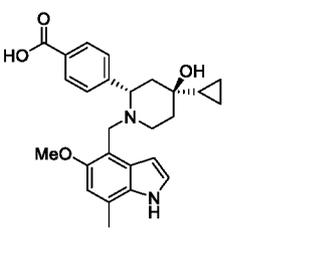
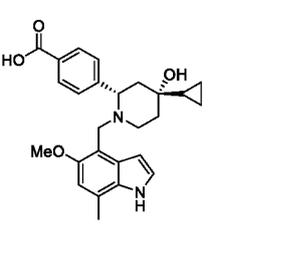
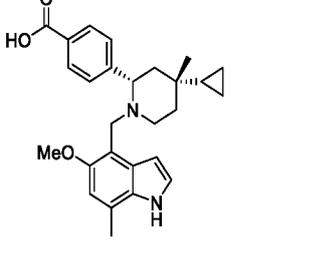
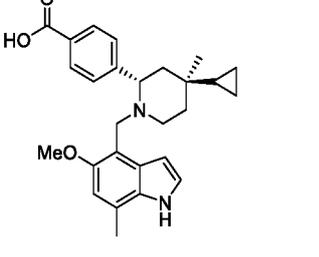
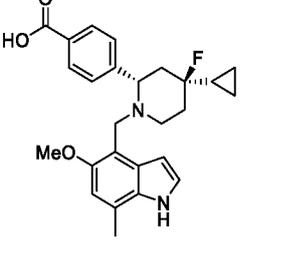
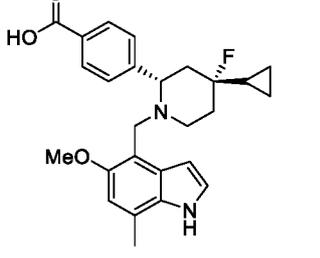
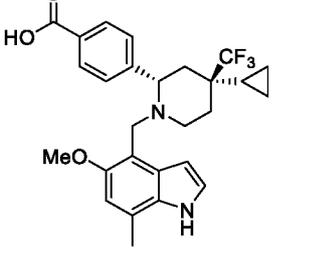
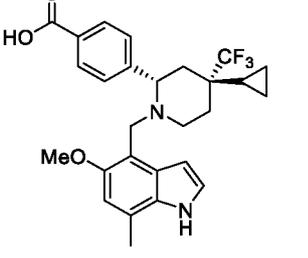
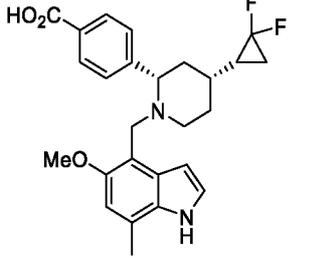
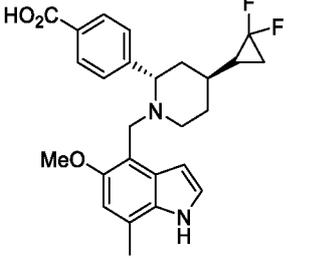
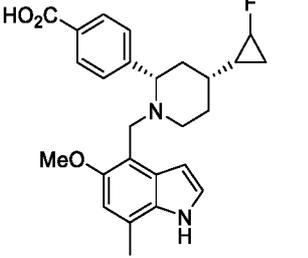
51			
52			
53			
54			
55			
56			

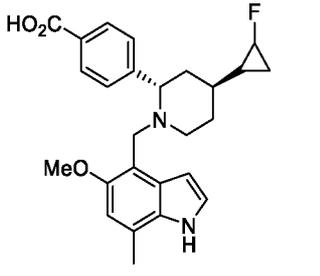
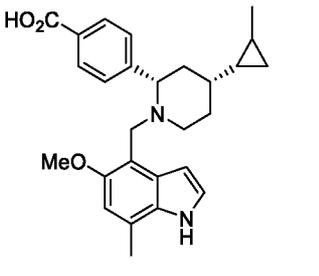
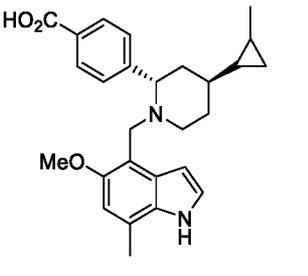
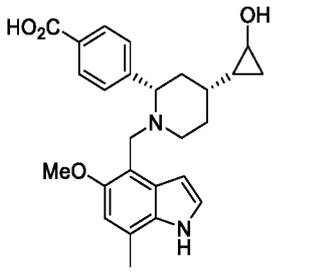
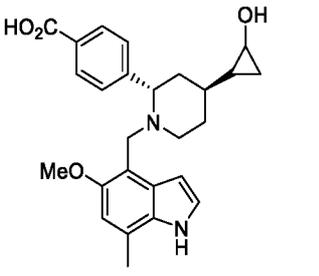
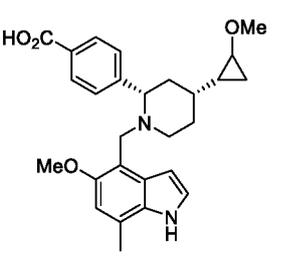
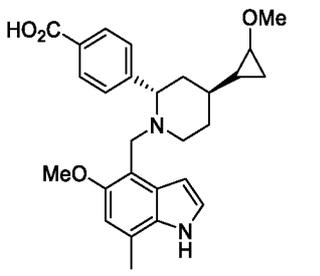
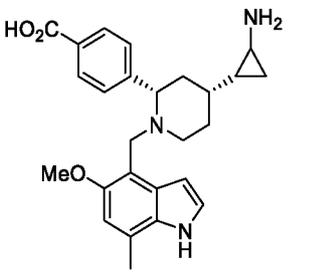
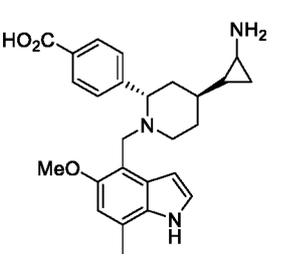
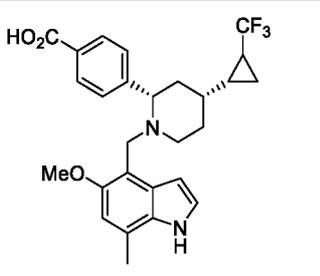
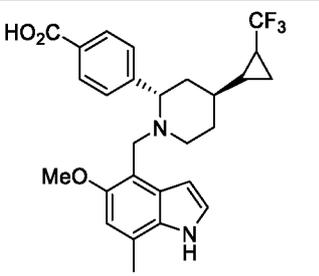
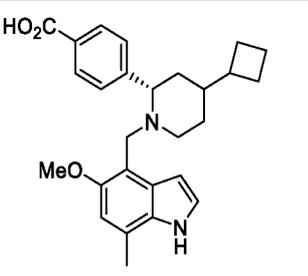
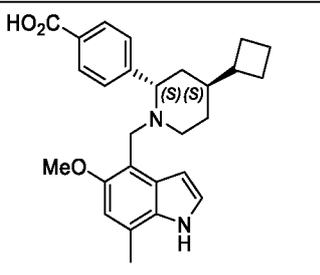
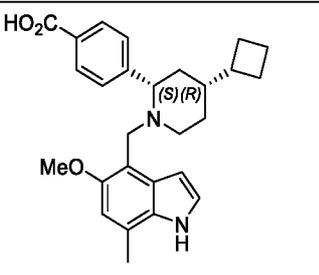
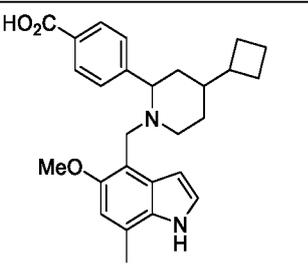
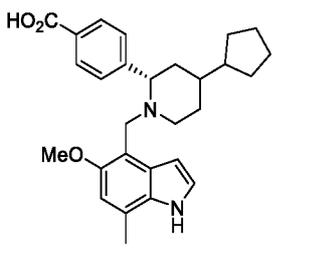
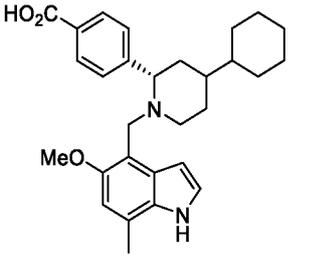
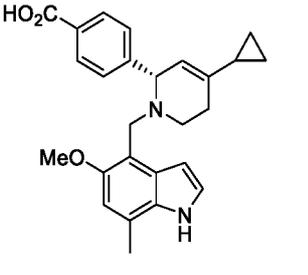
57			
58			
59			
60			
61			
62			

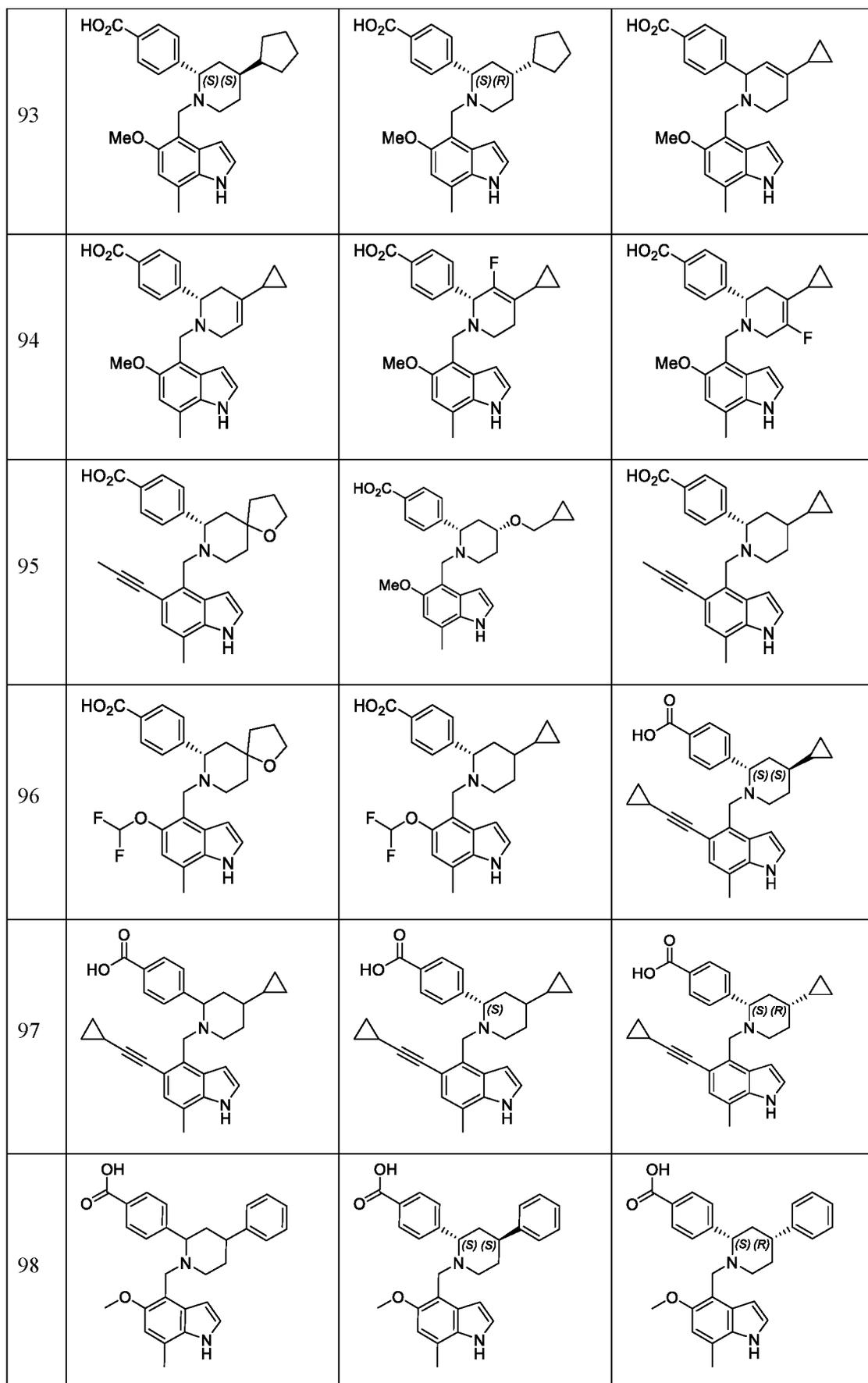
63			
64			
65			
66			
67			
68			

69	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C#C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)CC4CC4</chem>
70	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C#C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C#C</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)C#C</chem>
71	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC4CC4</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>
72	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>
73	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>
74	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(C)C2CCN(C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>

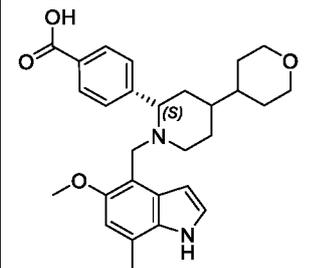
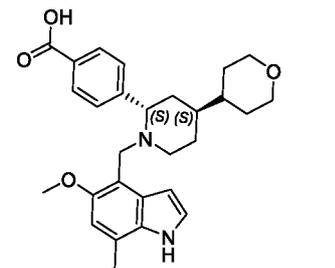
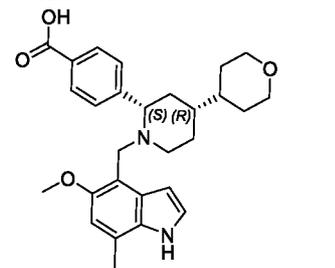
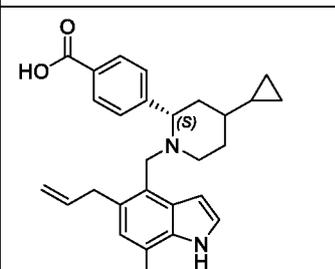
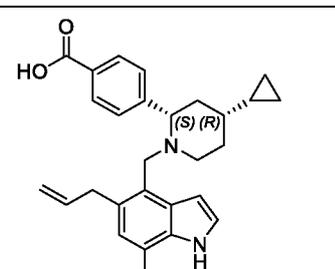
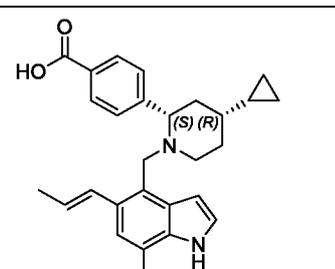
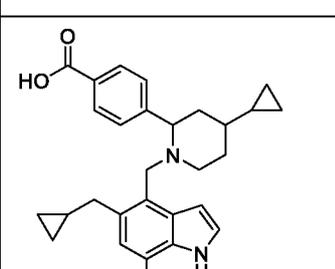
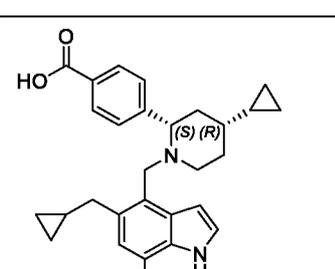
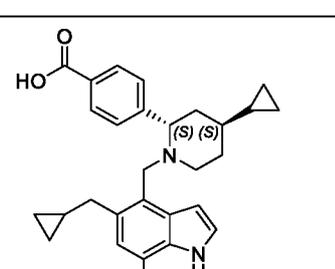
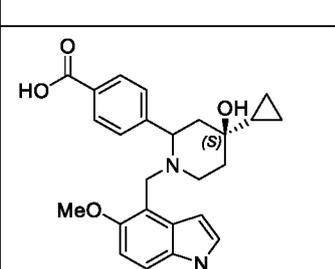
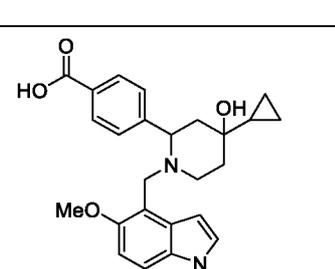
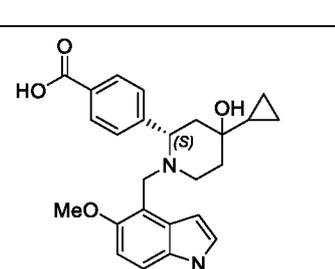
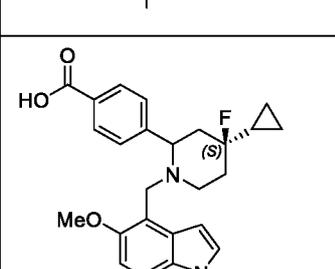
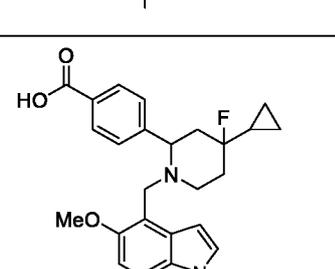
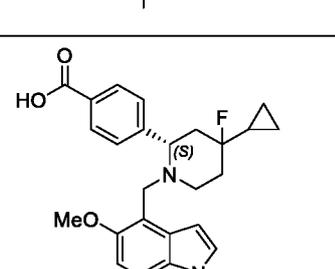
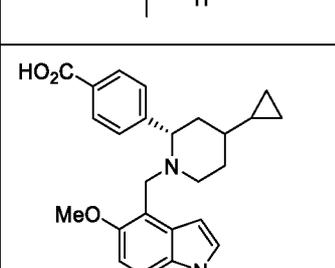
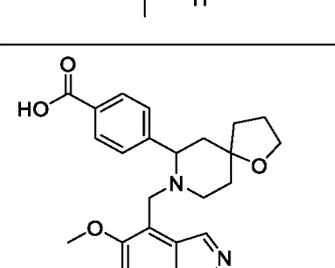
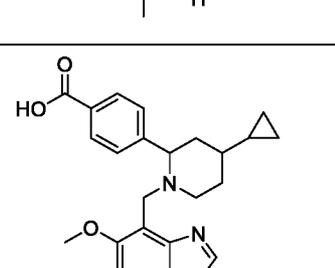
75			
76			
77			
78			
79			
80			

81			
82			
83			
84			
85			
86			

87			
88			
89			
90			
91			
92			

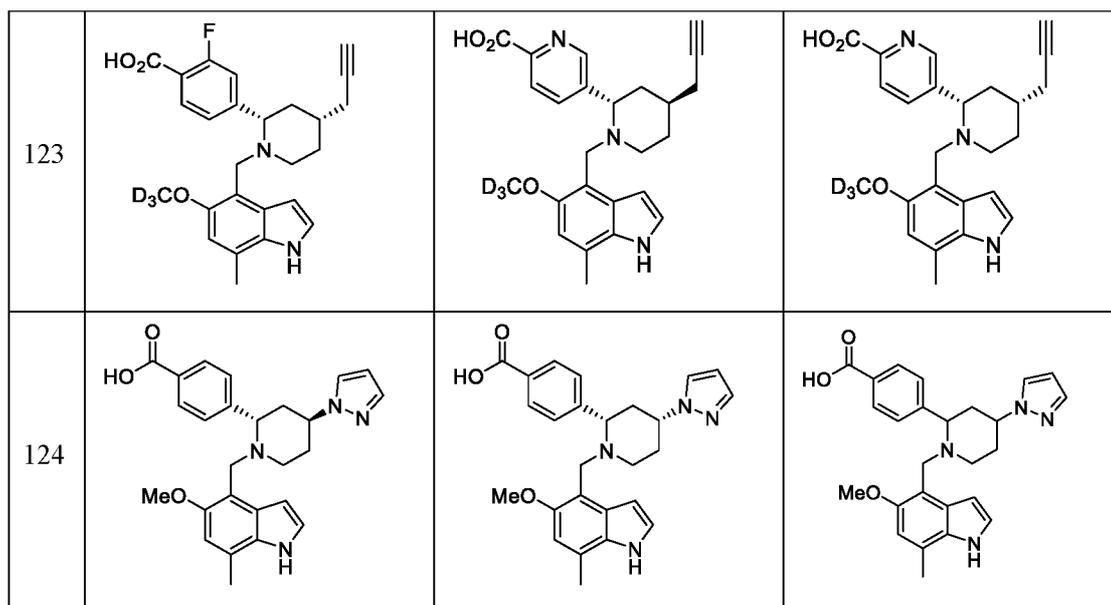


99			
100			
101			
102			
103			
104			

105	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(O)c2</chem>
106	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>
107	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>
108	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>
109	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>
110	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>	 <chem>Cc1c(C)nc2c(C1)ccc(C(=O)O)c2</chem>

111			
112			
113			
114			
115			
116			

117	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C1CC1)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C1CC1)C(=O)Oc4ccncc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>
118	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C#C)C(=O)Oc4ccncc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C1CC1)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>
119	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3CC#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3CC#C)C(=O)Oc4ccncc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C1CC1)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>
120	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C1CC1)C(=O)Oc4ccncc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C1CC1)C(=O)Oc4ccncc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3CC#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>
121	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3CC#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>
122	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C#C)C(=O)Oc4ccncc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3C#C)C(=O)Oc4ccncc4</chem>	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)ncn2C[C@@H]3CCN(C[C@H]3CC#C)C(=O)Oc4ccc(F)cc4</chem>



[22] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4) или (Ie), R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)_pC_{1-6}$ алкила, $-W-R^{1d}$, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-8} карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[23] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4) или (Ie), R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_pC_{1-4}$ алкила, $-W-R^{1d}$, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[24] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4) или (Ie), R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, $-W-R^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[25] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4) или (Ie), R^1 выбран из R^{1A} .

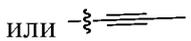
[26] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4) или (Ie), каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинала, пропаргила, метилтио, этилтио, циклопропила, циклобутила или $-W-R^{1d}$, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, метилтио, этилтио, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[27] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4) или (Ie), каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинала, пропаргила, метилтио, этилтио, циклопропила, циклобутила, -O-циклопропила, -O-циклобутила, -O-циклопентила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, метилтио, этилтио, циклопропил, циклобутил, -O-циклопропил, -O-циклобутил или -O-циклопентил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl,

Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

[28] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2) или (Ie), каждый R¹ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH₂, -OCD₃, CD₃, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, этинила, -CH₂-циклопропила или -O-циклопропила.

[29] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2) или (Ie), R¹ выбран из H, F, Cl, Br, I, -OCD₃, CD₃, метила, этила, пропила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, -CH₂-циклопропила или -O-циклопропила.

[30] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4) или (Ie), каждый R¹ независимо выбран из -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃,  или .

[31] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-1), (Id-2), (Id-3) или (Id-4), R¹ выбран из H, F, Cl, Br, I, -OCD₃, CD₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, -CH₂-C₃₋₆циклоалкила или -O-C₃₋₆циклоалкила.

[32] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I) или (If), R^{1A} выбран из этинила, пропинила, пропаргила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-циклопентила, -CH₂-оксациклобутила, -CH₂-азациклобутила, -CH₂-пирролидинила, -O-циклопропила, -O-циклобутила, -O-циклопентила, при этом этинил, пропинил, пропаргил, -O-циклопропил, -O-циклобутил, -O-циклопентил или -CH₂- необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[33] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I) или (If), R^{1A} выбран из этинила, пропинила, пропаргила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-циклопентила, -CH₂-оксациклобутила, -CH₂-азациклобутила, -CH₂-пирролидинила, -O-циклопропила, -O-циклобутила, -O-циклопентила, при этом этинил, пропинил, пропаргил, -O-циклопропил, -

О-циклобутил, -О-циклопентил или -CH₂- необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

[34] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie), W выбран из O или S.

[35] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Ie) или (If), n выбран из 0, 1 или 2.

[36] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Ie) или (If), p выбран из 0, 1 или 2.

[37] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia) или (Ib), каждый из X₁ и X₂ независимо выбран из N или CR³.

[38] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia) или (Ib), X₁ выбран из CR³, и X₂ выбран из CR³.

[39] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia) или (Ib), X₁ выбран из N, и X₂ выбран из CR³.

[40] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia) или (Ib), X₁ выбран из CR³, и X₂ выбран из N.

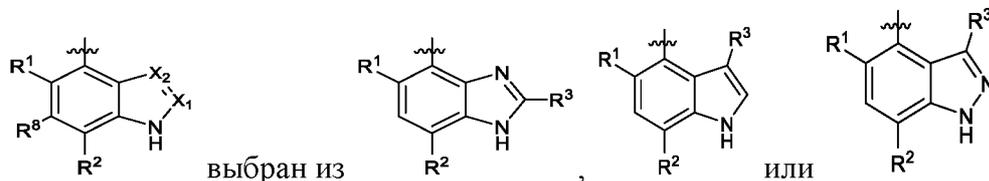
[41] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia) или (Ib), каждый из X₁ и X₂ независимо выбран из N.

[42] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), Y выбран из NR⁷ или C(R⁷)₂.

[43] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), Y выбран из NR^{7A}.

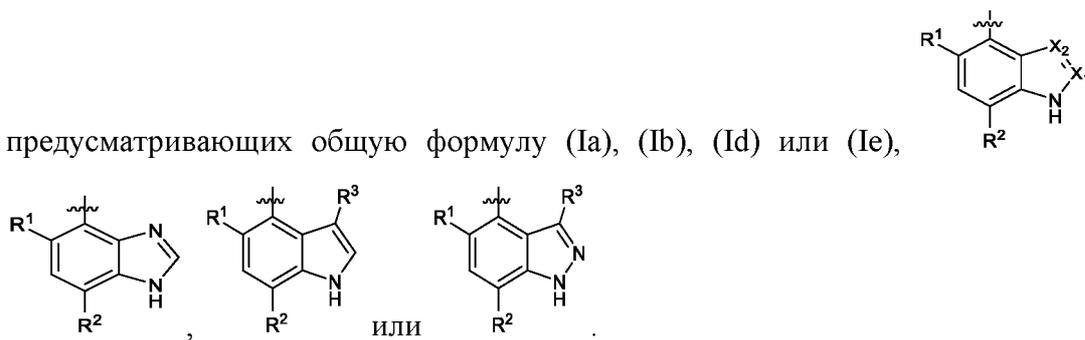
[44] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), Y выбран из C(R^{7a})₂.

[45] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), Y выбран из C(R^{7B})₂. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I),



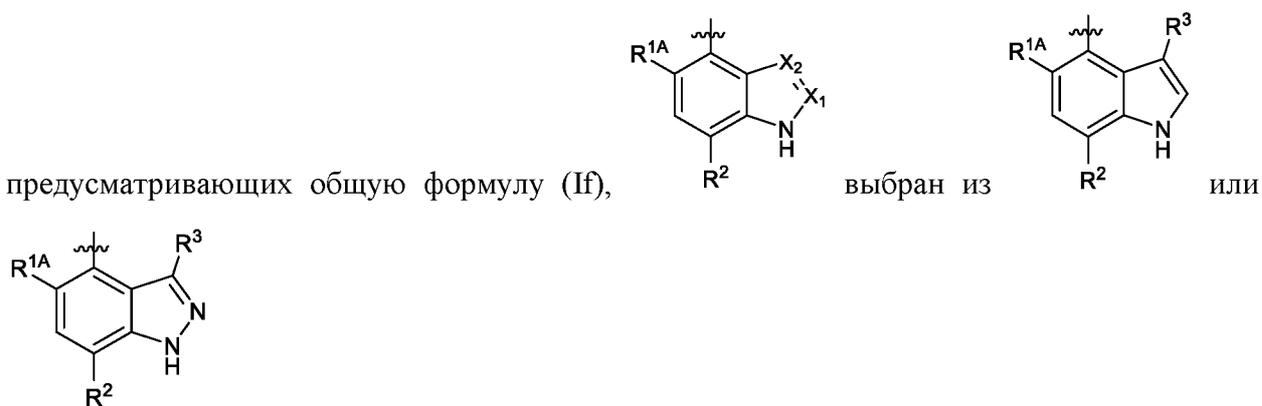
[46] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения,

предусматривающих общую формулу (Ia), (Ib), (Id) или (Ie),



[47] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения,

предусматривающих общую формулу (If),



[48] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R³ независимо выбран из H, галогена, циано, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, -CH₂C(=O)R^{1c}, -S(=O)_pC₁₋₆-алкила, -CH₂NHC(O)C₁₋₄-алкила, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₆-карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C₁₋₆-алкокси, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, карбоциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, галогензамещенный C₁₋₆-алкил, гидроксизамещенный C₁₋₆-алкил, цианозамещенный C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[49] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-S(=O)_pC_{1-4}$ алкила, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, карбоциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галогензамещенный C_{1-4} алкил, гидроксизамещенный C_{1-4} алкил или цианозамещенный C_{1-4} алкил, где гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[50] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопрпила, $-CH_2C(=O)OH$ или $-CH_2C(=O)NH_2$, где метил, этил, пропил или изопрпил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила.

[51] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопрпила, $-CH_2C(=O)OH$ или $-CH_2C(=O)NH_2$, где метил, этил, пропил или изопрпил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или циано.

[52] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^3 независимо выбран из H, метила или этила.

[53] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R^2 выбран из галогена, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, циано или NH_2 .

[54] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R^2 выбран из галогена, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси

необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, циано или NH₂.

[55] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R² выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, циано или NH₂.

[56] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R² выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси.

[57] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R² независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила или изопропила.

[58] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R² выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила или изопропила.

[59] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Id-5), (Ie) или (If), каждый R² независимо выбран из CD₃, CHD₂ или CH₂D.

[60] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-1) или (Id-2), R² выбран из F, Cl, Br, I или C₁-алкила.

[61] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R⁶ независимо выбран из H, галогена, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила или C₁₋₆алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[62] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[63] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила.

[64] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$ или $-CH_2OH$.

[65] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси.

[66] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила или изопропила.

[67] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), R выбран из H или C_{1-6} алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,

NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила.

[68] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), R выбран из H или C₁₋₄алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила.

[69] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), R выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила или CF₃.

[70] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), R выбран из H.

[71] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-3), (Id-4) или (If), каждый R⁷ независимо выбран из H, галогена, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[72] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-3), (Id-4) или (If), каждый R⁷ независимо выбран из H, галогена, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, C₃₋₆карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋

4алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[73] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-3), (Id-4) или (If), каждый R⁷ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопронила, трет-бутила, метокси, этокси, изопророкси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопронил, трет-бутил, метокси, этокси, изопророкси, винил, этинил, пропирил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[74] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-3), (Id-4) или (If), каждый R⁷ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопронила, трет-бутила, метокси, этокси, изопророкси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или

пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, пропинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

[75] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ib), (Ic) или (If), каждый R⁷ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинила, пропаргила, -CH₂-пропинила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азациклобутила, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -OCH₂-циклопропила, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, пропинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

[76] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), R⁷ выбран из R^{7A}, R^{7B} или R^{7a}.

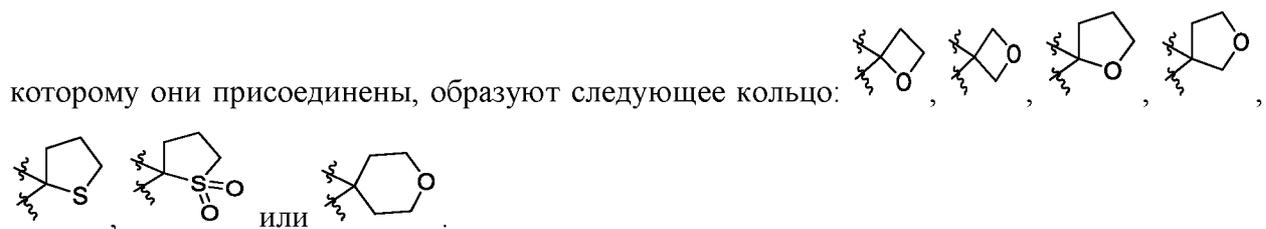
[77] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), R⁷ выбран из R⁷.

[78] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-1), R⁷ выбран из H, метоксиметила,

метоксиэтила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, азациклопентила, азациклогексила, оксациклобутила, оксациклопентила или оксациклогексила.

[79] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-1), R^7 выбран из метоксиметила, метоксиэтила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, азациклопентила, азациклогексила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, этинила, пропинила или пропаргила, где циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азациклобутил, азациклопентил, азациклогексил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, этинил, пропинил или пропаргил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, метила или метокси.

[80] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-2), два R^{7B} вместе с атомом углерода, к



[81] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-1), R^7 выбран из метоксиметила, метоксиэтила, C₂-алкинила, C₃-циклоалкила или 4-7-членного гетероцикла.

[82] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-2), два R^{7B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют следующий 4-7-членный гетероцикл (предпочтительно 4-6-членный гетероцикл).

[83] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ia), R^{7A} выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пирролила, пиррола, имидазолила, фурилла, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, пирролил, пирролил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, оксазолил,

изоксазолил, триазол, 1,2,4-оксадиазол, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиаимидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁-алкила, C₂-алкинила, C₁-алкокси, галогензамещенного C₁-алкила, гидроксизамещенного C₁-алкила, цианозамещенного C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[84] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ia), R^{7A} выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиазолила, пиаролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиаимидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, пиазол, пиарол, имидазол, фуранил, тиенил, тиазол, оксазол, изоксазол, триазол, 1,2,4-оксадиазол, пиридил, пиридазинил, пиазинил или пиаимидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила или циклобутила.

[85] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ia), R^{7A} выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азациклобутила, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или имидазолила.

[86] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ie), каждый R^{7a} независимо выбран из R^d, F, Cl, Br, I, винила, этинила, пропина, пропаргила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пиаролидинила, пиаперидинила, морфолинила, пиаперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиазолила, пиаролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиазинила или пиаимидинила, где винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пиаролидинил, пиаперидинил, морфолинил, пиаперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиазол, пиарол,

имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁-алкила, C₂-алкинила, C₁-алкокси, галогензамещенного C₁-алкила, гидроксизамещенного C₁-алкила, цианозамещенного C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[87] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ie), каждый R^{7a} независимо выбран из R^d, F, Cl, Br, I, винила, этинила, пропинала, пропаргила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

[88] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ie), R^{7a} выбран из F, Cl, Br, I, CF₃, -CH₂F, винила, этинила, пропинала, пропаргила, -CH₂-пропинала, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азациклобутила, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -OCH₂-циклопропила, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила.

[89] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ie), каждый R^d независимо выбран из метила,

этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, при этом метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси и изопропокси дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из галогена, этинила, C₂-4алкинила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила.

[90] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Ie), каждый R^d независимо выбран из метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, при этом метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси и изопропокси дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, этинила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

[91] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Id), (Id-1) или (Id-2), два R⁷ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[92] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Id), (Id-1), (Id-2), два R⁷ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[93] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Id), (Id-1) или (Id-2), два R⁷ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил,

морфолинил или пиперазинил, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила.

[94] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I) или (Ib), R⁶ и R⁷ при смежных положениях могут образовывать двойную связь.

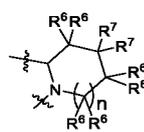
[95] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Id), (Id-1) или (Id-2), два R⁶ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклический, где циклоалкил или гетероциклический необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила, где гетероциклический содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[96] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Id), (Id-1) или (Id-2), два R⁶ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклический, где циклоалкил или гетероциклический необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила, где гетероциклический содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

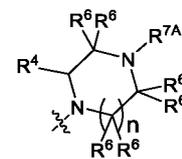
[97] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I) или (Id), два R⁶ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил.

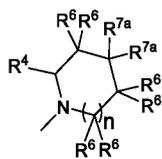
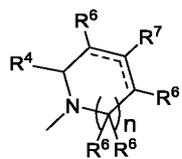
[98] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения,

предусматривающих общую формулу (I),



выбран из



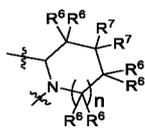


или

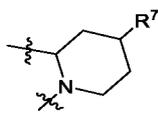
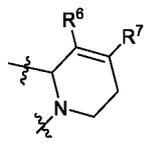
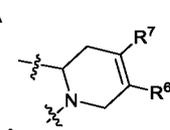
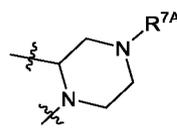
, == представляет собой одинарную связь или двойную связь, и при этом присутствует только одна двойная связь.

[99] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения,

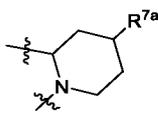
предусматривающих общую формулу (I),



выбран из



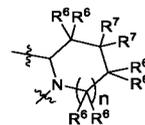
или



, который присоединен к R⁴ в верхней части.

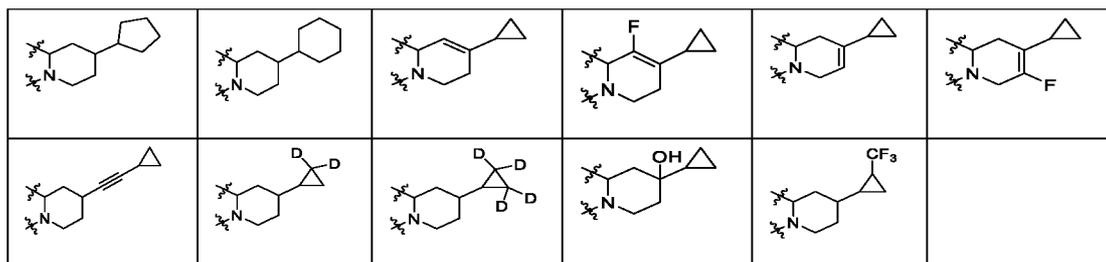
[100] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения,

предусматривающих общую формулу (I), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2) или (If),



выбран

из фрагментов в следующей таблице, которые присоединены к R⁴ в верхней части,



[101] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-3) или (Id-4), кольцо В выбрано из 3-6-членного гетероциклила, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N.

[102] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-3) или (Id-4), кольцо В выбрано из 3-6-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, NH_2 , $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероциклоалкил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N.

[103] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-3) или (Id-4), кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, NH_2 , $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила.

[104] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-3), кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил,

морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, -C(=O)CH₃, метила, этила, метокси или этокси.

[105] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-4), каждый R⁶ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила.

[106] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-4), каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CF₃, метила или этила.

[107] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-4), R⁷ выбран из C₂₋₄алкинила, C₃₋₆карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, R^{7'} выбран из H, галогена, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[108] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-4), R⁷ выбран из C₂₋₄алкинила, фенила, C₃₋₆циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероарила, R^{7'} выбран из H, галогена, OH, -NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, -C(=O)C₁₋₄алкила, -S(=O)₂C₁₋₄алкила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋

4алкила, С₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклоалкил, гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[109] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-4), R⁷ выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, R^{7'} выбран из H, F, OH, или NH₂, или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R⁷ или R^{7'}, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₂₋₄алкенила, С₂₋₄алкинила, С₁₋₄алкилзамещенного С₂₋₄алкенила, С₁₋₄алкилзамещенного С₂₋₄алкинила, С₁₋₄алкилоксизамещенного С₁₋₄алкокси, галогензамещенного С₁₋₄алкила, гидроксизамещенного С₁₋₄алкила, цианозамещенного С₁₋₄алкила, С₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[110] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-4), R⁷ выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, R^{7'} выбран из H, F, OH, или NH₂, или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R⁷ или R^{7'}, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, этинила, пропинала, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила.

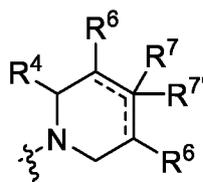
[111] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-4), R⁷ выбран из этинила, пропинала,

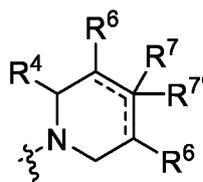
пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, где пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил или циклопентил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, метила, этила, метокси, этокси или циклопропила, R^{7'} выбран из H, F, OH, NH₂, метила, этила, метокси или этокси, где метил, этил, метокси и этокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, метила, этила, метокси или этокси.

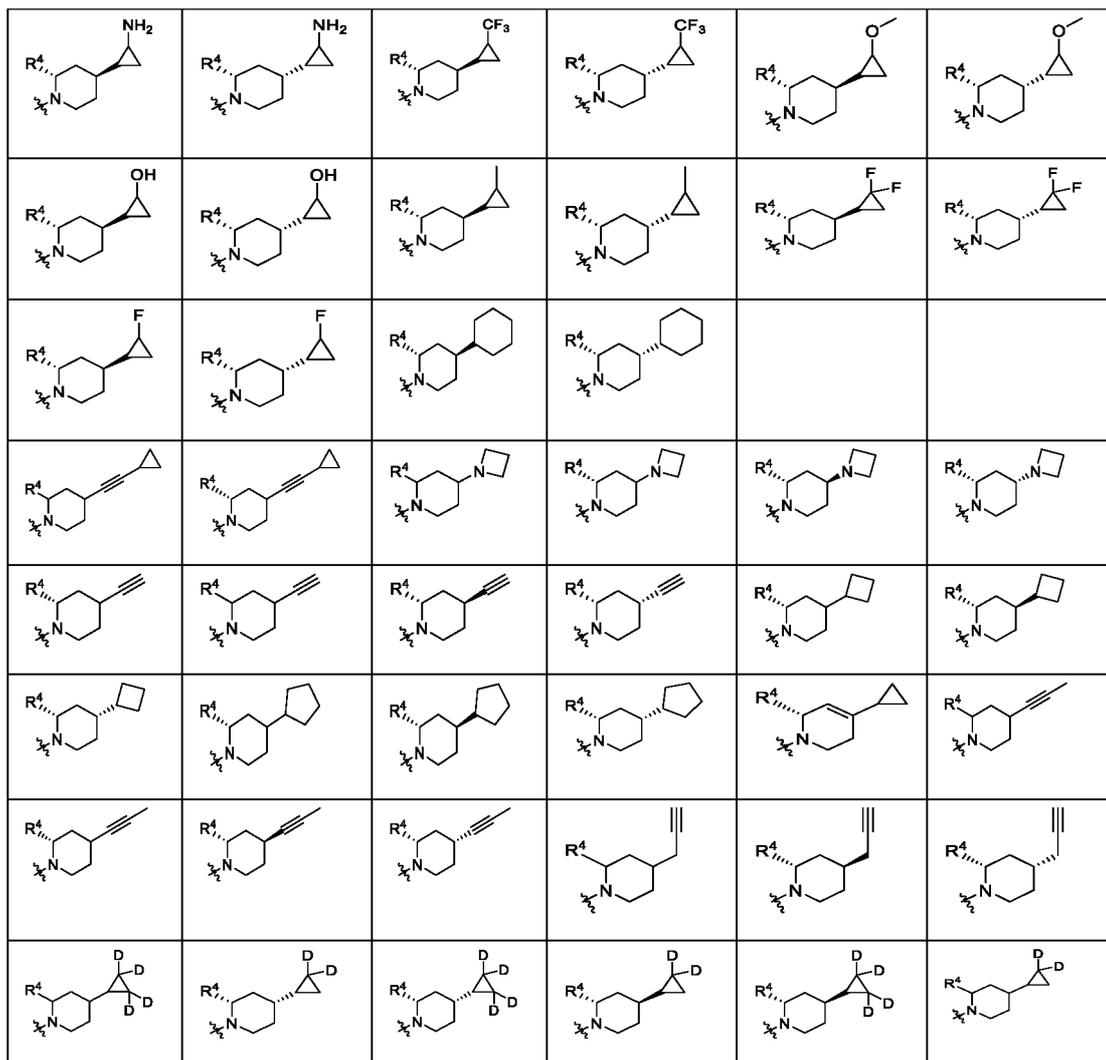
[112] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-3) или (Id-4), X₁ выбран из N или CH, X₂ выбран из N или CH, где CH необязательно замещен 1 метилом или этилом.

[113] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-3) или (Id-4), X₁ выбран из CH, и X₂ выбран из CH.

[114] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения,



предусматривающих общую формулу (Id-4),  выбран из одной из следующих структур:



[115] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R^4 выбран из C_{5-12} карбоцикла, 5-12-членного гетероцикла, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, где карбоцикл, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R^5 , при этом гетероцикл или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[116] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R^4 выбран из моноциклического C_{5-7} карбоцикла, сочлененного C_{5-12} карбоцикла, C_{5-12} спирокарбоцикла, мостикового C_{5-12} карбоцикла, моноциклического 5-7-членного гетероцикла, сочлененного 5-12-членного гетероцикла, 5-12-членного спирогетероцикла или мостикового 5-12-членного гетероцикла, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоцикл, гетероцикл,

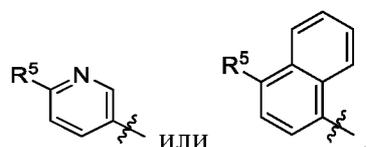
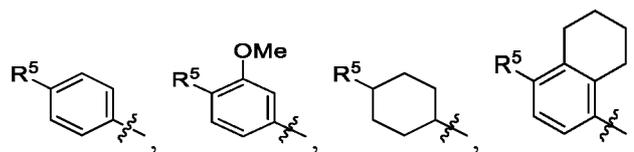
арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[117] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R⁴ выбран из моноциклического C₅₋₆карбоциклила, сочлененного C₅₋₁₀карбоциклила, C₅₋₁₁спирокарбоциклила, мостикового C₅₋₁₂карбоциклила, моноциклического 5-6-членного гетероциклила, сочлененного 5-10-членного гетероциклила, 5-11-членного спирогетероциклила, мостикового 5-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[118] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R⁴ независимо выбран из цикlopентила, циклогексила, бензоциклогексила, бензоциклопентила, фенила, нафтила, пиридила, пиразолила, пиримидинила или нафтиридинила, при этом цикlopентил, циклогексил, бензоциклогексил, бензоциклопентил, фенил, нафтил, пиридил, пиразолил, пиримидинил или нафтиридинил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵.

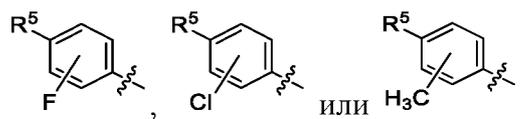
[119] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie)

или (If), каждый R⁴ независимо выбран из

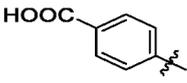
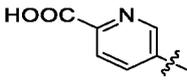


[120] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie)

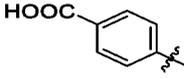
или (If), каждый R⁴ независимо выбран из



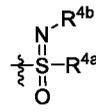
[121] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie)

или (If), R^4 выбран из  или , где R^4 необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, метокси или этокси.

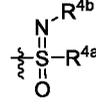
[122] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (Id-1), (Id-2), (Id-3) или (Id-4), R^4 выбран из

, где R^4 необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси.

[123] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, OH, циано, $-C(=O)R^{4e}$, $-S(=O)_2R^{4e}$, $-CH_2C(=O)R^{4e}$, $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$, $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$, $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$, $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$,

$P(O)R^{4c}R^{4d}$, , , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила или 4-12-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галогензамещенный C_{1-6} алкил, гидроксизамещенный C_{1-6} алкил, цианозамещенный C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N.

[124] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^5 независимо выбран из H, галогена, OH, циано, $-C(=O)R^{4e}$, $-S(=O)_2R^{4e}$, $-CH_2C(=O)R^{4e}$, $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$, $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$, $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$, $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$,

$P(O)R^{4c}R^{4d}$, , , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-8} циклоалкила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галогензамещенный C_{1-4} алкил, гидроксизамещенный C_{1-4} алкил, цианозамещенный C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N.

[125] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}, -

P(O)R^{4c}R^{4d}, , , C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогензамещенный C₁₋₄алкил, гидроксизамещенный C₁₋₄алкил, цианозамещенный C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, при этом гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N.

[126] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R⁵ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -COOH, -CH₂OH, -

S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂OH, , , , -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, -S(=O)₂NHC(=O)CH₃, -C(=O)NHS(=O)₂CH₃, пиразолила, тетразолила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, пиразолил или тетразолил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила или циклобутила.

[127] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R^{1c} выбран из OH, NH₂, C₁₋₆алкокси, NHC₁₋₄алкила или N(C₁₋₄алкил)₂.

[128] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R^{1c} выбран из OH, NH₂, C₁₋₄алкокси, NHC₁₋₄алкила или N(C₁₋₄алкил)₂.

[129] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), R^{1c} выбран из OH, NH₂, метокси, этокси, NHCH₃ или N(CH₃)₂.

[130] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из H, OH, циано, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[131] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из H, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[132] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-OR^{1d}$, $-C_{3-8}$ карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[133] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-OR^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH,

=O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[134] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила или 5-12-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[135] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила или 5-10-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[136] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[137] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила или CF₃.

[138] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила.

[139] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^{1d} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} карбоциклила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[140] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^{1d} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[141] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азациклобутила, пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азациклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[142] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азациклобутила, пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азациклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано,

NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

[143] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый R^{1d} независимо выбран из метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азациклобутила, пирролидинила, фенила, -CH₂-циклопропила или -CH₂-циклобутила.

[144] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), R⁸ выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, -S(=O)_pC₁₋₆алкила, -CH₂NHC(O)C₁₋₄алкила, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[145] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), каждый из R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[146] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), каждый из R⁸, R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄алкилтио, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси и алкилтио необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила.

[147] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), каждый из R^8 , R^9 или R^{10} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, CF_3 , NH_2 , метила или этила.

[148] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C_{1-6} -алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, галогензамещенного C_{1-6} -алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} -алкила, цианозамещенного C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

[149] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C_{1-4} -алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галогензамещенного C_{1-4} -алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} -алкила или цианозамещенного C_{1-4} -алкила.

[150] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галогензамещенного C_{1-4} -алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} -алкила или цианозамещенного C_{1-4} -алкила.

[151] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id-1), (Id-2), (Id-3), (Id-4), (Ie) или (If), каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$ или $-CH_2OH$.

[152] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), если Y выбран из $C(R^7)_2$, R^7 выбран из H, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, незамещенного C_{1-6} -алкила, гидрокси- C_{1-6} -алкила, циано- C_{1-6} -алкила или незамещенного C_{1-6} -алкокси, и два R^7 и атом углерода, к которому они присоединены,

вместе не образуют 3-6-членный гетероцикл, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R^1 выбран из C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкилзамещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклом, $-W-C_{3-8}$ карбоцикла или $-W-4-10$ -членного гетероцикла, где алкинил, алкил, карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R^6 и R^7 при смежных положениях образуют двойную связь;

3) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 -циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где циклоалкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила или цианозамещенного C_{1-6} алкила, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X_2 выбран из N.

[153] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, предусматривающих общую формулу (I), если Y выбран из $C(R^7)_2$, R^7 выбран из H, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, незамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила или незамещенного C_{1-4} алкокси, и два R^7 и атом углерода, к которому они присоединены, вместе не образуют 3-6-членный гетероцикл, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R^1 выбран из C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкилзамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклом, $-W-C_{3-6}$ карбоцикла или $-W-4-8$ -членного гетероцикла, где алкинил, алкил, карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R^6 и R^7 при смежных положениях образуют двойную связь;

3) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X_2 выбран из N.

[154] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемый носитель.

[155] Настоящее изобретение относится к соединению или его стереоизомеру, дейтерату, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу в соответствии с настоящим изобретением или применению фармацевтической композиции и фармацевтического препарата в соответствии с настоящим изобретением в получении лекарственного средства для лечения заболевания, ассоциированного с активностью или количественным уровнем экспрессии фактора В системы комплемента, предпочтительно в получении лекарственного средства для лечения заболевания почек.

[156] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или фармацевтическому препарату, где фармацевтическая композиция или фармацевтический препарат содержат терапевтически эффективное количество соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде стандартной формы препарата (количество активного лекарственного средства в стандартном препарате также называется "спецификация препарата").

[157] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, 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.

[158] 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, до некоторой степени, интенсивности проявления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению (например, заболевания почек). В некоторых вариантах осуществления результат представляет собой уменьшение и/или ремиссию признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое необходимое 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 1-600 мг, 2-600 мг, 3-600 мг, 4-600 мг, 5-600 мг, 6-600 мг, 10-600 мг, 20-600 мг, 25-600 мг, 30-600 мг, 40-600 мг, 50-600 мг, 60-600 мг, 70-600 мг, 75-600 мг, 80-600 мг, 90-600 мг, 100-600 мг, 200-600 мг, 1-500 мг, 2-500 мг, 3-500 мг, 4-500 мг, 5-500 мг, 6-500 мг, 10-500 мг, 20-500 мг, 25-500 мг, 30-500 мг, 40-500 мг, 50-500 мг, 60-500 мг, 70-500 мг, 75-500 мг, 80-500 мг, 90-500 мг, 100-500 мг, 125-500 мг, 150-500 мг, 200-500 мг, 250-500 мг, 300-500 мг, 400-500 мг, 5-400 мг, 10-400 мг, 20-400 мг, 25-400 мг, 30-400 мг, 40-400 мг, 50-400 мг, 60-400 мг, 70-400 мг, 75-400 мг, 80-400 мг, 90-400 мг, 100-400 мг, 125-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-400 мг, 1-300 мг, 2-300 мг, 5-300 мг, 10-300 мг, 20-300 мг, 25-300 мг, 30-300 мг, 40-300 мг, 50-300 мг, 60-300 мг, 70-300 мг, 75-300 мг, 80-300 мг, 90-300 мг, 100-300 мг, 125-300 мг, 150-300 мг, 200-300 мг, 250-300 мг, 1-200 мг, 2-200 мг, 5-200 мг, 10-200 мг, 20-200 мг, 25-200 мг, 30-200 мг, 40-200 мг, 50-200 мг, 60-200 мг, 70-200 мг, 75-200 мг, 80-200 мг, 90-200 мг, 100-200 мг, 125-200 мг и 150-200 мг.

[159] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл в соответствии с настоящим изобретением в количестве, включающем без ограничения 1-600 мг, 20-400 мг, 25-200 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 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 и 300 мг.

[160] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена в виде твердой формы (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или жидкой формы (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии).

[161] Способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением, при этом терапевтически эффективное количество составляет предпочтительно 1-600 мг, и заболевание представляет собой предпочтительно заболевание почек.

[162] Способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение лекарственного средства, представляющего собой соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл в соответствии с настоящим изобретением, субъекту в суточной дозе, составляющей 1-800 мг/сутки, при этом суточная доза может представлять собой однократную дозу или разделенную дозу. В некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 10-800 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 и 200-400 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 10 мг/сутки, 20 мг/сутки, 25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 200 мг/сутки, 400 мг/сутки, 600 мг/сутки и 800 мг/сутки.

[163] Настоящее изобретение относится к набору, где набор может содержать композицию в форме однократной дозы или нескольких доз и содержит соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл в соответствии с настоящим изобретением, и количество соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением является идентичным количеству таковых в вышеуказанной фармацевтической композиции.

[164] В настоящем изобретении количество соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в соответствии с настоящим изобретением в каждом случае рассчитывают в форме свободного основания.

[165] Если не указано иное, то термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют приведенные значения.

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

[167] “Галоген” относится к F, Cl, Br или I.

[168] “Галогензамещенный” относится к замещению F, Cl, Br или I, включая без ограничения замещение 1-10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, замещение 1-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, или замещение 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I. “Галогензамещенный” упоминается просто как “галоген”.

[169] “Алкил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, в том числе без ограничения алкильной группе из 1-20 атомов углерода, алкильной группе из 1-8 атомов углерода, алкильной группе из 1-6 атомов углерода или алкильной группе из 1-4 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры. Определение “алкила” в данном документе соответствует данному определению. Алкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[170] “Гетероалкил” относится к замещенной или незамещенной алкильной группе, в которой один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода заменены гетероатомами (включая без ограничения N, O или S). Неограничивающие примеры включают $-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{H}$ (v представляет собой целое число от 1

до 5; каждый X независимо выбран из связи или гетероатома, который включает без ограничения N, O или S; по меньшей мере один X выбран из гетероатома; и N или S в виде гетероатома могут быть окислены до различных степеней окисления). Гетероалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[171] “Алкилен” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной насыщенной гидрокарбильной группе, в том числе $-(\text{CH}_2)_v-$ (v представляет собой целое число от 1 до 10), и примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. д.

[172] “Гетероалкилен” относится к замещенной или незамещенной алкиленовой группе, в которой один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода заменены гетероатомами (в том числе без ограничения N, O или S). Неограничивающие примеры включают $-X(\text{CH}_2)_v-X(\text{CH}_2)_v-X(\text{CH}_2)_v-$, где v представляет собой целое число от 1 до 5, каждый X независимо выбран из связи, N, O или S, и по меньшей мере один X выбран из N, O или S.

[173] “Циклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной карбоциклической гидрокарбильной группе, обычно содержащей от 3 до 10 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. д. “Циклоалкил” в данном документе определен выше. Циклоалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[174] “Гетероциклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной содержащей гетероатом циклической гидрокарбильной группе, содержащей без ограничения от 3 до 10 атомов, от 3 до 8 атомов или от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S. N и S, избирательно замещенные в гетероциклоалкильном кольце, могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклоалкил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероциклоалкил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероциклоалкил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азацклопропил, оксацклобутил, азацклобутил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2*H*-пиранил, диоксоланил, диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, оксазинанил, морфолинил, гексагидропиримидинил или пиперазинил. Гетероциклоалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

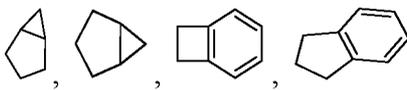
[175] “Алкенил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродных двойных связей, с основной цепью, содержащей без ограничения от 2 до 10, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. 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. Определение “алкенила” в данном документе соответствует данному определению. Алкенил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

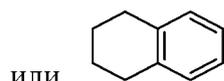
[176] “Алкинил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной одновалентной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи, при этом основная цепь содержит от 2 до 10 атомов углерода, в том числе без ограничения основная цепь содержит от 2 до 6 атомов углерода, или основная цепь содержит от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинила включают без ограничения этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-метил-1-бутинил, 2-метил-1-бутинил, 2-метил-3-бутинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-метил-1-пентинил, 2-метил-1-пентинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 1-октинил, 3-октинил, 1-нонинил, 3-нонинил, 1-децинил, 4-децинил и т. д. Алкинил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[177] “Алкокси” относится к замещенной или незамещенной -О-алкильной группе. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, циклопропокси и циклобутокси.

[178] “Карбоциклил” или “карбоцикл” относятся к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу или замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо может представлять собой моноциклическое 3-8-членное кольцо, бициклическое 4-12-членное кольцо или трициклическую 10-15-членную кольцевую систему. Карбоциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или

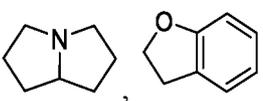
неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо необязательно представляет собой моноциклическое кольцо, кольцо с мостиковой связью или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, 1-циклопентил-1-енил, 1-циклопентил-2-енил, 1-циклопентил-3-енил, циклогексил, 1-циклогексил-2-енил, 1-циклогексил-3-енил,

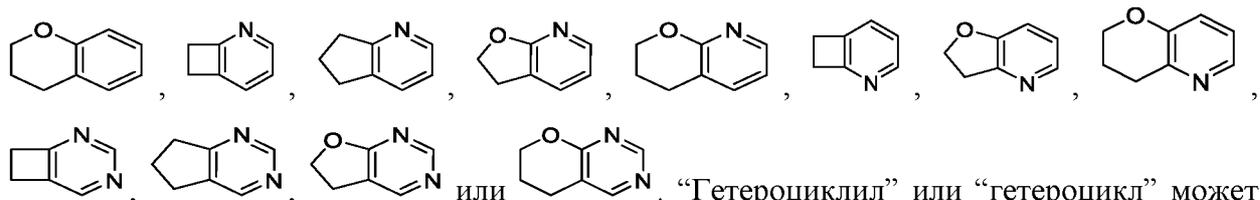
циклогексенил, бензольное кольцо, нафталиновое кольцо, 



“Карбоциклил” или “карбоцикл” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

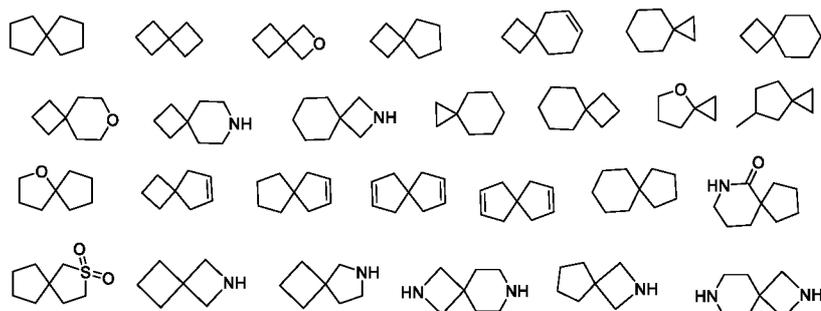
[179] “Гетероциклил” или “гетероцикл” относятся к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу или замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо могут представлять собой моноциклическое 3-8-членное кольцо, бициклическое 4-12-членное кольцо или трициклическую 10-15-членную кольцевую систему и содержат один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из N, O или S, и избирательно замещенные N и S в гетероциклическом кольце могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероциклил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азабициклопропил, оксабициклобутил, азабициклобутил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азабициклогептил, пиридил, фуранил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дитиоланил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензоимидазолил, бензопиридинил, пирролопиридинил, бензодигидрофуранил, пирролил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, пиразинил, индазолил, бензотиенил, бензофуранил, бензопирролил, бензоимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензопиридил, бензопиримидинил, бензопиразинил, пиперазинил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[5.2.0]нонанил,

оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил, оксаспиро[3.3]гептанил, 



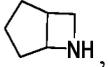
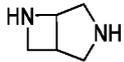
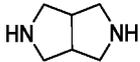
“Гетероцикл” или “гетероцикл” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

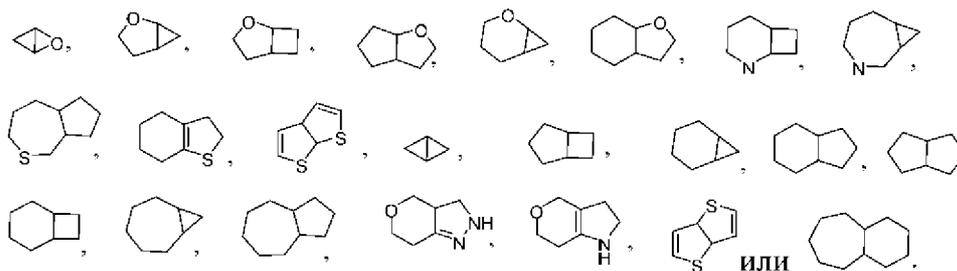
[180] “Спирокольцо” или “спирокольцевая группа” относятся к полициклической группе, которая содержит один атом (называемый спироатомом), являющийся общим для замещенных или незамещенных моноциклических колец. Количество атомов кольца в спирокольцевой системе включает без ограничения от 5 до 20, от 6 до 14, от 6 до 12 или от 6 до 10, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше (в том числе без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и необязательно могут содержать от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S(=O)_n.



[181] “Спирокольцо” или “спирокольцевая группа” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

[182] “Сочлененное кольцо” или “сочлененная кольцевая группа” относятся к полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе содержит общую смежную пару атомов с другими кольцами в системе, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше (в том числе без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и могут быть замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в сочлененной кольцевой системе может содержать от 0 до 5 гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)_n или O, где n равняется 0, 1 или 2). Количество атомов в кольце в сочлененной кольцевой системе составляет без ограничения от 5 до 20,

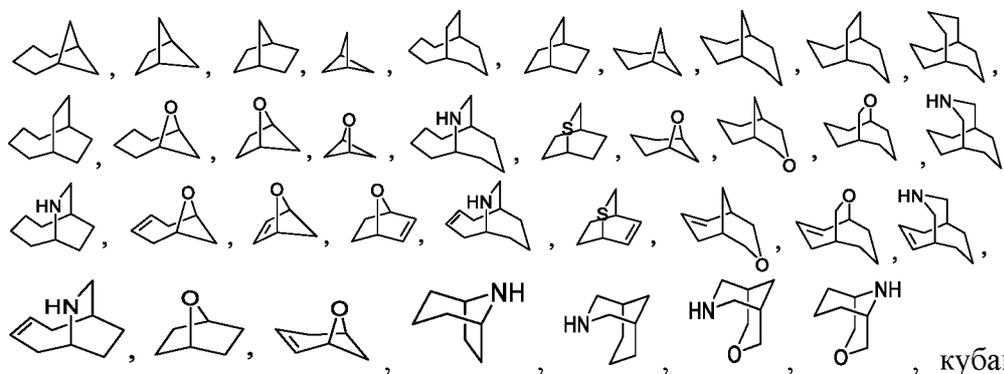
от 5 до 14, от 5 до 12 или от 5 до 10. Неограничивающие примеры включают:  или  ,  или



“Сочлененное

кольцо” или “сочлененная кольцевая группа” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

[183] “Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” относятся к замещенной или незамещенной полициклической группе, содержащей любые два атома, которые не соединены непосредственно, и которая может содержать 0 или больше двойных связей. Любое кольцо в сочлененной кольцевой системе может содержать от 0 до 5 групп, выбранных из гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)_n или O, где n равняется 0, 1 или 2). Количество атомов в кольце составляет без ограничения от 5 до 20, от 5 до 14, от 5 до 12 или от 5 до 10. Неограничивающие примеры включают



“Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

[184] “Карбоспирокольцо”, “спирокольцевой карбоциклил”, “спирокарбоциклил” или “карбоспирокольцевая группа” относятся к “спирокольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбоспирокольца”, “спирокольцевого карбоциклила”, “спирокарбоциклила” или “карбоспирокольцевой группы” в данном документе соответствует таковому спирокольца.

[185] “Карбосочлененное кольцо”, “карбоциклил с сочлененным кольцом”, “сочлененный карбоциклил” или “карбосочлененная кольцевая группа” относятся к “сочлененному кольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбосочлененного кольца”, “сочлененного кольцевого карбоциклила”, “сочлененного

карбоциклила” или “карбосочлененной кольцевой группы” в данном документе соответствует такому сочлененного кольца.

[186] “Карбокольцо с мостиковой связью”, “кольцевой карбоциклил с мостиковой связью”, “карбоциклил с мостиковой связью” или “карбокольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбокольца с мостиковой связью”, “кольцевого карбоциклила с мостиковой связью”, “карбоциклила с мостиковой связью” или “карбокольцевой группы с мостиковой связью” в данном документе соответствуют такому кольцу с мостиковой связью.

[187] “Моногетероциклическое кольцо”, “моноциклический гетероциклил” или “моногетероциклическая кольцевая группа” относятся к “гетероциклилу” или “гетероциклу” с моноциклической системой. Определение “гетероциклила”, “моноциклического гетероциклила” или “моногетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует такому гетероцикла.

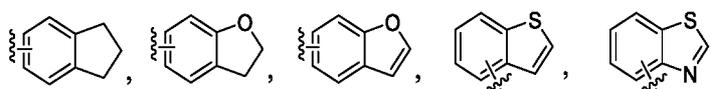
[188] “Сочлененное гетероциклическое кольцо”, “сочлененная гетероциклическая кольцевая группа”, “гетероциклил с сочлененным кольцом” или “сочлененная гетероциклическая кольцевая группа” относятся к “сочлененному кольцу” содержащему гетероатом. Определение “сочлененного гетероциклического кольца”, “сочлененной гетероциклической кольцевой группы”, “гетероциклила с сочлененным кольцом” или “сочлененной гетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует такому сочлененного кольца.

[189] “Спирогетероциклическое кольцо”, “спирогетероциклическая кольцевая группа”, “спирокольцевой гетероциклил” или “спирогетероциклическая кольцевая группа” относятся к “спирокольцу”, содержащему гетероатом. Определение “спирогетероциклического кольца”, “спирогетероциклической кольцевой группы”, “спирокольцевого гетероциклила” или “спирогетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует такому спирокольца.

[190] “Гетероциклическое кольцо с мостиковой связью”, “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью”, “кольцевой гетероциклил с мостиковой связью” или “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью”, содержащему гетероатом. Определение “гетероциклического кольца с мостиковой связью”, “гетероциклической кольцевой группы с мостиковой связью”, “кольцевого гетероциклила с мостиковой связью” или “гетероциклической кольцевой

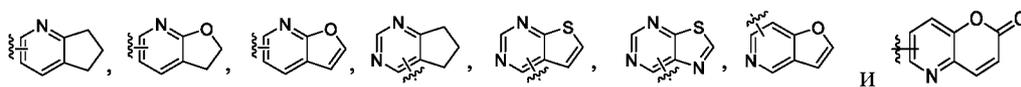
группы с мостиковой связью” в данном документе соответствует такому кольцу с мостиковой связью.

[191] “Арил” или “ароматическое кольцо” относится к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе с моноциклическим кольцом или сочлененным кольцом, где количество атомов в кольце в ароматическом кольце составляет без ограничения от 6 до 18, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильное кольцо может быть сочленено с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо. Неограничивающие примеры включают бензольное кольцо, нафталиновое кольцо или



“Арил” или “ароматическое кольцо” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на арильном кольце.

[192] “Гетероарил” или “гетероароматическое кольцо” относится к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, или группам, содержащим гетероатомы (в том числе без ограничения N, O или S(=O)_n, где n равняется 0, 1 или 2), где количество атомов в кольце в гетероароматическом кольце составляет без ограничения от 5 до 15, от 5 до 10 или от 5 до 6. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пиридил, фуранил, тиенил, пиридил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, бензопиразол, бензимидазол, бензопиридин, пирролопиридин и т. д. Гетероарильное кольцо может быть сочленено с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо. Неограничивающие примеры включают



“гетероарила” в данном документе соответствует данному определению. Гетероарил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на гетероарильном кольце.

[193] “5-членное кольцо, сочлененное с 5-членным гетероароматическим кольцом” относится к 5 сочлененному 5-членному сочлененному гетероароматическому кольцу, где по меньшей мере одно из двух сочлененных колец содержит по меньшей мере один

гетероатом (в том числе без ограничения O, S или N), и вся группа является ароматической. Неограничивающие примеры включают пирролопиррольное кольцо, пиразолопиррольное кольцо, пиразолопиразольное кольцо, пирролофурановое кольцо, пиразолофурановое кольцо, пирролотиофеновое кольцо и пиразолотиофеновое кольцо.

[194] “5 сочлененное 6-членное гетероароматическое кольцо” относится к 5 сочлененному 6-членному сочлененному гетероароматическому кольцу, где по меньшей мере одно из двух сочлененных колец содержит по меньшей мере один гетероатом (в том числе без ограничения O, S или N), и вся группа является ароматической. Неограничивающие примеры включают бензо с 5-членным гетероарилом и 6-членное гетероароматическое кольцо, сочлененное с 5-членным гетероароматическим кольцом.

[195] “Замещение” или “замещенный” относятся к замещению 1 или несколькими (в том числе без ограничения 2, 3, 4 или 5) заместителями, в том числе без ограничения H, F, Cl, Br, I, алкилом, циклоалкилом, алкокси, галогеналкилом, меркаптаном, гидроксилем, нитро, меркапто, амино, циано, изоциано, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, кольцевой группой с мостиковой связью, спирокольцевой группой, сочлененной кольцевой группой, гидроксиалкилом, =O, карбонилем, альдегидом, карбоновой кислотой, карбоксилатом, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонилем, силилом, $-NR^bR^c$ и т. д., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, амино, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонила или трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил.

[196] “Содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N,” означает содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N.

[197] “Замещенный 0-X заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 ... X заместителями, где X выбран из любого целого числа от 1 до 10. Например, “замещенный 0-4 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями. Например, “замещенный 0-5 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Например, “гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H или F,” означает, что гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H или F.

[198] X-Y-членное кольцо (X выбран из целого числа менее Y и более 3, и Y выбран из любого целого числа от 4 до 12) включает X+1-, X+2-, X+3-, X+4-, ..., Y-членные кольца. Кольца включают гетероцикл, карбоцикл, ароматическое кольцо, арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, сочлененное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью. Например “моногетероциклическое 4-7-членное кольцо” относится к моногетероциклическому 4-, 5-, 6- или 7-членному кольцу, и “сочлененное 5–10-членное гетероциклическое кольцо” относится к сочлененному 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членному гетероциклическому кольцу.

[199] 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.

[200] “Фармацевтически приемлемая соль” или “его 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.

[201] “Фармацевтическая композиция” относится к смеси одного или нескольких соединений или их стереоизомеров, таутомеров, дейтератов, сольватов, пролекарств на их основе, их метаболитов, фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов в соответствии с настоящим изобретением и других химических компонентов, где “другие химические компоненты” относятся к фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам и/или одному или нескольким другим терапевтическим средствам.

[202] “Носитель” относится к материалу, который не вызывает значительного раздражения в организме и не ухудшает биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

[203] Термин “вспомогательное вещество” относится к инертному веществу, добавляемому к фармацевтической композиции для облегчения введения соединения.

Неограничивающие примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахар, крахмал, производные целлюлозы (в том числе микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества и разрыхлители.

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

[205] “Пролекарство” относится к соединению, которое может быть превращено в соединение по настоящему изобретению, обладающее биологической активностью, в ходе метаболизма *in vivo*. Пролекарство по настоящему изобретению получают посредством модификации аминогруппы или карбоксильной группы в соединении по настоящему изобретению, и модификация может быть удалена посредством традиционных операций или *in vivo* с получением исходного соединения. Если пролекарство по настоящему изобретению вводят индивидууму-млекопитающему, то пролекарство расщепляется с образованием свободной аминогруппы или карбоксильной группы.

[206] 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.

[207] Подразумевается, что термин “животное” включает млекопитающих, таких как люди, животные-компаньоны, животные зоопарка и домашние животные, предпочтительно люди, лошади или собаки.

[208] Термин “стереоизомер” означает изомер, полученный в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе цис-транс-изомеры, энантиомеры и конформационные изомеры.

[209] “Таутомер” относится к изомеру функциональной группы, образованному путем быстрого движения атома в двух положениях в молекуле, как, например, кето-енольная изомеризация и амид-имино изомеризация спиртов.

[210] “IC₅₀” относится к концентрации лекарственного препарата или ингибитора, необходимой для половинного подавления данного биологического процесса (или компонента процесса, такого как фермент, рецептор и клетка).

Подробное описание вариантов осуществления

[211] Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно следующими примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

[212] Структуры соединений определены посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или (и) масс-спектрометрии (MS). Сдвиг согласно ЯМР (δ) представлен в единицах 10⁻⁶ (ppm). Данные ЯМР определены с помощью Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300; растворитель для определения представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d₆), дейтерированный хлороформ (CDCl₃) и дейтерированный метанол (CD₃OD); 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 от 0,15 мм до 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.

[213] Известные исходные материалы по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью способов, известных в уровне техники, или в соответствии с ними или могут быть приобретены у Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Demo Co., Ltd., Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., J&K Scientific Co., Ltd. и других компаний.

Tf: трифторметилсульфонил. Вос: трет-бутоксикарбонил. Ts: П-толуолсульфонил. Cbz: бензилоксикарбонил.

TMS: триметилсилан.

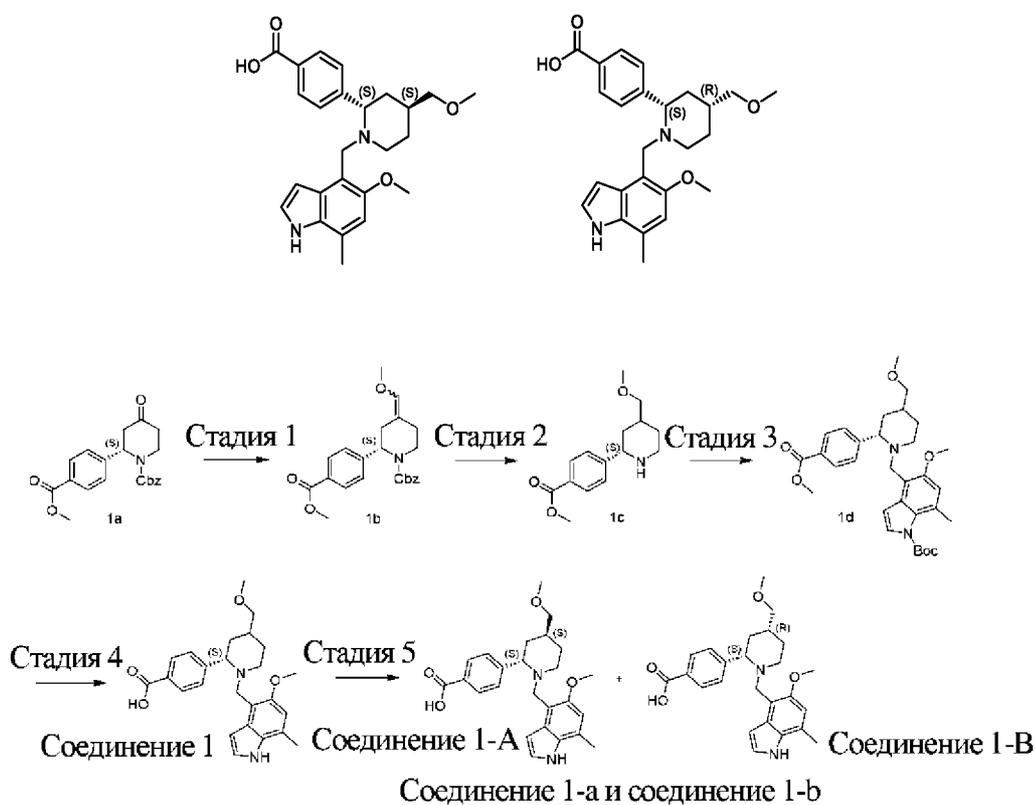
Отображающими химическую связь волнистыми линиями  представлена стереоизомерия соединенных атомов, представленных в виде R- или S-конфигурации.

DMA: диметилацетамид; солютол: полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат; солевой раствор: физиологический солевой раствор; МС: раствор метилцеллюлозы.

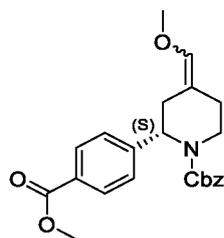
Пример 1

4-((2S,4S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 1-A**) в виде трифторацетата.

4-((2S,4R)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 1-B**) в виде трифторацетата.



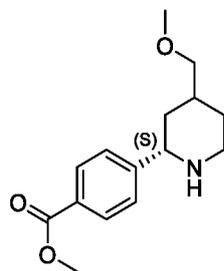
Стадия 1. Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1b)



[214] Метоксиметилтрифенилфосфина хлорид (970 мг, 2,83 ммоль) добавляли к 40 мл ультрасухого THF, охлаждали с помощью ледяной бани и в атмосфере азота медленно по каплям добавляли 1 моль/л трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (3,3 мл) и смесь непрерывно перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли раствор бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,18 ммоль) (1a) (способ синтеза см. в WO 2020016749) в тетрагидрофуране (5 мл) и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 50 мл этилацетата, промывали с помощью 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5 : 1) с получением бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1b) (550 мг, выход: 64%).

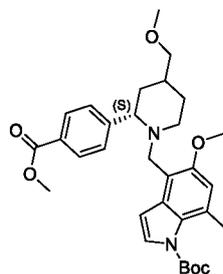
LCMS, масса/заряд = 396,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Метил-4-((2S)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензоат (1c) в виде малеата



[215] Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1b) (550 мг, 1,39 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли 0,2 г 10% палладия на угле и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную систему подвергали фильтрации с отсасыванием при пониженном давлении и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (350 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт (350 мг) растворяли в 20 мл изопропилацетата, и добавляли малеиновую кислоту (77 мг, 0,66 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензоата (1c) в виде малеата (430 мг).

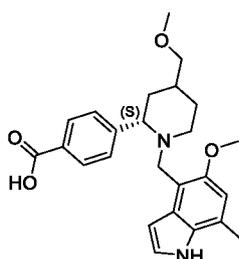
Стадия 3. трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (1d)



[216] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензоат (1c) в виде малеата (430 мг) растворяли в 10 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (385 мг, 1,33 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616) и добавляли 10 мг Ir(CO)₂acac (CAS: 14023-80-4). Смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 48 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (1d) (340 мг, выход за две стадии из соединения 1b: 46%).

LCMS, масса/заряд = 537,5 [M+1]⁺.

Стадия 4. 4-((2S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 1) в виде трифторацетата



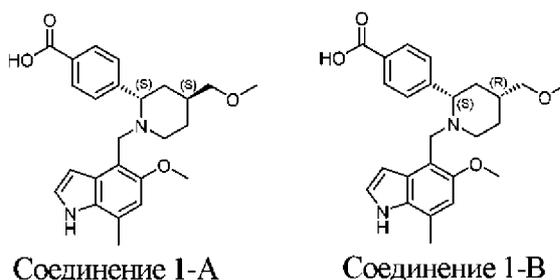
[217] трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (1d) (340 мг, 0,63 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (410 мг, 2,97 ммоль), и смесь нагревали до 85°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (750 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт (750 мг)

растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF, 5 мл метанола и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (250 мг, 5,95 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Glison GX-281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм × 150 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 1) в виде трифторацетата (180 мг).

LCMS, масса/заряд = 423,2 [M+1]⁺.

Стадия 5. 4-((2S,4S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 1-A) в виде трифторацетата.

4-((2S,4R)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 1-B) в виде трифторацетата.



[218] Трифторацетат соединения 1 разделяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обеспечением получения и получением трифторацетата соединений 1-а и 1-б. Условия получения являлись следующими: прибор и препаративная колонка: применяли прибор для препаративной жидкофазной хроматографии Waters 350, а моделью препаративной колонки являлась DAICEL CHIRALCEL AD. Система подвижной фазы: sCO₂ (сверхкритический CO₂)/этанол, изократическое элюирование: sCO₂/этанол = 60/40, скорость потока: 100 мл/мин.

[219] Способы анализа для соединений 1-а и 1-б: прибор: SHIMADZU LC-30AD sfc; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм, I.D., 3 мкм, подвижная фаза А: sCO₂ (сверхкритический CO₂), подвижная фаза В: изопропанол (содержащий 0,05% диэтиламина), температура колонки: 35°C, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм, программа элюирования: подвижная фаза А : В : 95 : 5-60 : 40.

Время удерживания соединения 1-а: 2,009 мин;

спектр ядерного магнитного резонанса трифторацетата соединения 1-а:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,20 – 8,05 (m, 2H), 7,70 – 7,54 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 6,80 – 6,70 (m, 1H), 6,40 – 6,20 (m, 1H), 4,65 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,22 (m, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 5H), 3,44 (s, 3H), 3,37 – 3,31 (m, 2H), 2,53 – 2,47 (m, 3H), 2,40 – 1,77 (m, 5H).

LCMS, масса/заряд = 423,2 [M+1]⁺.

Время удерживания соединения 1-б: 2,339 мин.

Спектр ядерного магнитного резонанса трифторацетата соединения 1-б:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28 – 8,16 (m, 2H), 7,79 – 7,64 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,65 – 4,47 (m, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 4,05 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 – 3,50 (m, 1H), 3,45 – 3,28 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 2,00 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,50 (m, 1H).

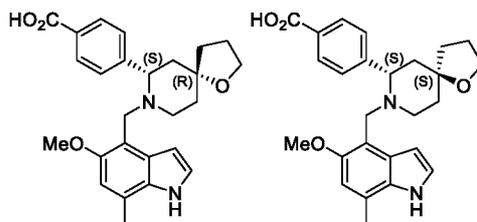
LCMS, масса/заряд = 423,2 [M+1]⁺.

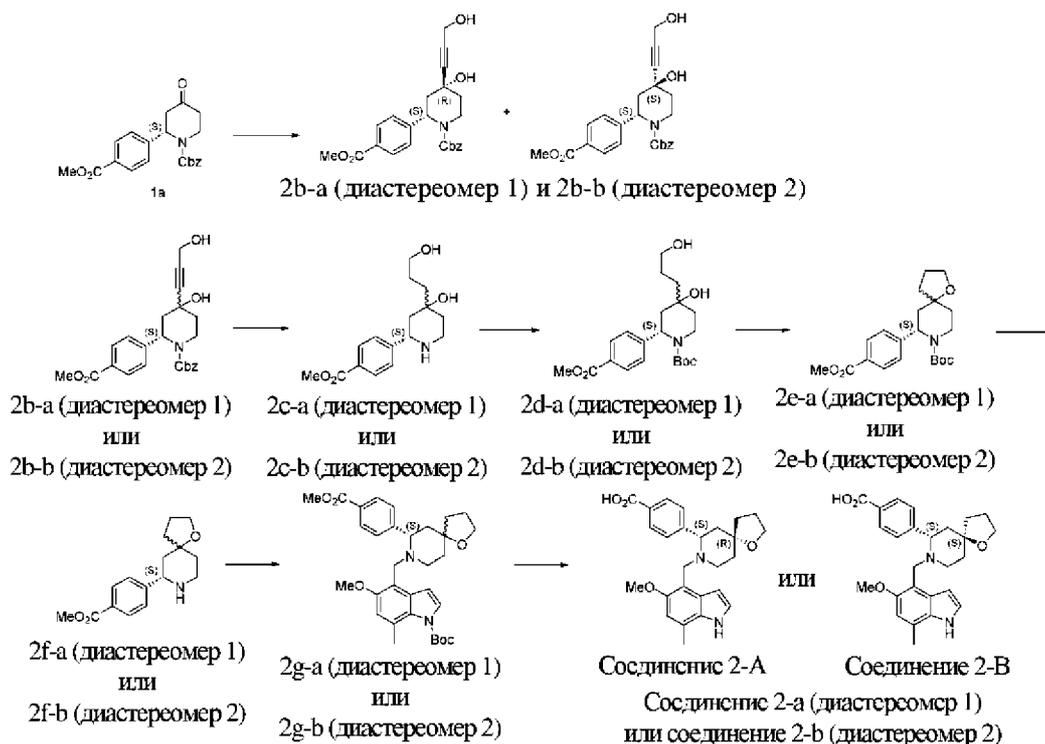
Соединение 1-а или соединение 1-б представляет собой один из изомеров соединения 1-А или соединения 1-В соответственно.

Пример 2

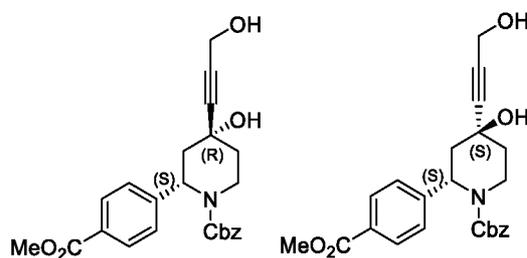
4-[(5R,7S)-8-[(5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил]бензойная кислота (**соединение 2-А**) в виде трифторацетата.

4-[(5S,7S)-8-[(5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил]бензойная кислота (**соединение 2-В**) в виде трифторацетата.





1. Синтез промежуточных соединений 2b-a (диастереомер 1) и 2b-b (диастереомер 2)

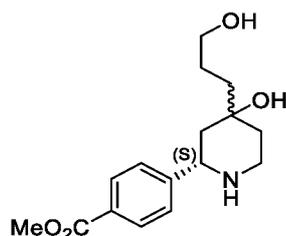


[220] В атмосфере азота в реакционную колбу добавляли пропинилокситриметилсилан (0,90 мл, 5,86 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (6 мл) соответственно, а затем систему охлаждали до 0°C. При данной температуре в реакционную бутылку медленно по каплям добавляли раствор раствора бромида этилмагния в тетрагидрофуране (6 мл, 1,0 моль/л). После завершения добавления по каплям перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 мин, затем обеспечивали повышение температуры смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную систему охлаждали до 0°C, а затем медленно по каплям добавляли раствор бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,0 ммоль) (1a) (способ синтеза см. в WO 2020016749) в растворе тетрагидрофурана (6 мл), осуществление реакции продолжали при 0°C в течение 3 ч, затем обеспечивали медленный возврат температуры реакционной системы до комнатной температуры и осуществление реакции продолжали при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную жидкость охлаждали до 0°C и медленно по

каплям добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) с целью гашения реакции. После завершения добавления по каплям обеспечивали возврат температуры системы до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, а затем экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1 : 1) с получением промежуточного соединения. 2b-a (диастереомер 1) (0,47 г, выход: 37%, Rf = 0,25) и 2b-b (диастереомер 2) (0,24 г, выход: 19%, Rf = 0,20).

2. Синтез соединения 2-а (диастереомер 1)

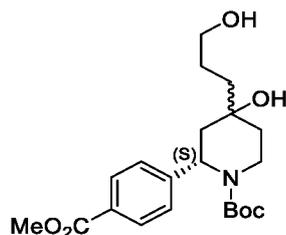
Стадия 1. Метил-4-((2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-2-ил)бензоат [2c-a (диастереомер 1)]



[221] Промежуточное соединение 2b-a (диастереомер 1) (1,50 г, 3,54 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли 10% палладий на углеводе (750 мг) и обеспечивали реагирование смеси в атмосфере водорода из баллона в течение 5 ч. Реакционную систему подвергали фильтрации с отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-2-ил)бензоата [2c-a (диастереомер 1)] (1,0 г).

LCMS, масса/заряд = 294,1 [M+1]⁺.

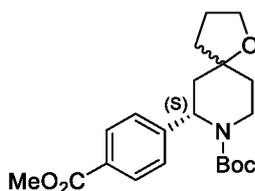
Стадия 2. трет-Бутил-(2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [2d-a (диастереомер 1)]



[222] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-2-ил)бензоат [2c-a (диастереомер 1)] (1,0 г) растворяли в

10 мл дихлорметана, последовательно добавляли 1 мл безводного метанола и триэтиламин (1,03 г, 10,2 ммоль), затем добавляли Woc_2O (1,48 г, 6,78 ммоль) и после добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли 20 мл воды и 20 мл дихлорметана в реакционную жидкость, проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2 : 3) с получением трет-бутил-(2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата [2d-a (диастереомер 1)] (0,800 г, выход за две стадии из промежуточного соединения 2b-a (диастереомер 1): 57%).

Стадия 3. трет-Бутил-(7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [2e-a (диастереомер 1)]

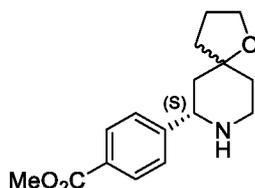


[223] трет-Бутил-(2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [2d-a (диастереомерное соединение 1)] (0,650 г, 1,65 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана и последовательно добавляли триэтиламин (0,501 г, 4,95 ммоль) и DMAP (0,020 г, 0,164 ммоль), затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,629 г, 3,30 ммоль) и после добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 20 мл воды и 50 мл этилацетата в реакционную жидкость, проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 9 : 1) с получением трет-бутил-(7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [2e-a (диастереомер 1)] (0,360 г, выход: 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 5,38 – 5,30 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 1,99 – 1,78 (m, 3H), 1,78 – 1,55 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

LCMS, масса/заряд = 398,2 [$\text{M}+23$] $^+$.

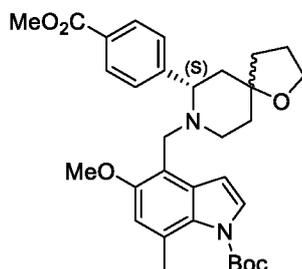
Стадия 4. Метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоата [2f-a (диастереомер 1)] в виде гидрохлорида



[224] трет-Бутил-(7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [2e-a (диастереомер 1)] (0,350 г, 0,93 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, добавляли 5 мл представленной в концентрации 4 моль/л хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоата [2f-a (диастереомер 1)] в виде гидрохлорида (0,290 г).

LCMS, масса/заряд = 276,2 [M+1]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-5-метокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [2g-a (диастереомер 1)]



[225] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат [2f-a (диастереомер 1)] в виде гидрохлорида (0,290 г) растворяли в 10 мл абсолютного этанола и добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (270 мг, 0,93 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616), три раза проводили замену атмосферы азотом, добавляли 10 мг Ir(CO)₂асас, затем три раза проводили замену атмосферы азотом, смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере водорода из баллона в течение 24 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 85 : 15) с получением трет-бутил-5-метокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [2g-a (диастереомер 1)] (0,170 г, выход за две стадии из соединения 2e-a (диастереомер 1): 33%).

метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты [соединение 2-а (диастереомер 1)] в виде трифторацетата (0,100 г).

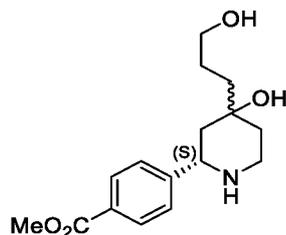
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 1,98 (m, 6H), 1,92 – 1,82 (m, 1H).

LCMS, масса/заряд = 435,3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 2-а (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров соединения 2-А или соединения 2-В.

3. Синтез соединения 2-b (диастереомер 2)

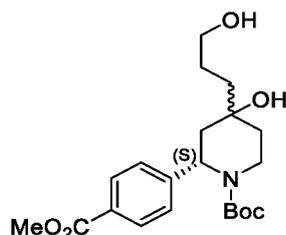
Стадия 1. Метил-4-((2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-2-ил)бензоат [2c-b (диастереомер 2)]



[227] Промежуточное соединение 2b-b (диастереомер 2) (0,700 г, 1,65 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли 10% палладий на углеводе (350 мг) и обеспечивали реагирование смеси в атмосфере водорода из баллона в течение 5 ч. Реакционную систему подвергали фильтрации с отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-2-ил)бензоата [2c-b (диастереомер 2)] (0,480 г).

LCMS, масса/заряд = 294,1 $[\text{M}+1]^+$.

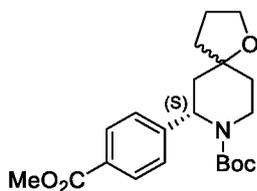
Стадия 2. трет-Бутил-(2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [2d-b (диастереомер 2)]



[228] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)пиперидин-2-ил)бензоат [2c-b (диастереомер 2)] (0,480 г) растворяли в 10 мл дихлорметана, последовательно добавляли 1 мл безводного метанола и триэтиламин

(0,500 г, 4,94 ммоль), затем добавляли Vos_2O (0,720 г, 3,30 ммоль) и после добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли 20 мл воды и 20 мл дихлорметана в реакционную жидкость, проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2 : 3) с получением трет-бутил-(2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата [2d-b (диастереомер 2)] (0,320 г, выход за две стадии из промежуточного соединения 2b-b (диастереомер 2): 49%).

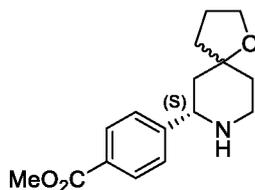
Стадия 3. трет-Бутил-(7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [2e-b (диастереомер 2)]



[229] трет-Бутил-(2S)-4-гидрокси-4-(3-гидроксипропил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [2d-b (диастереомерное соединение 2)] (0,320 г, 0,81 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана и последовательно добавляли триэтиламин (0,250 г, 2,47 ммоль) и DMAP (0,010 г, 0,0820 ммоль), затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,310 г, 1,63 ммоль) и после добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 20 мл воды и 50 мл этилацетата в реакционную жидкость, проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 9 : 1) с получением трет-бутил-(7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата [2e-b (диастереомер 2)] (0,160 г, выход: 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (d, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 5,37 (t, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 2,17 – 2,12 (m, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,66 – 1,56 (m, 1H), 1,44 – 1,31 (m, 10H), 1,30 – 1,17 (m, 1H).

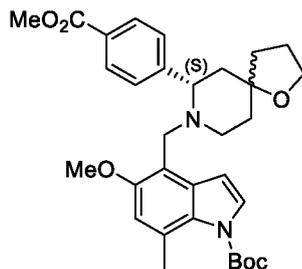
Стадия 4. Метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат [2f-b (диастереомер 2)] в виде гидрохлорида



[230] трет-Бутил-(7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат [2e-b (диастереомер 2)] (0,160 г, 0,426 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, добавляли 5 мл представленной в концентрации 4 моль/л хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоата [2f-b (диастереомер 2)] в виде гидрохлорида (0,130 г).

LCMS, масса/заряд = 276,2 [M+1]⁺.

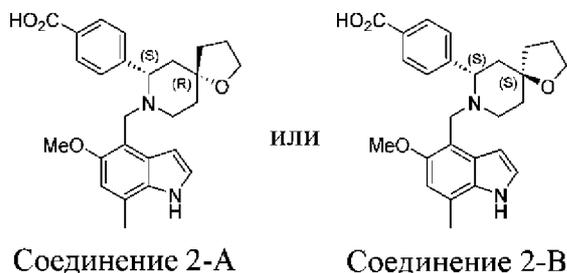
Стадия 5. трет-Бутил-5-метокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [2g-b (диастереомер 2)]



[231] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат [2f-b (диастереомер 2)] в виде гидрохлорида (0,130 г) растворяли в 10 мл абсолютного этанола и добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (144 мг, 0,50 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2015009616), три раза проводили замену атмосферы азотом, добавляли 10 мг Ir(CO)₂асас, затем три раза проводили замену атмосферы азотом, смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере водорода из баллона в течение 24 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 85 : 15) с получением трет-бутил-5-метокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [2g-b (диастереомер 2)] (0,09 г, выход за две стадии из соединения 2e-b (диастереомер 2): 39%).

LCMS, масса/заряд = 549,3 [M+1]⁺.

Стадия 6. 4-((7S)-8-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота [соединение 2-b (диастереомер 2)] в виде трифторацетата



[232] трет-Бутил-5-метокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [2g-b (диастереомер 2)] (0,090 г, 0,16 ммоль) растворяли в 10 мл безводного метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (0,11 г, 0,80 ммоль), и смесь нагревали до 75°C, и после добавления обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, последовательно добавляли 10 мл тетрагидрофурана, 2 мл воды и 2 мл метанола, затем добавляли моногидрат гидроксида лития (0,067 г, 1,6 ммоль) и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 10 мл воды, водного раствора 0,1 моль/л лимонной кислоты добавляли по каплям с регулированием pH до 8 и раствор подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Glison GX-281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм × 150 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((7S)-8-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты [соединение 2-b (диастереомер 2)] в виде трифторацетата (0,045 г).

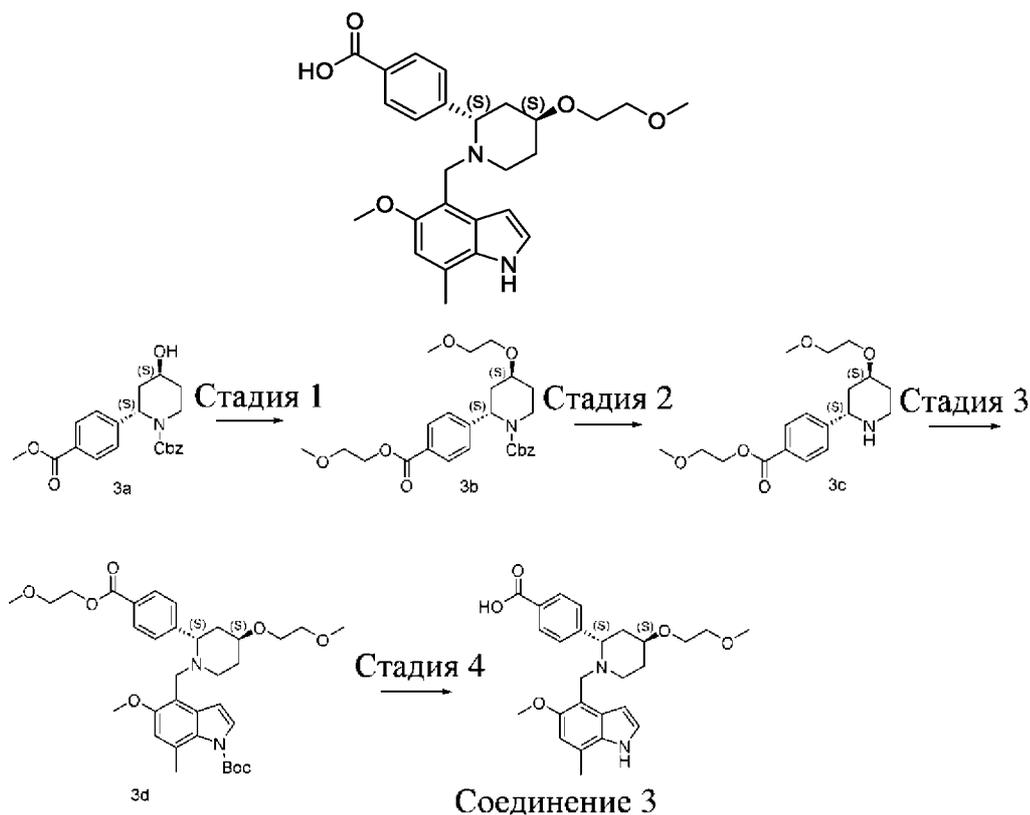
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,10 – 1,92 (m, 4H), 1,90 – 1,77 (m, 3H).

LCMS, масса/заряд = 435,3 [M+1]⁺.

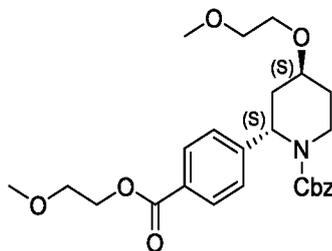
Соединение 2-b (диастереомер 2) представляет собой один из изомеров соединения 2-A или соединения 2-B.

Пример 3

4-[(2S,4S)-1-[(5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензойная кислота (соединение 3) в виде трифторацетата



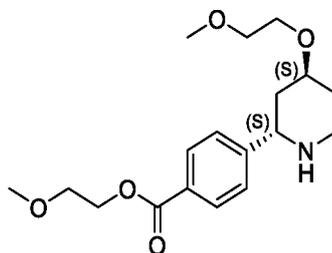
Стадия 1. Бензил-(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)-2-(4-((2-метоксиэтокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (3b)



[233] Бензил-(2S,4S)-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (3a) (0,300 г, 0,81 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2020016749) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,370 г, 2,66 ммоль) растворяли в 3 мл DMF, при комнатной температуре добавляли 60% гидрид натрия (0,072 г) и после добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 часов. Медленно добавляли 2 мл воды в

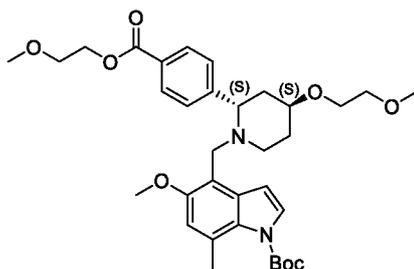
реакционную жидкость при комнатной температуре с целью гашения реакции, 10 мл этилацетата добавляли с целью экстрагирования, проводили разделение жидкости и органическую фазу промывали с помощью 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 85 : 15) с получением бензил-(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)-2-(4-((2-метоксиэтокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (3b) (0,180 г, выход: 47%).

Стадия 2. 2-Метоксиэтил-4-[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензоат (3c) в виде малеата



[234] Бензил-(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)-2-(4-((2-метоксиэтокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (3b) (0,180 г, 0,382 ммоль) растворяли в 5 мл метанола, добавляли 30 мг 10% палладия на углероде и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. Реакционную систему подвергали фильтрации и осадок на фильтре промывали с помощью 5 мл метанола. Фильтрат объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-метоксиэтил-4-[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензоата (3c) (0,128 г). Вышеуказанный неочищенный 2-метоксиэтил-4-[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензоат (3c) (0,128 г) растворяли в 5 мл изопропилацетата, добавляли 1 мл безводного метанола, добавляли малеиновую кислоту (0,044 г, 0,38 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-метоксиэтил-4-[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензоата (3c) в виде малеата (0,173 г).

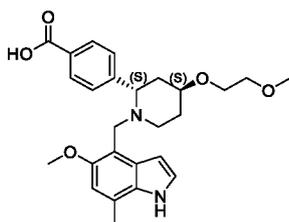
Стадия 3. трет-Бутил-5-метокси-4-{[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)-2-(4-[(2-метоксиэтокси)карбонил]фенил)пиперидин-1-ил]метил}-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (3d)



[235] Вышеуказанный неочищенный 2-метоксиэтил-4-[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензоат (3с) в виде малеата (0,173 г) растворяли в 10 мл абсолютного этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (0,140 г, 0,484 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616), три раза проводили замену атмосферы азотом, добавляли 5 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы азотом, смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере водорода из баллона в течение 24 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 85 : 15) с получением трет-бутил-5-метокси-4-[[[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)-2-(4-[(2-метоксиэтокси)карбонил]фенил)пиперидин-1-ил]метил]-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (3d) (0,130 г, выход за две стадии из соединения 3b: 56%).

LCMS, масса/заряд = 611,3 [M+1]⁺.

Стадия 4. 4-[(2S,4S)-1-[(5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензойная кислота (соединение 3) в виде трифторацетата



[236] трет-Бутил-5-метокси-4-[[[(2S,4S)-4-(2-метоксиэтокси)-2-(4-[(2-метоксиэтокси)карбонил]фенил)пиперидин-1-ил]метил]-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (3d) (0,130 г, 0,213 ммоль) растворяли в 10 мл безводного метанола и добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (0,147 г, 1,06 ммоль) и после добавления смесь нагревали до 75°C в течение 3 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 10 мл воды, водного раствора 0,1 моль/л лимонной кислоты добавляли по каплям с регулированием pH до 8 и раствор подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с

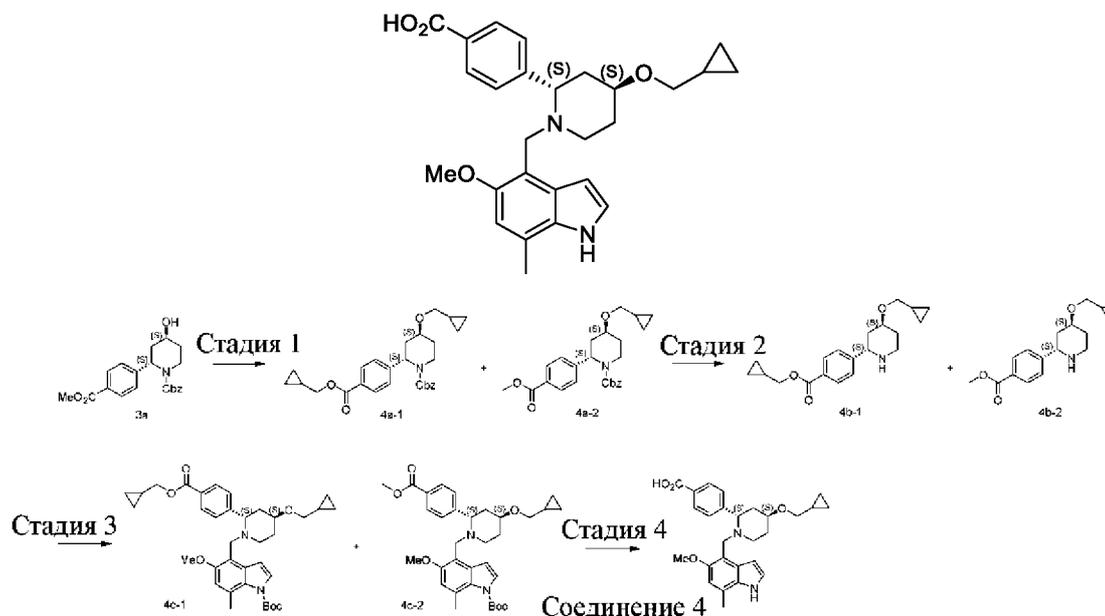
применением прибора Glison GX-281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-[(2S,4S)-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-2-ил]бензойной кислоты (соединение 3) в виде трифторацетата (0,022 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,23 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,89 – 4,81 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 – 3,54 (m, 5H), 3,46 (s, 3H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 1H).

LCMS, масса/заряд = 453,3 [M+1]⁺.

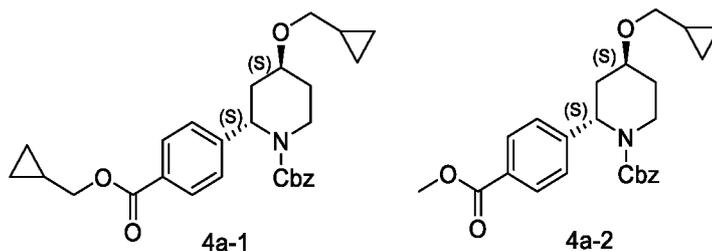
Пример 4

4-((2S,4S)-4-(Циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 4**)



Стадия 1. Бензил-(2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-((циклопропилметокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (4a-1).

Бензил-(2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (4a-2).



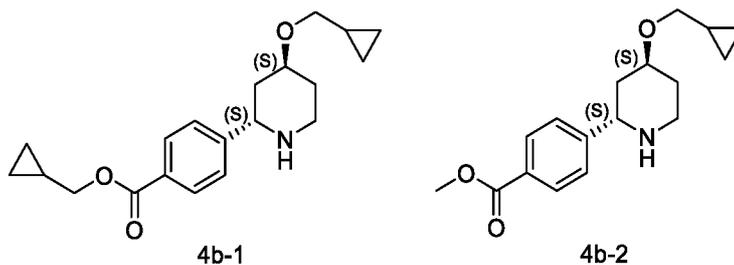
[237] Бензил-(2S,4S)-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (3a) (400 мг, 1,08 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2020016749) добавляли в 10 мл DMF, смесь охлаждали до 0°C, добавляли 60% гидрид натрия (95 мг), перемешивание продолжали в течение 1 ч, добавляли (бромметил)циклопропан (321 мг, 2,38 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. При комнатной температуре в реакционную жидкость медленно добавляли 20 мл воды с целью гашения реакции, добавляли 50 мл этилацетата с целью экстрагирования, проводили разделение жидкости и органическую фазу промывали с помощью 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5 : 1) с получением смеси (450 мг) бензил-(2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-((циклопропилметокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (4a-1) и бензил-(2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (4a-2).

LCMS, масса/заряд = 464,2 [M+1]⁺ для соединения (4a-1).

LCMS, масса/заряд = 424,2 [M+1]⁺ для соединения (4a-2).

Стадия 2. Циклопропилметил-4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)пиперидин-2-ил)бензоат (4b-1) в виде малеата.

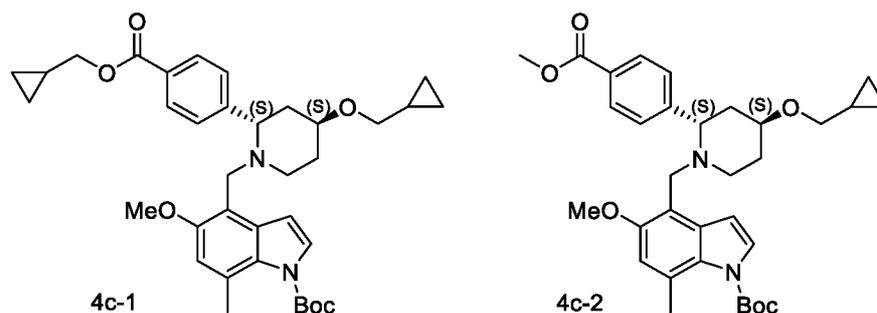
Метил-4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)пиперидин-2-ил)бензоат (4b-2) в виде малеата.



[238] Вышеуказанную смесь (450 мг) бензил-(2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-((циклопропилметокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (4a-1) и бензил-(2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (4a-2) растворяли в 10 мл метанола, добавляли 90 мг 10% палладия на углеводе и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 5 ч. Реакционную систему подвергали фильтрации с отсасыванием при пониженном давлении и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (320 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт (320 мг) растворяли в 10 мл изопропилацетата, и добавляли малеиновую кислоту (77 мг, 0,66 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной смеси (420 мг) циклопропилметил-4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)пиперидин-2-ил)бензоата (4b-1) в виде малеата и метил-4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)пиперидин-2-ил)бензоата (4b-2) в виде малеата.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-((циклопропилметокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (4c-1).

трет-Бутил-4-(((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (4c-2).



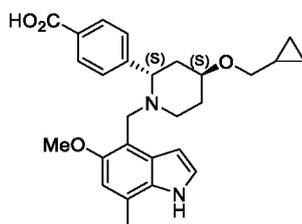
[239] Вышеуказанную неочищенную смесь (420 мг) циклопропилметил-4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)пиперидин-2-ил)бензоата (4b-1) в виде малеата и метил-4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)пиперидин-2-ил)бензоата (4b-2) в виде малеата растворяли в 10 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (350 мг, 1,2 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616) и добавляли 35 мг Ir(CO)₂асас. Смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт

разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением смеси (130 мг) трет-бутил-4-(((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-((циклопропилметокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (4с-1) и трет-бутил-4-(((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (4с-2).

LCMS, масса/заряд = 603,3 $[M+1]^+$ для соединения (4с-1).

LCMS, масса/заряд = 563,3 $[M+1]^+$ для соединения (4с-2).

Стадия 4. 4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 4)



[240] Вышеуказанную смесь (130 мг) трет-бутил-4-(((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-((циклопропилметокси)карбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (4с-1) и трет-бутил-4-(((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (4с-2) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (149 мг, 1,08 ммоль), и смесь нагревали до 85°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF, 5 мл метанола и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (181 мг, 4,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Glison GX-281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм × 150 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца.

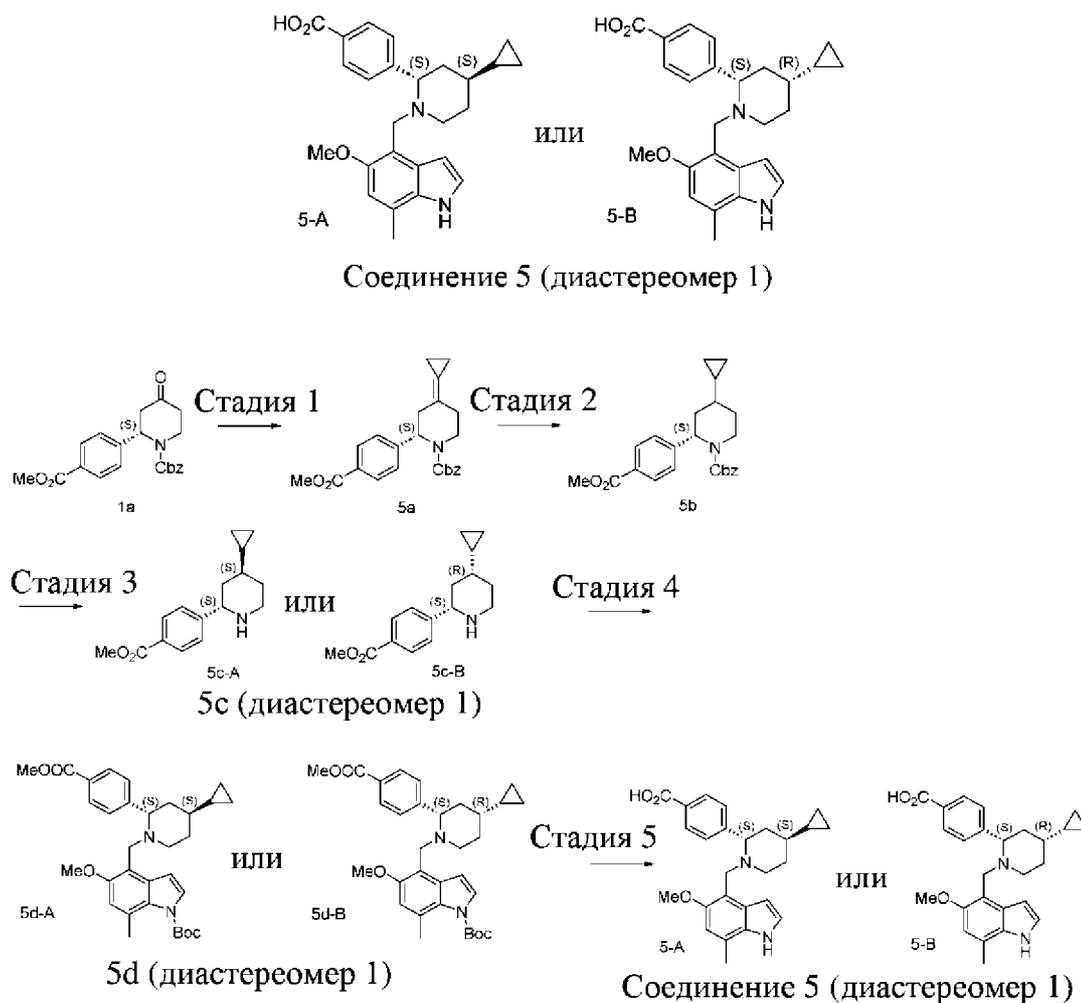
Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 5 ммоль/л ацетата аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S,4S)-4-(циклопропилметокси)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 4) (5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,10 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,70 – 4,40 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 1H), 4,09 – 3,90 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 2,06 – 1,90 (m, 2H), 1,19 – 1,04 (m, 1H), 0,64 – 0,50 (m, 2H), 0,31 – 0,22 (m, 2H).

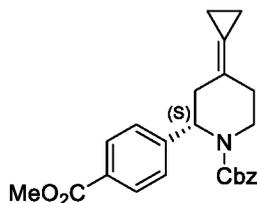
LCMS, масса/заряд = 449,2 [M+1]⁺.

Пример 5

4-((2S)-4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 5 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата



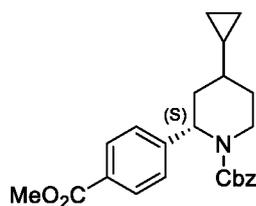
Стадия 1. Бензил-(S)-4-циклопропилиден-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5a)



[241] Бромид (3-бромпропил)трифенилфосфина (12,2 г, 26,3 ммоль) добавляли в 100 мл ультрасухого THF, смесь охлаждали с помощью ледяной бани и трет-бутоксид калия в виде твердого вещества (5,9 г, 52,6 ммоль) медленно добавляли в атмосфере азота и перемешивание продолжали при 0°C в течение 45 мин. Добавляли раствор бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (8,0 г, 21,8 ммоль) (1a) (способ синтеза см. в WO 2020016749) в тетрагидрофуране (20 мл) и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 100 мл этилацетата, промывали с помощью 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5 : 1) с получением бензил-(S)-4-циклопропилиден-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (5a) (5,5 г, выход: 64%).

LCMS, масса/заряд = 392,2 [M+1]⁺.

Стадия 2. Бензил-(2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5b)



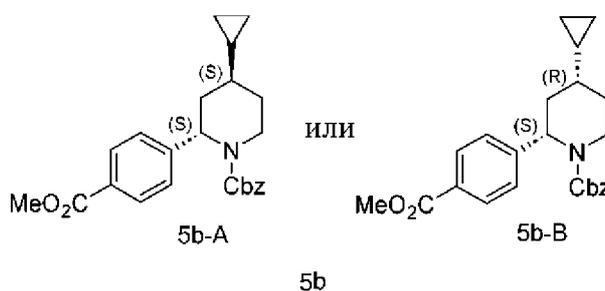
[242] Бензил-(S)-4-циклопропилиден-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5a) (3,7 г, 9,45 ммоль) добавляли в 50 мл ультрасухого DMF, в атмосфере азота добавляли бензолсульфонилгидразид в виде твердого вещества (8,2 г, 47,6 ммоль), и смесь нагревали до 100°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 100 мл этилацетата, органическую фазу промывали три раза с помощью 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле

(петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5 : 1) с получением бензил-(2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (5b) (2,0 г, выход: 54%).

Значение Rf для соединения 5b: 0,27 (проявляющее вещество : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1 : 10).

Данные ядерного магнитного резонанса для соединения 5b:

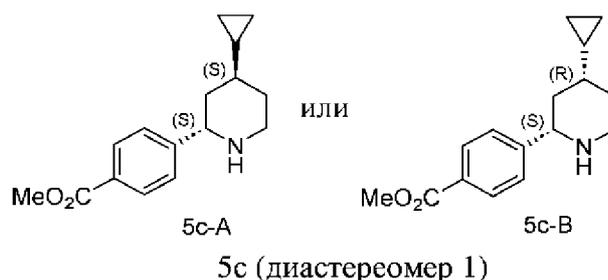
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,36 – 7,21 (m, 5H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 5,12 – 5,00 (m, 3H), 4,18 – 4,02 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 – 3,28 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,83 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 0,98 – 0,84 (m, 1H), 0,46 – 0,21 (m, 3H), 0,10 – 0,01 (m, 2H).



LCMS, масса/заряд = 394,2 $[\text{M}+1]^+$.

В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ^1H - ^1H NOESY, атомов водорода C1 и C3 конечного продукта, соединения 5, соединение 5b имеет структуру 5b-B.

Стадия 3. Метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5c (диастереомер 1)] в виде малеата



[243] Бензил-(2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5b) (2,0 г, 5,08 ммоль) растворяли в 50 мл ацетонитрила. Медленно по каплям добавляли триметилсилилийодид (5,1 г, 25,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В реакционную систему добавляли 100 мл воды, pH системы регулировали до 3-4 с помощью 1 моль/л разбавленной хлористоводородной кислоты, органическую фазу экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата и pH водной фазы регулировали до 10 с помощью раствора 1 моль/л гидроксида натрия. Смесь

экстрагировали три раза путем добавления 100 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5с (диастереомер 1) (1,0 г). Соединение 5с (диастереомер 1) (1,0 г, 3,86 ммоль) растворяли в 20 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (267 мг, 2,3 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоата [5с (диастереомер 1)] в виде малеата (1,2 г).

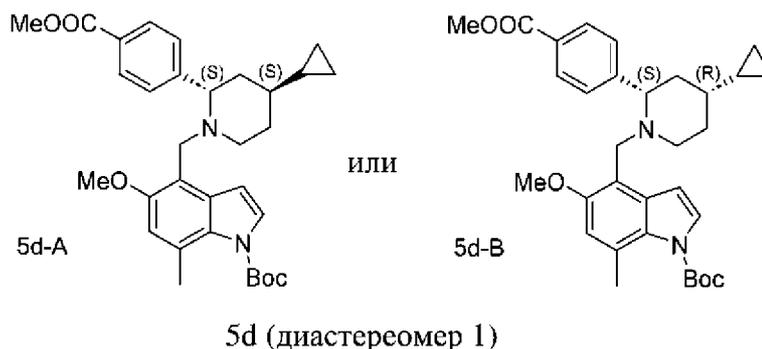
LCMS, масса/заряд = 260,2 [M+1]⁺.

Данные ядерного магнитного резонанса для соединения 5с (диастереомер 1):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 – 7,94 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (dd, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 1H), 2,39 (br.s, 1H), 1,99 – 1,75 (m, 2H), 1,50 – 1,22 (m, 2H), 0,86 – 0,70 (m, 1H), 0,64 – 0,50 (m, 1H), 0,46 – 0,32 (m, 2H), 0,15 – 0,04 (m, 2H).

В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ¹H-¹H NOESY, атомов водорода C1 и C3 конечного продукта, соединения 5, соединение 5с (диастереомер 1) имеет структуру 5с-В.

Стадия 4. трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [5d (диастереомер 1)]



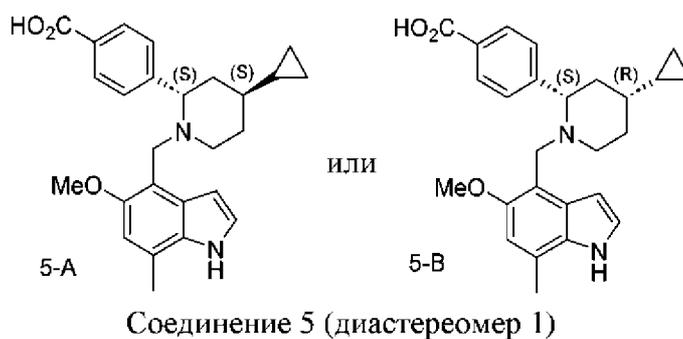
[244] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5с (диастереомер 1)] в виде малеата (1,2 г) растворяли в 50 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (1,23 г, 4,25 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616) и добавляли 135 мг Ir(CO)₂асас. Смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и

концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [5d (диастереомер 1)] (800 мг, выход: 35%).

LCMS, масса/заряд = 533,3 [M+1]⁺.

В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ¹H-¹H NOESY, атомов водорода C1 и C3 конечного продукта, соединения 5, соединение 5d (диастереомер 1) имеет структуру 5d-B.

Стадия 5. 4-((2S)-4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 5 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата



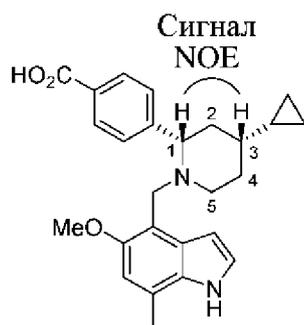
[245] трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [5d (диастереомер 1)] (740 мг, 1,39 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (960 мг, 6,95 ммоль) и смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (588 мг, 14,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Glison GX-281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением

жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 5 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата (480 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 4,17 – 4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,78 – 1,60 (m, 1H), 1,21 – 1,05 (m, 1H), 0,65 – 0,53 (m, 1H), 0,51 – 0,39 (m, 2H), 0,24 – 0,14 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 419,2 $[\text{M}+1]^+$.

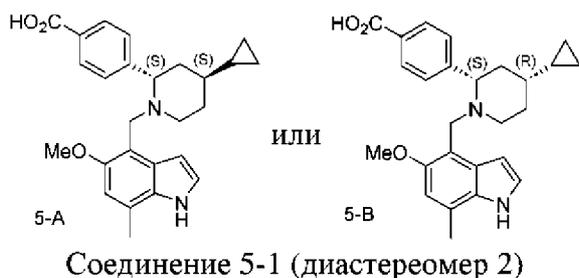
[246] Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1) характеризовался выраженными сигналами согласно ^1H - ^1H NOESY применительно к атомам водорода C1 и C3 пиперидинового кольца, что подтверждает то, что конфигурация соединения 5 (диастереомер 1) являлась такой, как показано на следующей формуле:



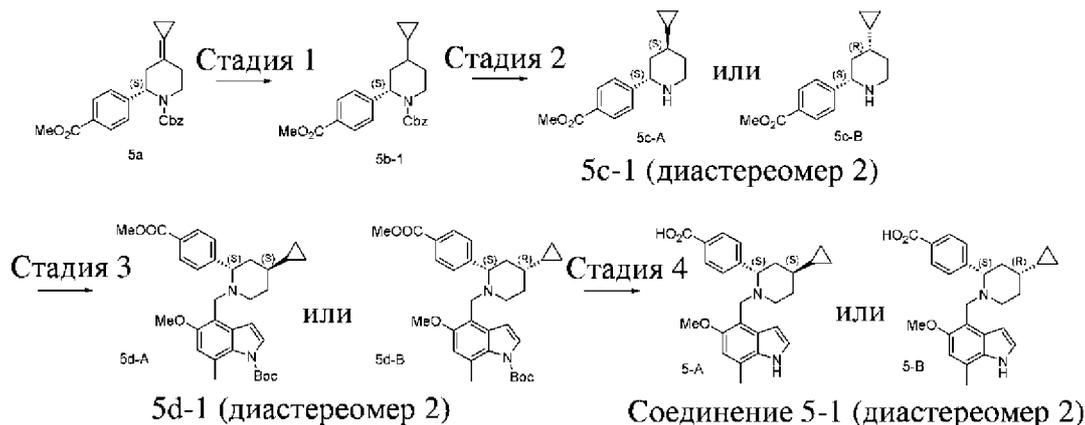
[247] В соответствии с результатами осуществляемых посредством ядерного магнитного резонанса анализов трифторацетата соединения 5 (диастереомер 1) соединение 5 (диастереомер 1) имеет структуру 5-B.

Пример 5-1

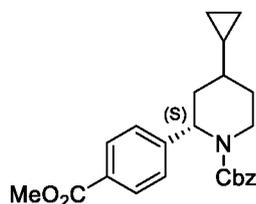
4-((2S)-4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 5-1 (диастереомер 2)] в виде трифторацетата



Соединение 5-1 (диастереомер 2)



Стадия 1. Бензил-(2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5b-1)



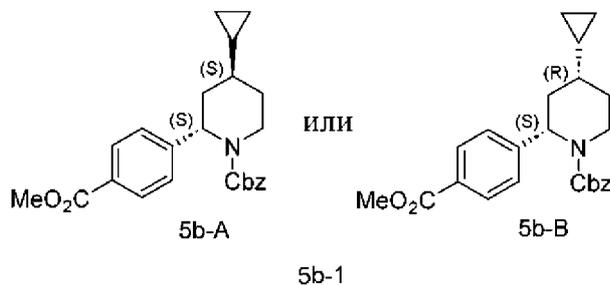
[248] Бензил-(S)-4-циклопропилиден-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5a) (3,7 г, 9,45 ммоль) добавляли в 50 мл ультрасухого DMF, в атмосфере азота добавляли бензолсульфонилгидразид в виде твердого вещества (8,2 г, 47,6 ммоль), и смесь нагревали до 100°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 100 мл этилацетата, органическую фазу промывали три раза с помощью 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением бензил-(2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (5b-1) (0,7 г, выход: 19%).

Значение R_f для соединения 5b-1: 0,36 (проявляющее вещество : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1 : 10).

Данные ядерного магнитного резонанса для соединения 5b-1:

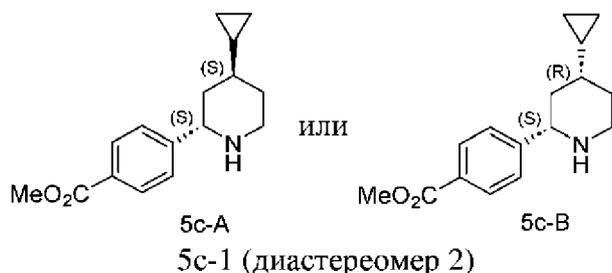
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,50 – 7,10 (m, 7H), 5,75 – 5,45 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,40 – 4,05 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,84 – 2,66 (m, 1H), 2,54 – 2,33 (m, 1H), 1,84 – 1,55 (m, 2H), 1,45 – 1,18 (m, 1H), 0,72 – 0,27 (m, 4H), 0,09 – -0,06 (m, 2H).

[249] В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ^1H - ^1H NOESY, атома водорода С1 пиперидинового кольца и атома водорода С6 циклопропила конечного продукта, соединения 5-1, соединение 5b-1 имеет структуру 5b-А.



LCMS, масса/заряд = 394,2 $[\text{M}+1]^+$.

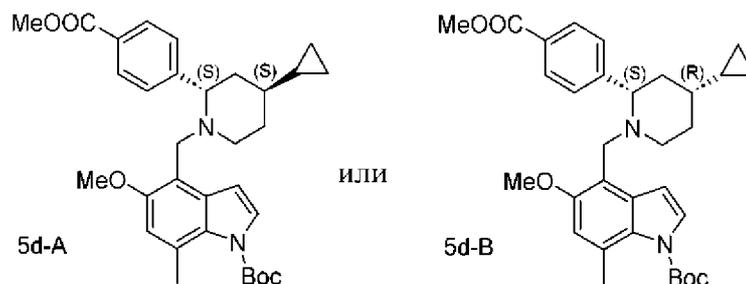
Стадия 2. Метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5c-1 (диастереомер 2)] в виде малеата



[250] Бензил-(2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5b-1) (1,0 г, 2,54 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила. Медленно по каплям добавляли триметилсилилийодид (2,54 г, 12,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В реакционную систему добавляли 10 мл метанола, pH системы регулировали до 2-3 с помощью 2 моль/л разбавленной хлористоводородной кислоты, органическую фазу экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата и pH водной фазы регулировали до 10 с помощью раствора 2 моль/л гидроксида натрия. Смесь экстрагировали три раза путем добавления 100 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5c-1 (диастереомер 2) (0,6 г). Соединение 5c-1 (диастереомер 2) (0,6 г, 2,31 ммоль) растворяли в 10 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (270 мг, 2,33 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоата [5c-1 (диастереомер 2)] в виде малеата (0,85 г).

[251] В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ^1H - ^1H NOESY, атома водорода С1 пиперидинового кольца и атома водорода С6 циклопропила конечного продукта, соединения 5-1, соединение 5с-1 (диастереомер 2) имеет структуру 5с-А.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилат [5d-1 (диастереомер 2)]



5d-1 (диастереомер 2)

[252] Метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5с-1 (диастереомер 2)] в виде малеата (0,85 г) растворяли в 10 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,67 г, 2,32 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616) и добавляли 80 мг $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{асас}$. Смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата [5d-1 (диастереомер 2)] (850 мг, выход: 69%).

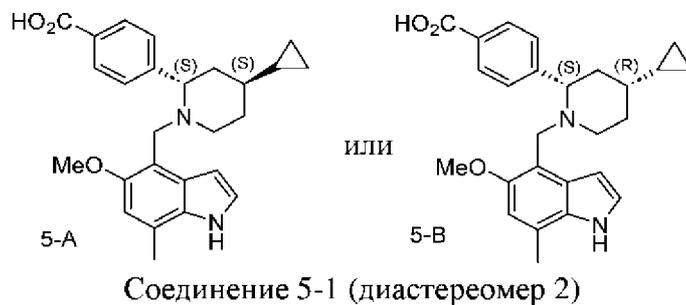
Данные ядерного магнитного резонанса для соединения 5d-1 (диастереомер 2):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 – 7,96 (m, 2H), 7,67 – 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 1,96 – 1,50 (m, 13H), 1,23 – 1,10 (m, 1H), 0,90 – 0,75 (m, 1H), 0,57 – 0,41 (m, 2H), 0,10 – 0,01 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 533,3 $[\text{M}+1]^+$.

[253] В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ^1H - ^1H NOESY, атома водорода С1 пиперидинового кольца и атома водорода С6 циклопропила конечного продукта, соединения 5-1, соединение 5d-1 (диастереомер 2) имеет структуру 5d-А.

Стадия 4. 4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 5-1 (диастереомер 2)] в виде трифторацетата



[254] трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [5d-1 (диастереомер 2)] (850 мг, 1,596 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (1,1 г, 7,96 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (670 мг, 15,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Glison GX-281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 5-1 (диастереомер 2)] в виде трифторацетата (400 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,29 – 8,18 (m, 2H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 – 3,42 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 1H), 1,18 – 1,04 (m, 1H), 0,72 – 0,60 (m, 2H), 0,25 – 0,17 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 419,2 [M+1]⁺.

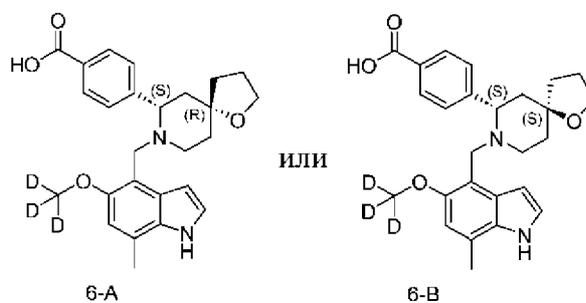
[255] Трифторацетат соединения 5-1 (диастереомер 2) характеризовался выраженными сигналами согласно ¹H-¹H NOESY применительно к атому водорода C1 пиперидинового кольца и атому водорода C6 циклопропила, что подтверждает то, что конфигурация соединения 5-1 (диастереомер 2) являлась такой, как показано на следующей формуле:

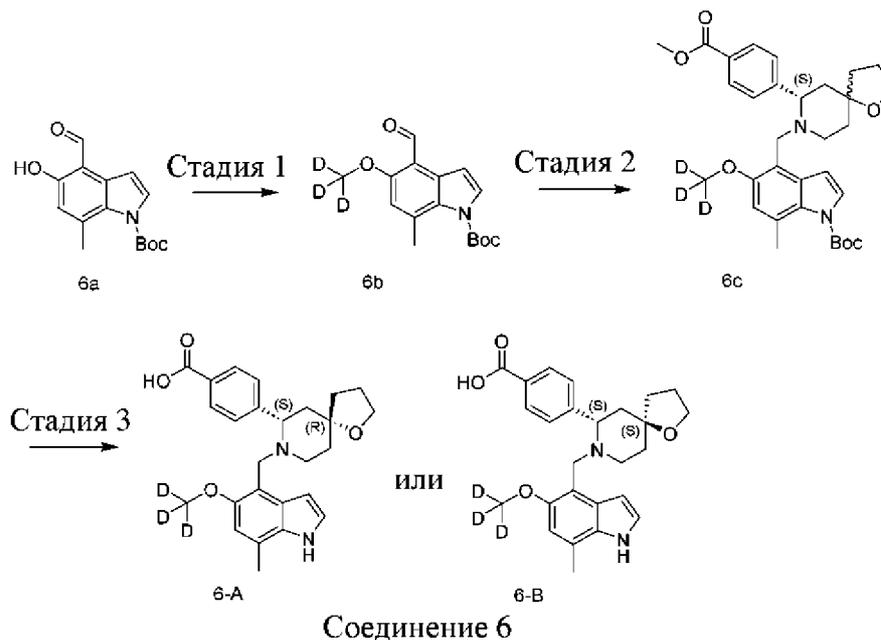


[256] В соответствии с результатами осуществляемых посредством ядерного магнитного резонанса анализов трифторацетата соединения 5-1 (диастереомер 2) соединение 5-1 (диастереомер 2) имеет структуру 5-А.

Пример 6

4-((7S)-8-((5-(Метокси-d3)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (**соединение 6**) в виде трифторацетата





Стадия 1. трет-Бутил-4-формил-5-тридейтериометокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (6b)

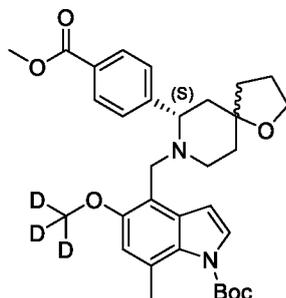


[257] трет-Бутил-4-формил-5-гидрокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (6a) (способ синтеза см. в WO 2020016749) (0,3 г, 1,09 ммоль) растворяли в 5 мл DMF, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (0,2 г, 1,45 ммоль), а затем добавляли дейтерированный метилиодид (0,32 г, 2,21 ммоль) и после добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 10 мл воды и 20 мл этилацетата в реакционную жидкость, проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1 : 9) с получением трет-бутил-4-формил-5-тридейтериометокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (6b) (0,3 г, выход: 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,63 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

LCMS, масса/заряд = 293,1 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2. трет-Бутил-5-(метокси-d3)-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (6с)



[258] К вышеуказанному неочищенному метил-4-(((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоату [2f-b (диастереомер 2)] в виде гидрохлорида (200 мг) добавляли 50 мл дихлорметана, pH регулировали до 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, органическую фазу разделяли, концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в 4 мл тетрагидрофурана, добавляли 1 мл безводного метанола и добавляли малеиновую кислоту (0,034 г, 0,292 ммоль), смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0,194 г). Неочищенный продукт (0,194 г) растворяли в 10 мл абсолютного этанола и добавляли трет-бутил-4-формил-5-тридейтериометокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (6b) (0,17 г, 0,58 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, добавляли 6 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы азотом, смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере водорода из баллона в течение 24 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1 : 0-85 : 15) с получением трет-бутил-5-(метокси-d3)-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (6с) (0,17 г, выход: 53%).

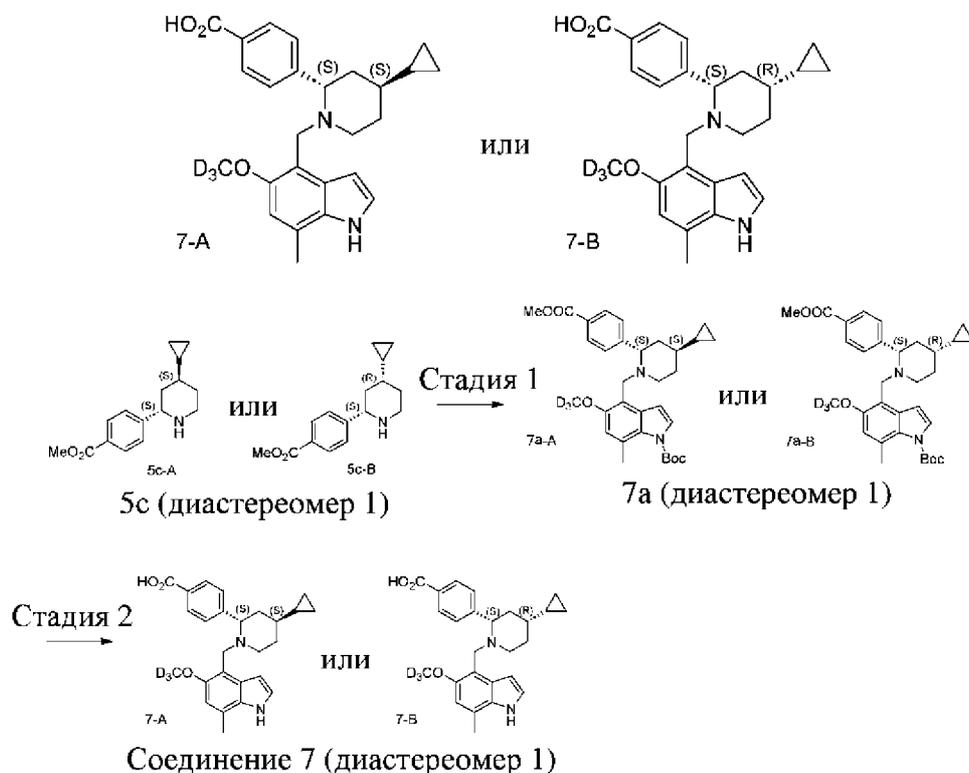
LCMS, масса/заряд = 552,3 [M+1]⁺.

Стадия 3. 4-(((7S)-8-((5-(Метокси-d3)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение б) в виде трифторацетата

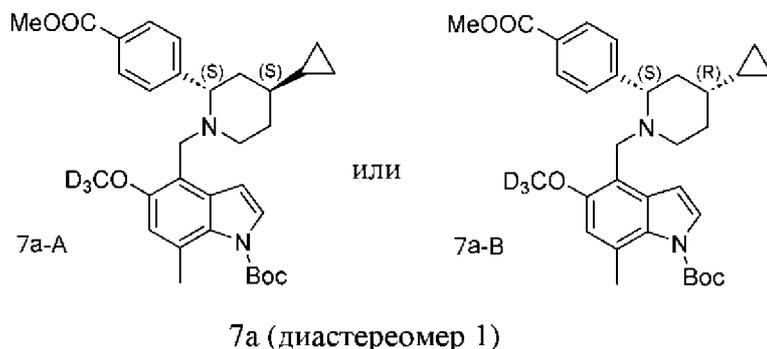
Соединение 6 представляет собой один из изомеров со структурой 6-А или 6-В.

Пример 7

4-((2S)-4-Циклопропил-1-((5-(метокси-d3)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [**соединение 7 (диастереомер 1)**] в виде трифторацетата



Стадия 1. трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(метокси-d3)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [7a (диастереомер 1)]



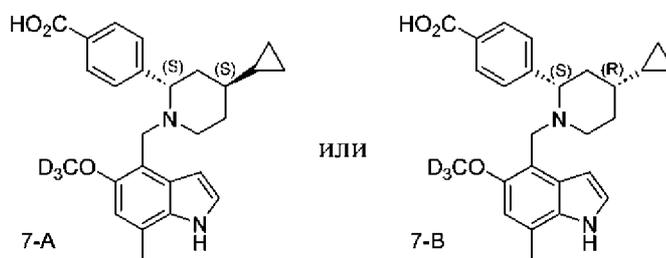
[260] Соединение 5с (диастереомер 1) (162 мг, 0,625 ммоль) растворяли в 5 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (73 мг, 0,628 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоата [5с (диастереомер 1)] в виде малеата (235 мг).

Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5c (диастереомер 1)] в виде малеата (235 мг) растворяли в 10 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-тридейтериометокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (6b) (165 мг, 0,564 ммоль), добавляли 20 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом. Смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(метокси-d3)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [7a (диастереомер 1)] (200 мг, выход: 60%).

LCMS, масса/заряд = 536,3 [M+1]⁺.

[261] В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ¹H-¹H NOESY, атомов водорода C1 и C3 конечного продукта, соединения 5, соединение 7a (диастереомер 1) имеет структуру 7a-B.

Стадия 2. 4-((2S)-4-Циклопропил-1-((5-(метокси-d3)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 7 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата



[262] трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(метокси-d3)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [7a (диастереомер 1)] (200 мг, 0,37 ммоль) растворяли в 5 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (257 мг, 1,86 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 5 мл THF и 1 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (155 мг, 3,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали

препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Glison GX-281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм × 150 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-4-циклобутил-1-((5-(метокси-d3)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 7 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата (125 мг).

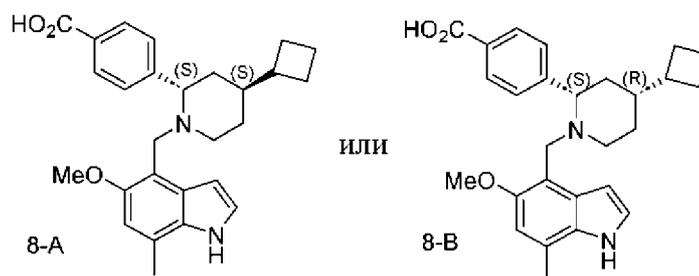
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,28 – 8,18 (m, 2H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,40 – 4,29 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 2,09 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,60 (m, 1H), 1,20 – 1,03 (m, 1H), 0,67 – 0,53 (m, 1H), 0,52 – 0,40 (m, 2H), 0,26 – 0,12 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 422,2 $[\text{M}+1]^+$.

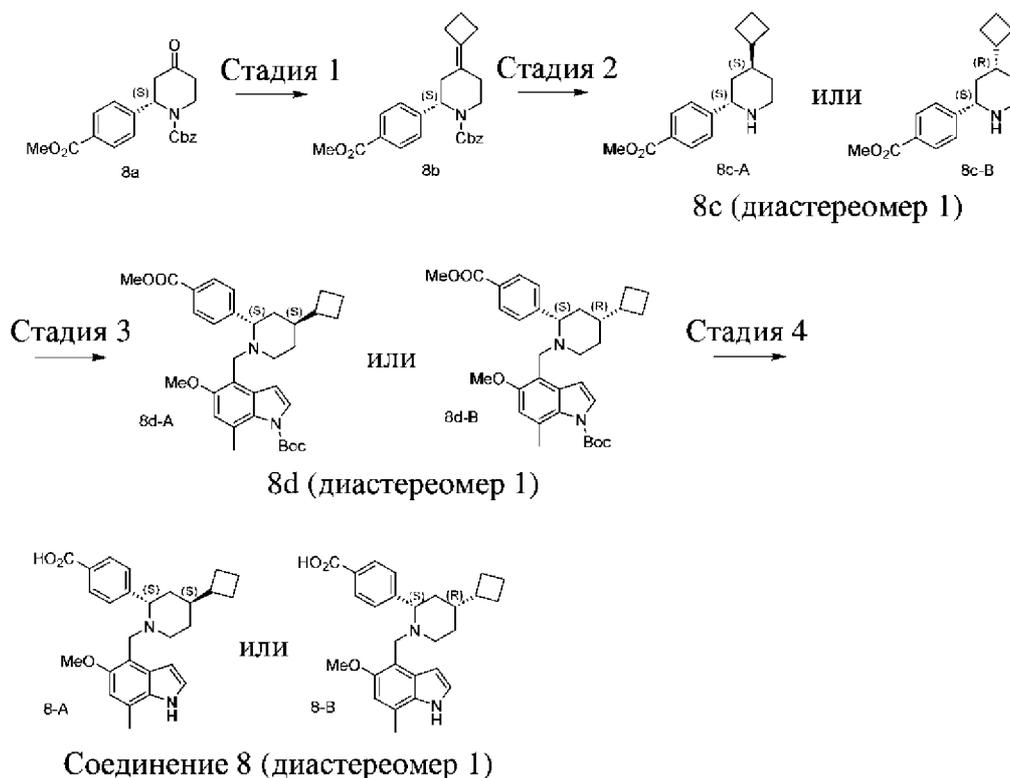
В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ^1H - ^1H NOESY, атомов водорода C1 и C3 конечного продукта, соединения 5, соединения 7 (диастереомер 1) имеет структуру 7-B.

Пример 8

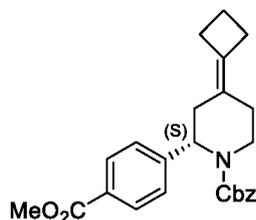
4-((2S)-4-Циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 8 (диастереомер 1)] в виде формиата



Соединение 8 (диастереомер 1)



Стадия 1. Бензил-(S)-4-циклобутилен-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (8b)

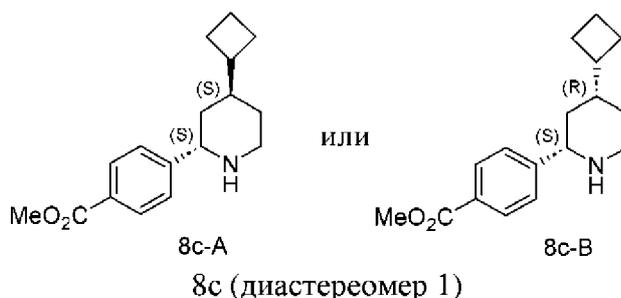


[263] (4-Бромбутил)трифенилфосфина бромид (7,8 г, 16,31 ммоль) добавляли в 60 мл ультрасухого THF, смесь охлаждали до 0°C и в атмосфере азота медленно добавляли трет-бутоксид калия в виде твердого вещества (3,7 г, 32,97 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 45 мин, затем добавляли раствор бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 13,6 ммоль) (1a) (способ синтеза см. в WO 2020016749) в тетрагидрофуране (20 мл), и смесь нагревали до 35°C, и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, смесь дважды экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, а затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением бензил-(S)-4-

циклобутилиден-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (8b) (2,8 г, выход: 51%).

LCMS, масса/заряд = 406,2 [M+1]⁺.

Стадия 2. Метил-4-((2S)-4-циклобутилпиперидин-2-ил)бензоат [8c (диастереомер 1)] в виде малеата



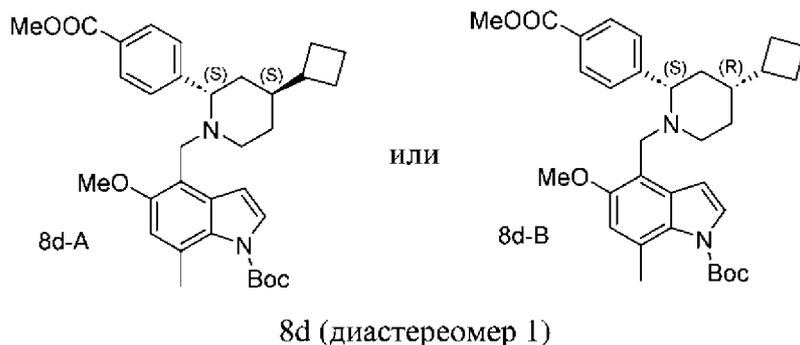
[264] Бензил-(S)-4-циклобутилиден-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (8b) (1,4 г, 3,45 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана, добавляли 430 мг 10% палладия на углероде и обеспечивали осуществление реакции при 35°C в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную систему подвергали фильтрации с отсасыванием при пониженном давлении и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 8c (диастереомер 1) (640 мг). Соединение 8c (диастереомер 1) (560 мг) растворяли в 20 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (237 мг, 2,04 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-циклобутилпиперидин-2-ил)бензоата [8c (диастереомер 1)] в виде малеата (700 мг).

Данные ядерного магнитного резонанса для соединения 8c (диастереомер 1):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 – 7,94 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (dd, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,15 – 1,56 (m, 10H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 1,14 – 0,92 (m, 2H).

Соединение 8c (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 8c-A или 8c-B.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклобутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [8d (диастереомер 1)]



[265] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-циклобутилпиперидин-2-ил)бензоат [8с (диастереомер 1)] в виде малеата (700 мг) растворяли в 15 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (650 мг, 2,25 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616) и добавляли 70,8 мг Ir(CO)₂асас. Смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S)-4-циклобутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [8d (диастереомер 1)] (750 мг, выход: 61%).

Соединение 8d (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 8d-A или 8d-B.

Стадия 4. 4-((2S)-4-Циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 8 (диастереомер 1)] в виде формиата



[266] трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклобутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [8d (диастереомер 1)] (600 мг, 1,097 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (760 мг, 5,5 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали

до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (470 мг, 11,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением приборов SHIMADZU LC-20AP и SHIMADZU SPD-20A для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: YMC Triart C18, 7 мкм, внутренний диаметр × длина = 50 мм × 250 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,225% муравьиной кислоты). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 23% до 53% (время элюирования 18 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-4-циклобутил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 8 (диастереомер 1)] в виде формиата (500 мг).

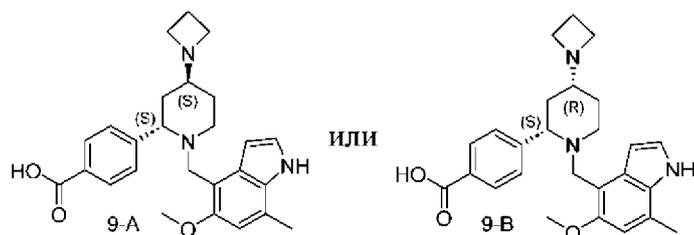
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,72 – 7,60 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,37 – 6,24 (m, 1H), 4,62 – 4,27 (m, 2H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,80 – 3,68 (m, 3H), 3,62 – 3,42 (m, 1H), 3,39 – 3,21 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 – 1,20 (m, 12H).

LCMS, масса/заряд = 433,3 [M+1]⁺.

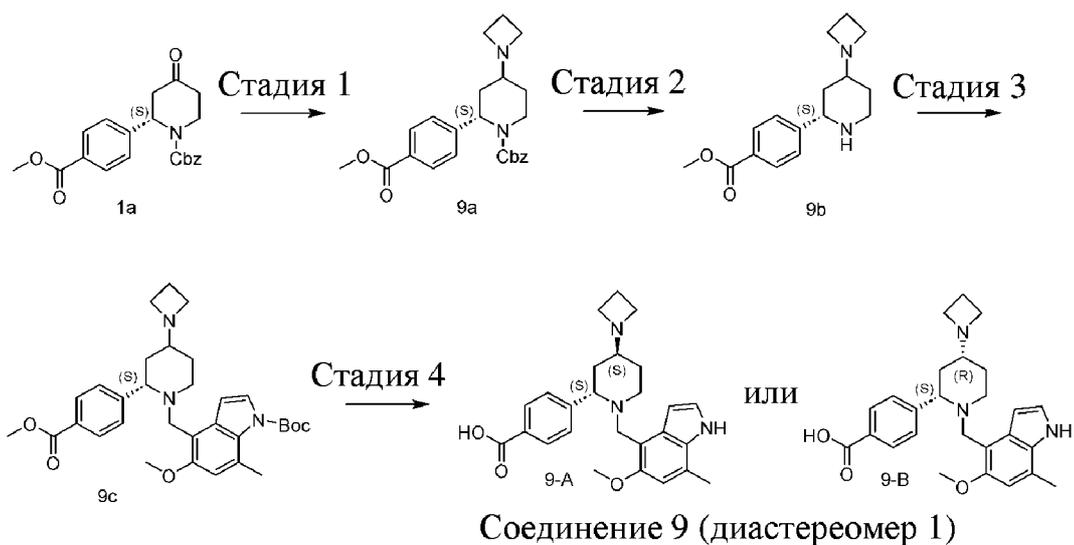
Соединение 8 (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 8-А или 8-В.

Пример 9

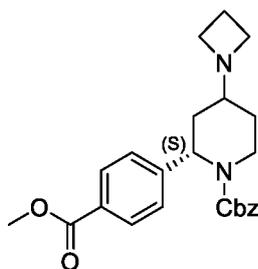
4-((2S)-4-(Азетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 9 (диастереомер 1)]



Соединение 9 (диастереомер 1)



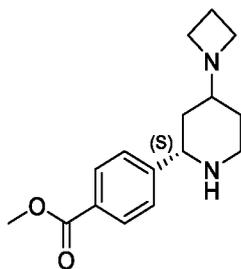
Стадия 1. Бензил-(2S)-4-(азетидин-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (9a)



[267] Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,08 ммоль) (1a) (способ синтеза см. в WO 2020016749) растворяли в 30 мл THF, добавляли азетидин (0,47 г, 8,23 ммоль) и уксусную кислоту (0,74 г, 12,33 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,73 г, 8,16 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 120 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, смесь экстрагировали с помощью 100 мл DCM, органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (DCM/MeOH (об./об.) = 15 : 1) с получением бензил-(2S)-4-(азетидин-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (9a) (1,5 г, выход: 91%).

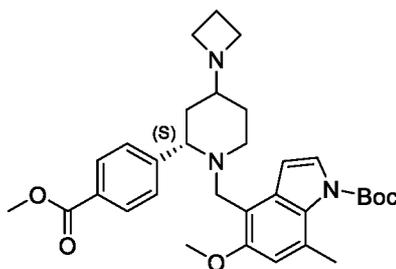
LCMS, масса/заряд = 409,2 [M+1]⁺.

Стадия 2. Метил-4-((2S)-4-(азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоат (9b) в виде малеата



[268] Бензил-(2S)-4-(азетидин-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (9a) (1,5 г, 3,67 ммоль) растворяли в 30 мл метанола, добавляли 0,2 г 10% палладия на углеороде, три раза проводили замену атмосферы водородом и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную систему подвергали фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,0 г). Вышеуказанный неочищенный продукт (1,0 г) растворяли в 25 мл изопропилацетата, дополнительно добавляли малеиновую кислоту (0,46 г, 3,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную систему непосредственно подвергали ротационному выпариванию до сухого состояния с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-(азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоата (9b) в виде малеата (1,5 г).

Стадия 3. трет-Бутил-4-(((2S)-4-(азетидин-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (9c)

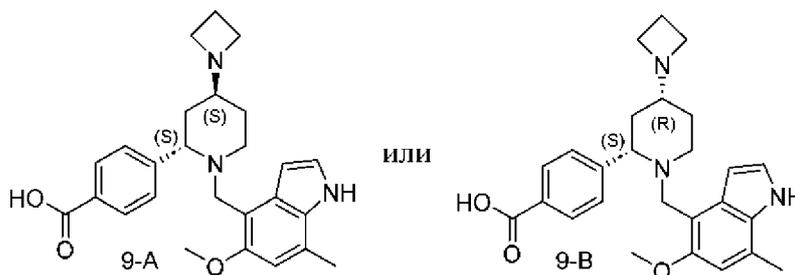


[269] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-(азетидин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоат (9b) в виде малеата (1,5 г) растворяли в 60 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (способ синтеза см. в WO 2015009616) (1,18 г, 4,08 ммоль), добавляли 46 мг Ir(CO)₂асас, смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере водорода из баллона в течение 48 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 30 мл воды, pH регулировали до 8 с помощью водного раствора 1 моль/л гидроксида натрия, смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата и органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали

над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S)-4-(азетидин-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (9с) (1,5 г, выход: 67%).

LCMS, масса/заряд = 548,3 [M+1]⁺.

Стадия 4. 4-((2S)-4-(Азетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 9 (диастереомер 1)]



Соединение 9 (диастереомер 1)

[270] трет-Бутил-4-(((2S)-4-(азетидин-1-ил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (9с) (0,6 г, 1,10 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (0,76 г, 5,50 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,3 г). Вышеуказанный неочищенный продукт (1,3 г) растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF, 2 мл метанола и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (0,45 г, 10,7 ммоль), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2,5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 7 с помощью водного раствора 5 моль/л хлористоводородной кислоты, смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода. Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 10% до 40% (время элюирования 15 мин) и

лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-4-(азетидин-1-ил)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 9 (диастереомер 1)] (220 мг, выход: 46%).

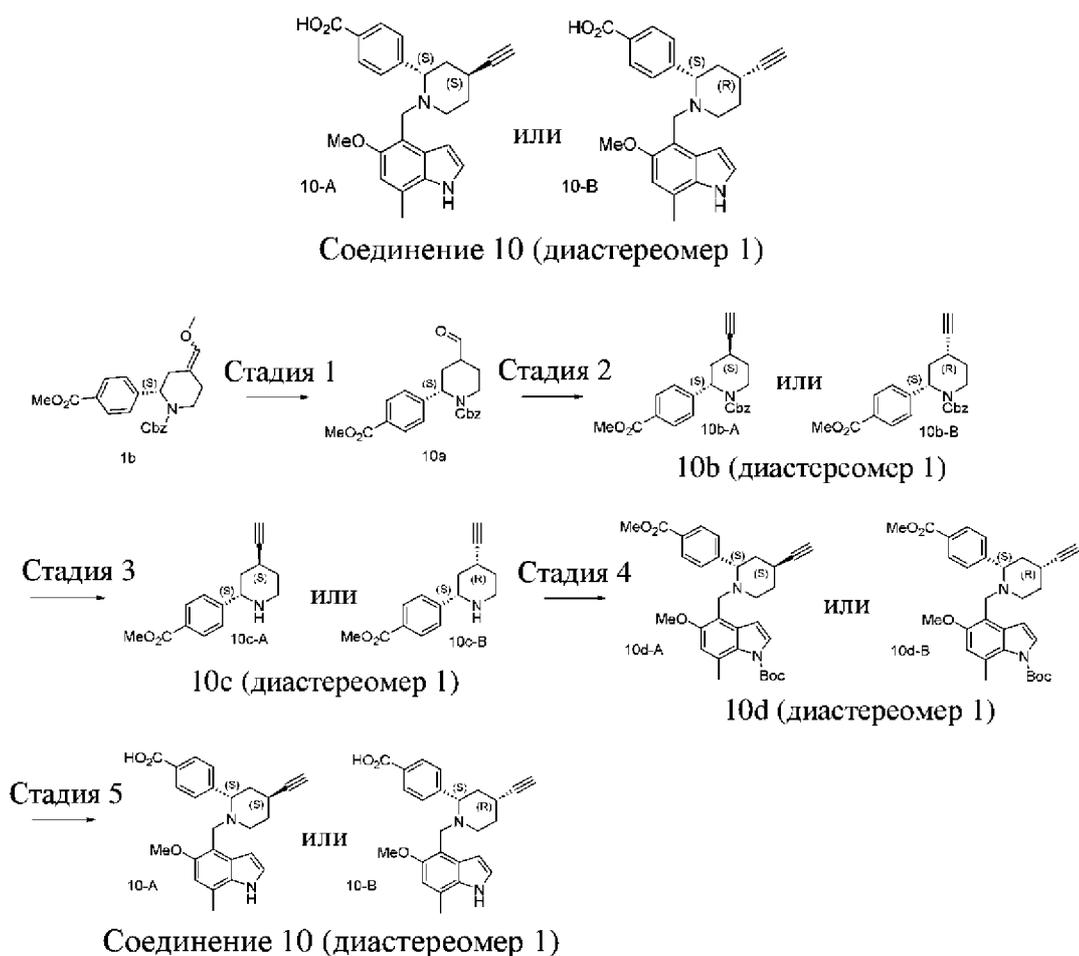
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,80 (s, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 – 6,38 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,59 – 3,47 (m, 1H), 3,26 – 3,08 (m, 6H), 2,84 – 2,71 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 3H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,32 – 1,14 (m, 1H), 1,13 – 0,91 (m, 1H).

LCMS, масса/заряд = 434,3 $[\text{M}+1]^+$.

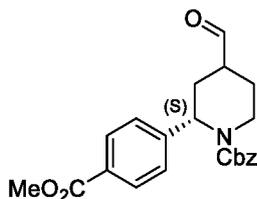
Соединение 9 (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 9-A или 9-B.

Пример 10

4-((2S)-4-Этинил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 10 (диастереомер 1)]

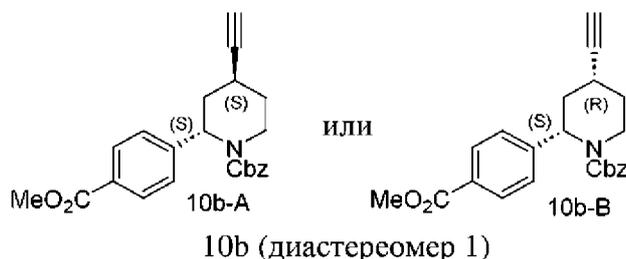


Стадия 1. Бензил-(2S)-4-формил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (10a)



[271] Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1b) (3,8 г, 9,61 ммоль) добавляли в 40 мл метанола, добавляли 40 мл водного раствора 2 моль/л хлористоводородной кислоты и обеспечивали реагирование смеси с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, pH регулировали до 12 с помощью раствора 5 моль/л гидроксида натрия, 200 мл дихлорметана добавляли с целью экстрагирования, органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил-(2S)-4-формил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (10a) (3,5 г).

Стадия 2. Бензил-(2S)-4-этинил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [10b (диастереомер 1)]



[272] Вышеуказанный неочищенный бензил-(2S)-4-формил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (10a) (3,5 г) растворяли в 60 мл метанола и добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (2,6 г, 18,8 ммоль), реакционную жидкость охлаждали до 0°C, медленно по каплям добавляли диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (2,1 г, 10,93 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, добавляли 100 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 100 мл очищенной воды, органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4 :

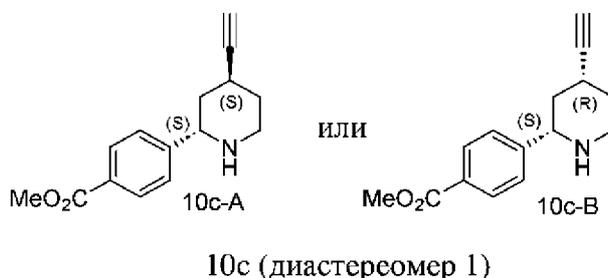
1) с получением бензил-(2S)-4-этинил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата [10b (диастереомер 1)] (1,1 г, выход за две стадии из соединения 1b: 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04 – 7,95 (m, 2H), 7,40 – 7,21 (m, 7H), 5,66 – 5,55 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,48 – 2,34 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,71 – 1,55 (m, 1H).

LCMS, масса/заряд = 378,1 $[\text{M}+1]^+$.

[273] Соединение 10b (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 10b-A или 10b-B. В соответствии с анализом ЯМР ^1H - ^1H NOESY подтверждали, что соединение 10b (диастереомер 1) имеет структуру 10b-A.

Стадия 3. Метил-4-((2S)-4-этинилпиперидин-2-ил)бензоат [10c (диастереомер 1)]



[274] Бензил-(2S)-4-этинил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [10b (диастереомер 1)] (0,76 г, 2,0 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана, смесь охлаждали до 0°C , медленно по каплям добавляли йодтриметилсилан (2,0 г, 10,0 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 2 мл метанола в реакционную жидкость с целью гашения реакции, реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, добавляли 10 мл смешанного растворителя петролейного эфира/этилацетата (об./об.) = 10 : 1 с получением взвеси и белое твердое вещество осаждали и фильтровали с отсасыванием с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-этинилпиперидин-2-ил)бензоата [10c (диастереомер 1)] (0,42 г).

LCMS, масса/заряд = 244,1 $[\text{M}+1]^+$.

[275] Соединение 10c (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 10c-A или 10c-B. В соответствии с анализом ЯМР соединения 10b (диастереомер 1) подтверждали, что соединение 10c (диастереомер 1) имеет структуру 10c-A.

Стадия 4. трет-Бутил-4-(((2S)-4-этинил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [10d (диастереомер 1)]

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF, 5 мл метанола и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (181 мг, 4,3 ммоль), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением приборов SHIMADZU LC-20AP и SHIMADZU SPD-20A для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: наполнитель C18, 7 мкм, внутренний диаметр × длина = 50 мм × 250 мм). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 15% до 45% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-4-этинил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 10 (диастереомер 1)] (0,24 г, выход: 79%).

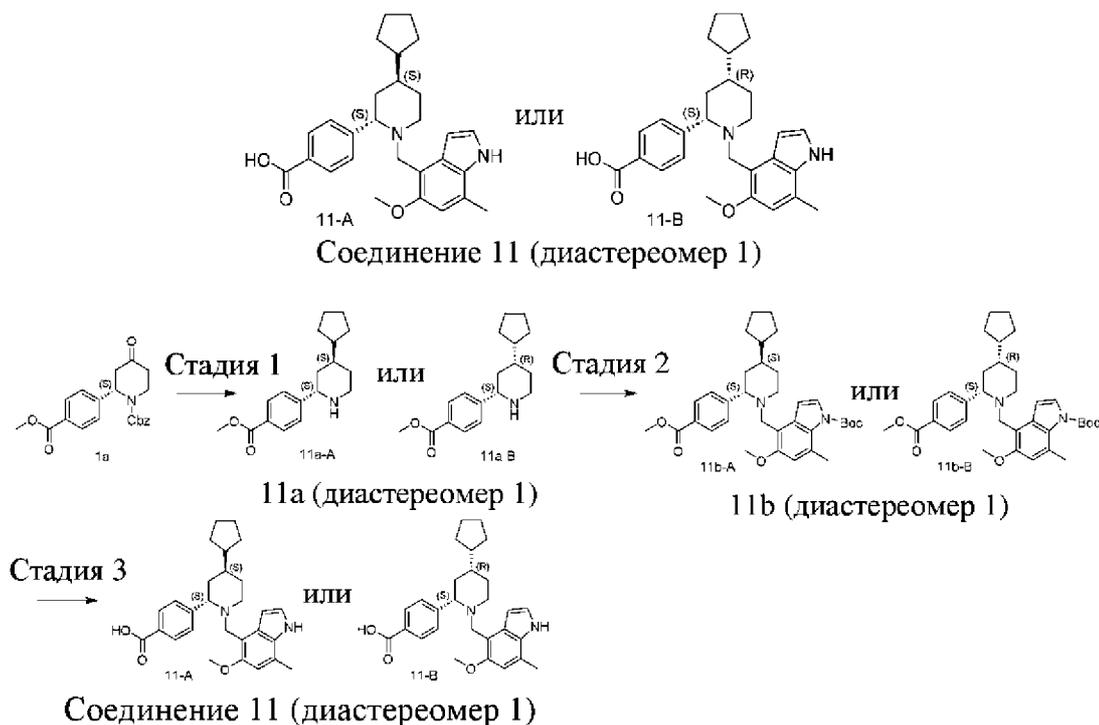
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,02 – 7,86 (m, 2H), 7,68 – 7,53 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,48 – 6,36 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,08 – 3,02 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,30 (m, 4H), 1,89 – 1,45 (m, 4H).

LCMS, масса/заряд = 403,2 [M+1]⁺.

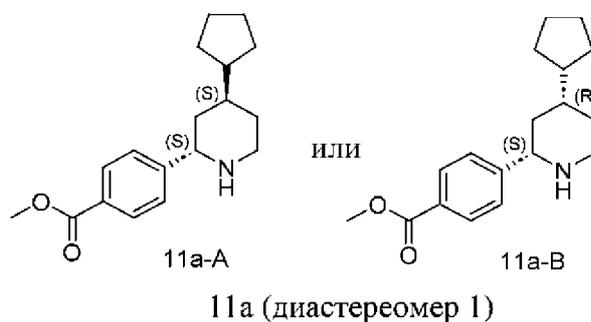
[279] Соединение 10 (диастереомер 1) является одним из изомеров структуры 10-A или 10-B. В соответствии с анализом ЯМР¹H-¹H NOESY подтверждали, что соединение 10 (диастереомер 1) имеет структуру 10-A.

Пример 11

4-((2S)-4-Циклопентил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 11 (диастереомер 1)] в виде аммонийной соли



Стадия 1. Метил-4-((2S)-4-циклопентилпиперидин-2-ил)бензоат[11a(диастереомер 1)]
в виде малеата



[280] Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 5,44 ммоль) (1a) (см. способ синтеза в WO 2020016749) добавляли в 50 мл ультрасухого THF, смесь охлаждали до -70°C в защитной атмосфере азота, медленно по каплям добавляли раствор 2 моль/л диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (3,5 мл, 2,0 моль/л), и дополнительно перемешивали при -70°C в течение 60 мин, и добавляли N-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (2,33 г, 6,53 ммоль), и дополнительно перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. В реакционную систему добавляли 50 мл этилацетата, смесь промывали с помощью 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 :

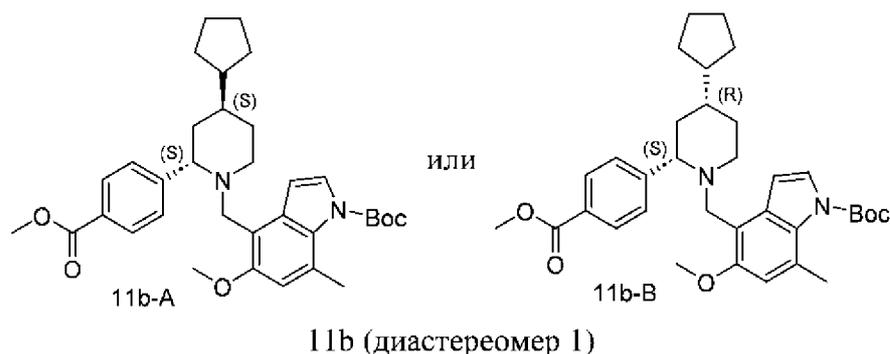
1) с получением неочищенного продукта 1 (2,1 г). Неочищенный продукт 1 (1,0 г) растворяли в 10 мл DME и 10 мл воды, затем последовательно добавляли пинаколовый сложный эфир 1-(циклопентенбороновой кислоты) (0,47 г, 2,42 ммоль), карбонат натрия в виде твердого вещества (0,64 г, 6,04 ммоль) и тетракистрифенилфосфинпалладий (0,23 г, 0,20 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 6 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного продукта 2 (0,6 г). Неочищенный продукт 2 (600 мг) растворяли в 10 мл метанола, добавляли 0,2 г 10% палладия на углеводе, три раза проводили замену атмосферы водородом, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную систему подвергали фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-((2S)-4-циклопентилпиперидин-2-ил)бензоата [11a (диастереомер 1)] (0,36 г). Метил-4-((2S)-4-циклопентилпиперидин-2-ил)бензоат [11a (диастереомер 1)] (360 мг, 1,253 ммоль) растворяли в 10 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (150 мг, 1,29 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-циклопентилпиперидин-2-ил)бензоата [11a (диастереомер 1)] в виде малеата (500 мг).

Данные ядерного магнитного резонанса для соединения 11a (диастереомер 1):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,76 – 3,62 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 1,99 – 0,96 (m, 14H).

Соединение 11a (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 11a-A или 11a-B.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопентил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [11b (диастереомер 1)]

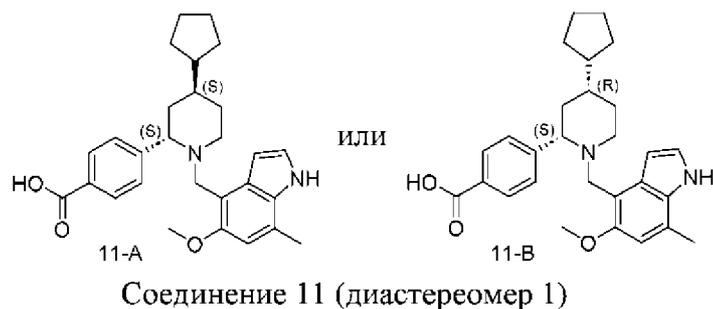


[281] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-циклопентилпиперидин-2-ил)бензоат [11a (диастереомер 1)] в виде малеата (500 мг) растворяли в 10 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (0,36 г, 1,24 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2015009616) и добавляли 22 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом, смесь нагревали до 75°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 48 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл воды, рН регулировали до 8 с помощью раствора 1 моль/л гидроксида натрия, смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата и органическую фазу промывали с помощью 20 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S)-4-циклопентил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [11b (диастереомер 1)] (400 мг, выход за две стадии из соединения 1a: 28%).

LCMS, масса/заряд = 561,3 [M+1]⁺.

Соединение 11b (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 11b-A или 11b-B.

Стадия 3. 4-((2S)-4-Циклопентил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 11 (диастереомер 1)] в виде аммонийной соли



[282] трет-Бутил-4-(((2S)-4-циклопентил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [11b (диастереомер 1)] (0,4 г, 0,713 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (490 мг, 3,55 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0,8 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт (0,8 г) растворяли в 10 мл THF, 2 мл метанола и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (290 мг, 6,91 ммоль), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2,5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, pH реакционной системы регулировали до 8 с помощью водного раствора 5 моль/л хлористоводородной кислоты, смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP+Gilson 281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 10% до 40% (время элюирования 10 мин). После лиофилизации образец подвергали хиральному разделению (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Waters 150 SFC для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: колонка Chiralpak). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: смешанный растворитель сверхкритического диоксида углерода/метанола и ацетонитрила (содержащего 0,1% аммиака). Способ градиентного элюирования:

изократическое элюирование 40% смешанным растворителем метанола и ацетонитрила (содержащего 0,1% водного раствора аммиака) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-4-циклопентил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 11 (диастереомер 1)] в виде аммониевой соли (148,3 мг).

Способ анализа аммониевой соли соединения 11.

Прибор: SHIMADZU LC-30AD sf, хроматографическая колонка: Chiralcel IG-3, технические характеристики: 50 мм × 4,6 мм, 3 мкм,

подвижная фаза А: сверхкритический CO₂, подвижная фаза В: смешанный раствор метанола и ацетонитрила, содержащего 0,05% диэтиламина, температура колонки: 35°C, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм, программа элюирования: подвижная фаза А : В = 60 : 40.

Время удерживания аммониевой соли соединения 11 (диастереомер 1): 1,208 мин.

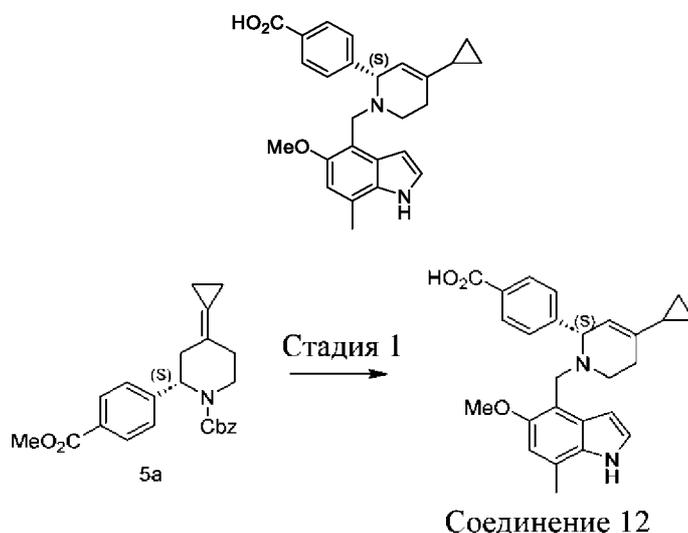
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (br.s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,73 – 7,59 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,50 – 6,40 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,24 – 3,08 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 0,94 (m, 14H).

LCMS масса/заряд = 447,3 [M+1]⁺.

Соединение 11 (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 11-А или 11-В.

Пример 12

(S)-4-(4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2,5,6-тетрагидропиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 12**) в виде аммонийной соли



[283] Бензил-(S)-4-циклопропилен-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (5a) (700 мг, 1,79 ммоль) растворяли в 15 мл ацетонитрила. Триметилсилилийодид (1,79 г, 8,91 ммоль) медленно добавляли по каплям и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 10 мл метанола в реакционную систему, pH регулировали до 2 с помощью водного раствора 2 моль/л хлористоводородной кислоты, органическую фазу экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, органическую фазу промывали дважды с помощью 20 мл водного раствора 1 моль/л хлористоводородной кислоты и водные фазы объединяли, pH водной фазы регулировали до 10 с помощью водного раствора 2 моль/л гидроксида натрия, водную фазу экстрагировали три раза путем добавления 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1 (0,68 г). Вышеуказанный неочищенный продукт 1 (680 мг) растворяли в 15 мл N,N-диметилацетамида и добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (840 мг, 2,90 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2015009616), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,67 г, 7,88 ммоль), и смесь нагревали до 35°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, смесь экстрагировали дважды с помощью 100 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного продукта 2 (500 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт 2 (500 мг) растворяли в 15 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (650 мг, 4,70 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 15 мл THF и 3 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (390 мг, 9,29 ммоль) и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора FRC-10A для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: материал C18, 7 мкм, внутренний диаметр × длина = 50 мм × 250 мм). Способ получения:

неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 29% до 54%. После лиофилизации образец подвергали хиральному разделению (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Waters 150 SFC для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: колонка Chiralpak). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: смешанный растворитель сверхкритического диоксида углерода/метанола и ацетонитрила (содержащего 0,1% аммиака). Способ градиентного элюирования: изократическое элюирование 40% смешанным растворителем метанола и ацетонитрила (содержащего 0,1% водного раствора аммиака) и лиофилизацию проводили с получением (S)-4-(4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 12) в виде аммониевой соли (50 мг).

Способ анализа аммониевой соли соединения 12.

Прибор: CAS-CD-ANA-SFC-B (SHIMADZU LC-30ADsf), хроматографическая колонка: Chiralcel OD-3, технические характеристики: 50 мм × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO₂, подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина, температура колонки: 35°C, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм, программа элюирования: подвижная фаза А : В = 95: 5-60 : 40.

Время удерживания аммониевой соли соединения 12: 2,037 мин.

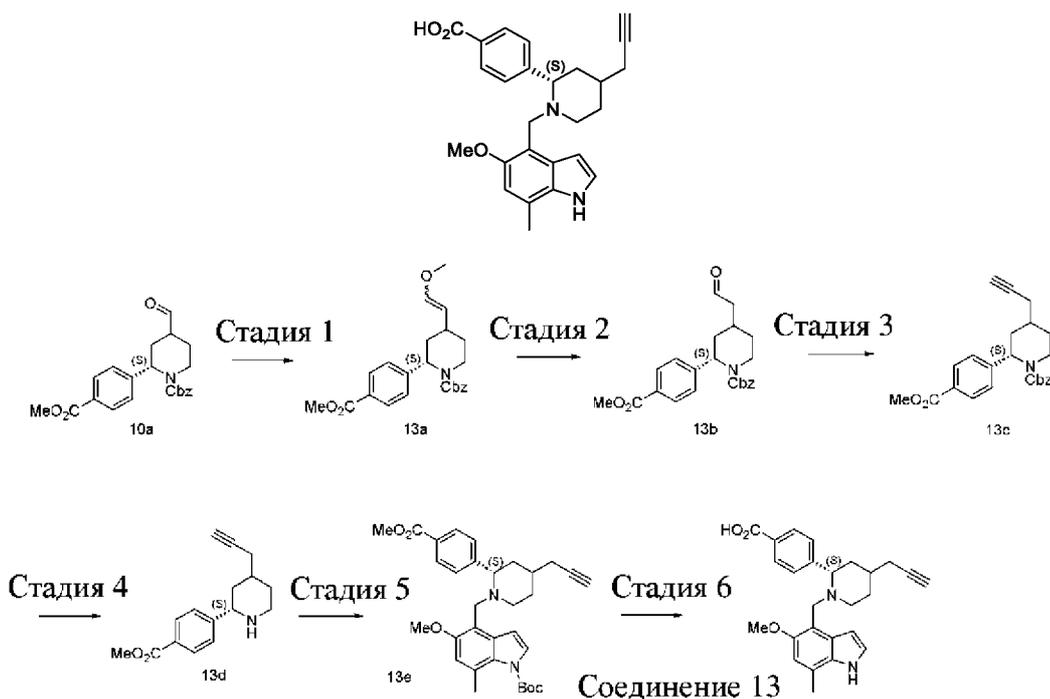
Спектр ядерного магнитного резонанса аммониевой соли соединения 12:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,09 – 8,01 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,93 – 4,81 (m, 1H), 4,56 – 4,13 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 3,30 – 3,10 (m, 1H), 2,55 – 2,15 (m, 5H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 0,78 – 0,66 (m, 2H), 0,62 – 0,52 (m, 2H).

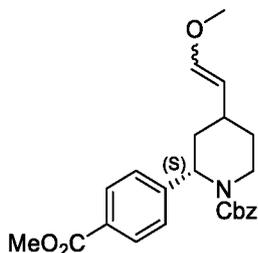
LCMS, масса/заряд = 417,2 [M+1]⁺.

Пример 13

4-((2S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 13**)



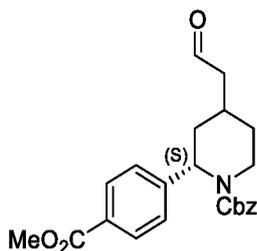
Стадия 1. Бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-метоксивинил)пиперидин-1-карбоксилат (13a)



[284] Хлорид (метоксиметил)трифенилфосфина (3,4 г, 9,92 ммоль) добавляли в 80 мл безводного тетрагидрофурана, смесь охлаждали до 0°C, и добавляли трет-бутоксид калия в виде твердого вещества (1,1 г, 9,80 ммоль), и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли бензил-(2S)-4-формил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (10a) (2,9 г, 7,6 ммоль) и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную жидкость добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония, смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4 : 1) с получением бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-((E)-2-метоксивинил)пиперидин-1-карбоксилата (13a) (1,6 г, выход: 51%).

LCMS, масса/заряд = 410,1 [M+1]⁺.

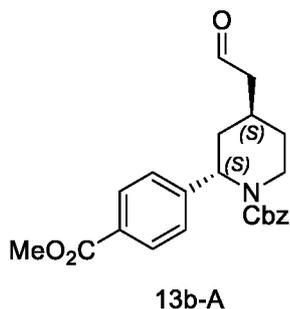
Стадия 2. Бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат (13b)



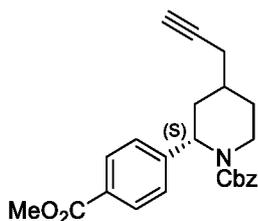
[285] Бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-метоксивинил)пиперидин-1-карбоксилат (13a) (1,6 г, 3,91 ммоль) добавляли в 40 мл метанола, добавляли 40 мл водного раствора 2 моль/л хлористоводородной кислоты и обеспечивали реагирование смеси с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, pH регулировали до 12 с помощью водного раствора 5 моль/л гидроксида натрия, добавляли 100 мл дихлорметана с целью экстрагирования, органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (13b) (1,2 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,77 – 9,72 (m, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,50 – 7,20 (m, 7H), 5,75 – 5,45 (m, 1H), 5,27 – 5,05 (m, 2H), 4,30 – 4,05 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92 – 2,75 (m, 1H), 2,54 – 2,32 (m, 3H), 2,20 – 2,00 (m, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 2H), 1,40 – 1,15 (m, 1H).

У соединения 13b подтверждали структуру 13b-A посредством анализа ЯМР ^1H - ^1H NOESY.



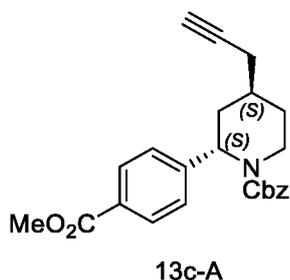
Стадия 3. Бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (13c)



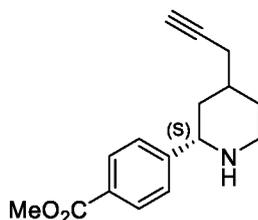
[286] Вышеуказанный неочищенный бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат (13b) (1,2 г) растворяли в 30 мл метанола и добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (0,83 г, 6 ммоль), смесь охлаждали до 0°C, медленно добавляли по каплям диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (0,77 г, 4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, добавляли 100 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 100 мл очищенной воды, органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4 : 1) с получением бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (13c) (0,33 г, выход за две стадии из соединения 13a: 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,53 – 7,15 (m, 7H), 5,80 – 5,45 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 – 4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,58 – 2,42 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,78 – 1,60 (m, 3H), 1,40 – 1,20 (m, 1H).

У соединения 13c подтверждали структуру 13c-A посредством анализа ЯМР¹H-¹H NOESY.

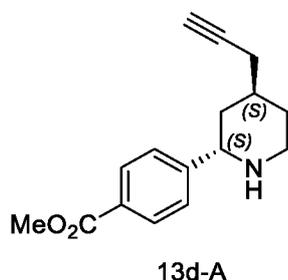


Стадия 4. Метил-4-((2S)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоат (13d)

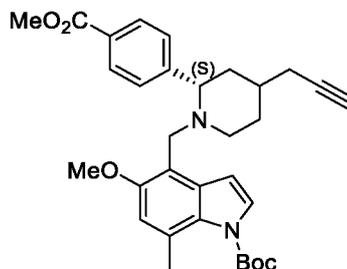


[287] Бензил-(2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (13с) (0,33 г, 0,843 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана, смесь охлаждали до 0°C, медленно по каплям добавляли йодтриметилсилан (0,8 г, 4,0 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционную жидкость добавляли 2 мл метанола с целью гашения реакции, реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, добавляли 10 мл смешанного растворителя из петролейного эфира/этилацетата (об./об.) = 10 : 1 с получением взвеси и белое твердое вещество осаждали и фильтровали с отсасыванием с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоата (13d) (0,17 г).

В соответствии со структурным ЯМР-анализом соединения 13с подтверждали, что соединение 13d имеет структуру 13d-A.



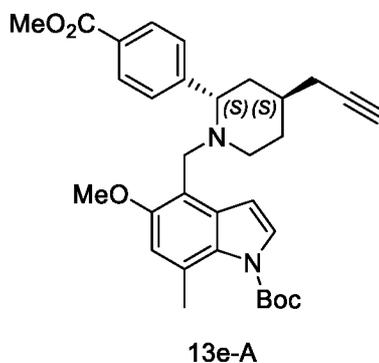
Стадия 5. трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (13е)



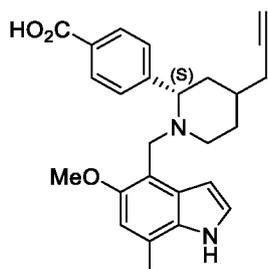
[288] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоат (13d) (0,17 г) добавляли в 10 мл DMA и последовательно добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (0,19 г, 0,66 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2015009616) и триацетоксиборгидрид натрия (0,21 г, 0,99 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную жидкость добавляли 50 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 100 мл очищенной воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4 : 1) с получением неочищенного трет-бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-

(метоксикарбонил)фенил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (13e) (0,27 г).

В соответствии со структурным ЯМР-анализом соединения 13с подтверждали, что соединение 13e имеет структуру 13e-A.



Стадия 6. 4-((2S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 13)

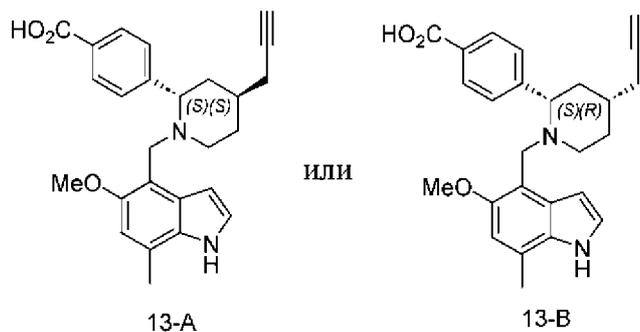


[289] Вышеуказанный неочищенный трет-бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (13e) (0,27 г) растворяли в 20 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (0,3 г, 2,17 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 10 мл THF, 5 мл метанола и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (181 мг, 4,3 ммоль), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP+Gilson 281 для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18 (размер частиц 10 мкм)). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и

диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 25% до 55% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 13) (20 мг, выход за три стадии из соединения 13с: 6%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,81 (s, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,54 – 6,43 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 2,82 – 2,76 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 5H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 1,99 – 1,48 (m, 5H).

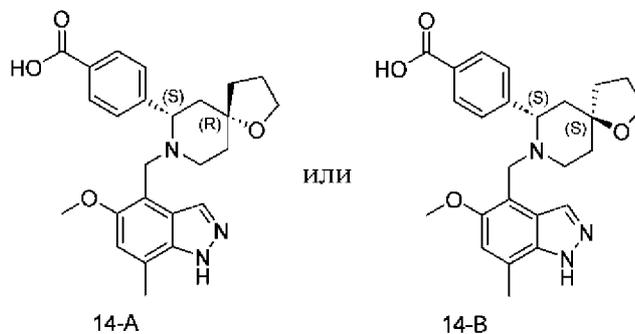
LCMS, масса/заряд = 417,2 $[\text{M}+1]^+$.

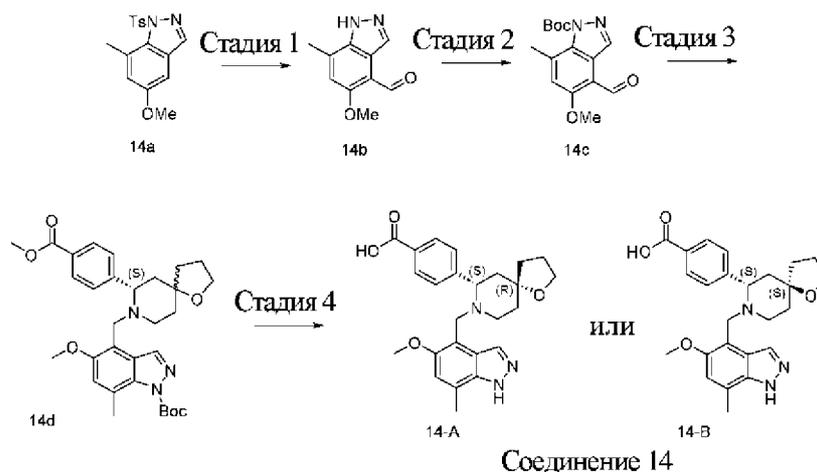


Соединение 13 является одним из изомеров структуры 13-А или 13-В. В соответствии с анализом ЯМР ^1H - ^1H NOESY подтверждали, что соединение 13 имеет структуру 13-А.

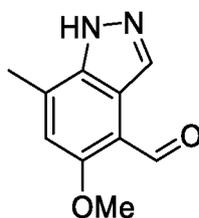
Пример 14

4-((7S)-8-((5-Метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение 14)





Стадия 1. 5-Метокси-7-метил-1Н-индазол-4-карбальдегид (14b)



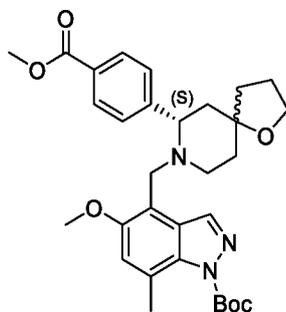
[290] 5-Метокси-7-метил-1-метилсульфонил-1Н-индазол (14а) (см. способ синтеза в CN 114057692) (4,0 г, 12,64 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана и реакционную систему охлаждали до -78°C , медленно по каплям добавляли тетрахлорид титана (9,0 г, 47,45 ммоль), реакцию продолжали при данной температуре в течение 5 мин, добавляли 1,1-дихлорметилметилловый простой эфир (6,0 г, 52,19 ммл) и реакционную систему медленно нагревали до 0°C в течение 6 ч. Реакционную систему охлаждали до -40°C , медленно добавляли 50 мл воды с целью гашения реакции, добавляли 100 мл этилацетата, органическую фазу разделяли и экстрагировали этилацетатом ($50\text{ мл} \times 5$), органические фазы объединяли и промывали с помощью 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (сначала элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1 : 1, а затем элюировали смесью дихлорметан/метанол (об./об.) = 5 : 1) с получением 5-метокси-7-метил-1Н-индазол-4-карбальдегида (14b) (1,26 г, выход: 52%).

Стадия 2. трет-Бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1Н-индазол-1-карбоксилат (14с)



[291] 5-Метокси-7-метил-1Н-индазол-4-карбальдегид (14b) (1,10 г, 5,78 ммоль) растворяли в 20 мл ацетонитрила, и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (Boc_2O) (1,26 г, 5,78 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,15 г, 1,23 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и добавляли 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл водного раствора 0,5 моль/л хлористоводородной кислоты, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 3 : 1) с получением трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1Н-индазол-1-карбоксилата (14с) (1,23 г, выход: 73%).

Стадия 3. трет-Бутил-5-метокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1Н-индазол-1-карбоксилат (14d)



[292] трет-Бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1Н-индазол-1-карбоксилат (14с) (0,40 г, 1,38 ммоль), вышеуказанный неочищенный метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат [2f-b (диастереомер 2)] в виде гидрохлорида (0,65 г) и молекулярное сито размером 4 Å (100 мг) добавляли в реакционную колбу, добавляли ледяную уксусную кислоту (0,5 мл) и дихлорэтан (10 мл), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,88 г, 4,15 ммоль). Обеспечивали реагирование полученной смеси при комнатной температуре в течение 6 ч. В реакционную систему по каплям добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, нерастворимое вещество фильтровали через диатомовую землю, фильтрат собирали, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3), высушивали над

(время элюирования 13 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((7S)-8-((5-метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты (соединение 14) (10 мг, выход за две стадии из соединения 14с: 3%).

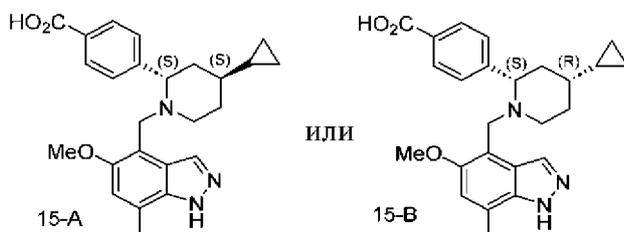
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 – 8,01 (m, 3H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,43 – 4,05 (m, 2H), 4,02 – 3,85 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,25 – 3,03 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,24 – 1,70 (m, 8H).

LCMS, масса/заряд = 436,2 $[\text{M}+1]^+$.

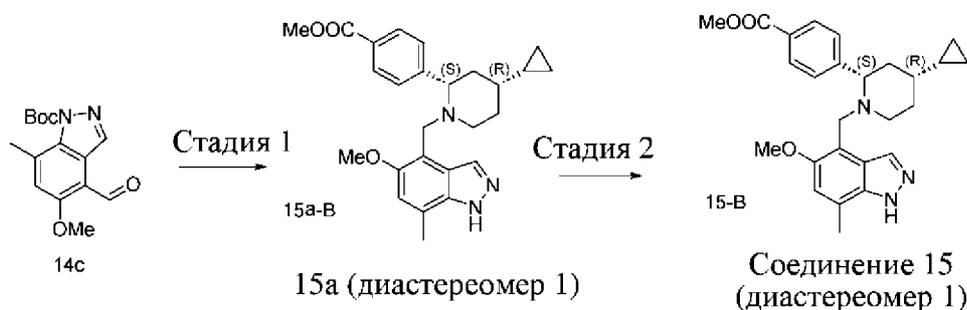
Соединение 14 представляет собой один из изомеров со структурой 14-А или 14-В.

Пример 15

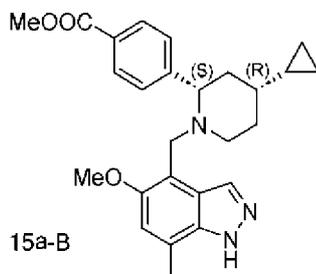
4-((2S)-4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 15 (диастереомер 1)]



Соединение 15 (диастереомер 1)



Стадия 1. Метил-4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензоат [15а (диастереомер 1)]



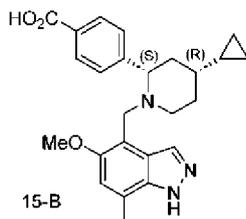
15а (диастереомер 1)

[294] трет-Бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индазол-1-карбоксилат (14с) (0,40 г, 1,38 ммоль), вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5с (диастереомер 1)] в виде малеата (0,62 г) и молекулярное сито размером 4 Å (100 мг) добавляли в реакционную колбу, добавляли ледяную уксусную кислоту (0,5 мл) и дихлорэтан (10 мл), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,88 г, 4,15 ммоль). Обеспечивали реагирование полученной смеси при комнатной температуре в течение 6 ч. В реакционную систему по каплям добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, нерастворимое вещество фильтровали через диатомовую землю, фильтрат собирали, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 10 : 1-1 : 0) с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензоата [15а (диастереомер 1)] (102 мг).

LCMS, масса/заряд = 434,3 [M+1]⁺.

В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ¹H-¹H NOESY, атомов водорода C1 и C3 конечного продукта, соединения 5, соединение 15а (диастереомер 1) имеет структуру 15а-В.

Стадия 2. 4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 15 (диастереомер 1)]



Соединение 15 (диастереомер 1)

[295] В вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензоат [15а (диастереомер 1)] (102 мг) добавляли гидроксид натрия в виде твердого вещества (100 мг, 2,50 ммоль), добавляли 5 мл метанола и 5 мл воды, и смесь нагревали до 75°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный

продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 15% до 45% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением

4-((2S)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 15 (диастереомер 1)] (9 мг, выход за две стадии из соединения 14с: 2%).

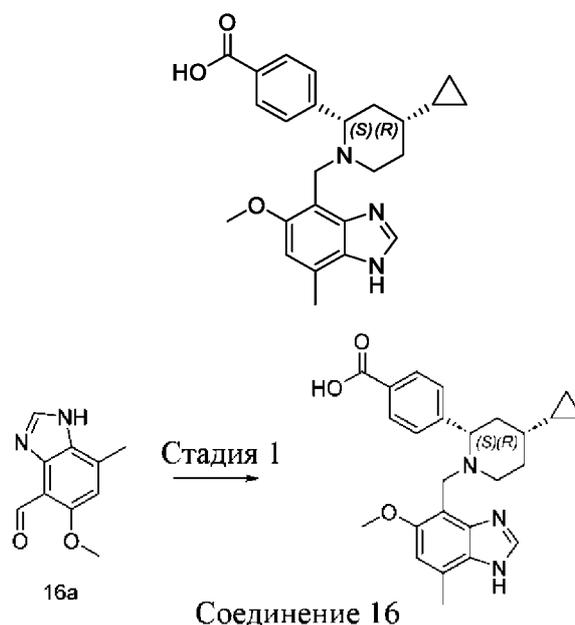
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 – 8,06 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,30 – 3,83 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 2H), 1,74 – 1,52 (m, 1H), 1,09 – 0,93 (m, 1H), 0,67 – 0,52 (m, 1H), 0,50 – 0,36 (m, 2H), 0,23 – 0,10 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 420,2 $[\text{M}+1]^+$.

В соответствии с проверкой, осуществляемой посредством ^1H - ^1H NOESY, атомов водорода C1 и C3 конечного продукта, соединения 5 (диастереомер 1), соединение 15 (диастереомер 1) имеет структуру 15-B.

Пример 16

4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 16**)



[296] 5-Метокси-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбальдегид (16a) (см. способ синтеза в WO 2022028507) (165 мг, 0,868 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, последовательно добавляли триэтиламин (260,78 мг, 2,6 ммоль), $(\text{Вос})_2\text{O}$ (227,0 мг, 1,04 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (5,3 мг, 0,043 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную жидкость добавляли 50 мл дихлорметана и органическую фазу промывали с помощью водного раствора 0,5 моль/л хлористоводородной кислоты (30 мл \times 2), воды (30 мл \times 2) и насыщенного раствора хлорида натрия (30 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3 : 1) с получением неочищенного продукта 1 (0,22 г). Вышеуказанный неочищенный продукт 1 (70 мг) растворяли в 10 мл 1,2-дихлорэтана и последовательно добавляли метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5c (диастереомер 1)] в виде малеата (91 мг), бикарбонат натрия в виде твердого вещества (61 мг, 0,726 ммоль) и 0,02 мл уксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем нагревали до 70°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (102 мг, 0,48 ммоль). Обеспечивали реагирование полученной смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную жидкость добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2), органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1 : 3) с получением неочищенного продукта (40 мг), который подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 35% до 65% (время элюирования: 10 мин) с получением неочищенного продукта 2 (8 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт 2 (8 мг) растворяли в

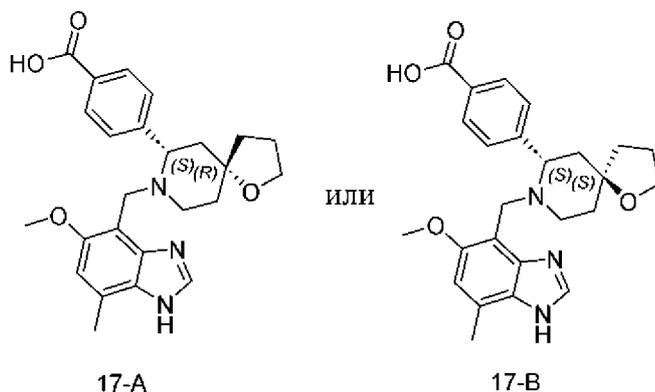
смешанном растворителе из 2 мл метанола и 2 мл воды, затем добавляли гидроксид натрия в виде твердого вещества (4 мг, 0,1 ммоль), и смесь нагревали до 75°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 8 с помощью водного раствора 1 моль/л хлористоводородной кислоты и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 35% до 65% (время элюирования 10 мин) с получением 4-((2S,4R)-4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 16) (4 мг, выход: 3%).

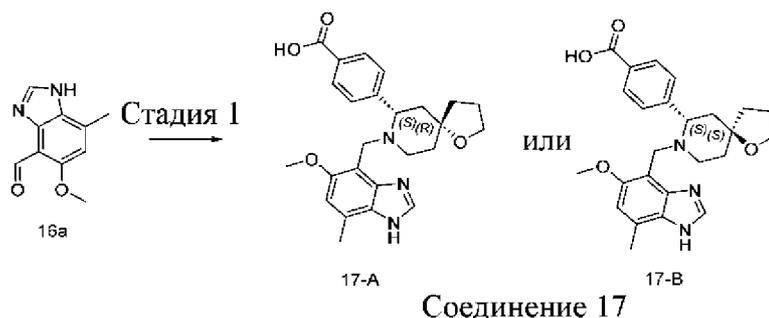
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,20 – 3,70 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 2,90 – 2,66 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 2H), 1,60 – 1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,78 (m, 1H), 0,50 – 0,35 (m, 1H), 0,34 – 0,20 (m, 2H), 0,07 – -0,05 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 420,3 [M+1]⁺.

Пример 17

4-((7S)-8-((5-Метокси-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение 17)





[297] 5-Метокси-7-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбальдегид (16а) (0,1 г, 0,526 ммоль) растворяли в 10 мл 1,2-дихлорэтана, и последовательно добавляли вышеуказанный неочищенный метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат [2f-b (диастереомер 2)] в виде гидрохлорида (0,206 г) и бикарбонат натрия в виде твердого вещества (132,5 мг, 1,577 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, добавляли 0,02 мл уксусной кислоты, и смесь нагревали до 70°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 6 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (222 мг, 1,048 ммоль). Обеспечивали реагирование полученной смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную жидкость добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3), органические фазы объединяли, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (дихлорметан : метанол (об./об.) = 87 : 13) с получением неочищенного продукта (40 мг), который подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 50% до 80% (время элюирования: 10 мин) с получением неочищенного продукта 2 (11 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт 2 (11 мг) растворяли в смешанном растворителе из 3 мл метанола и 3 мл воды, затем добавляли гидроксид натрия в виде твердого вещества (5 мг, 0,125 ммоль), и смесь нагревали до 75°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную

жидкость охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 8 с помощью водного раствора 1 моль/л хлористоводородной кислоты и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 20% до 50% (время элюирования 10 мин) с получением 4-((7S)-8-((5-метокси-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты (соединение 17) (6 мг, выход: 3%).

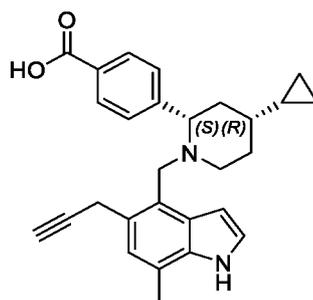
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 2H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,70 – 4,50 (m, 1H), 4,45 – 4,26 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 1H), 4,04 – 3,85 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 3,35 – 3,21 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,38 – 2,17 (m, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 4H), 1,90 – 1,77 (m, 3H).

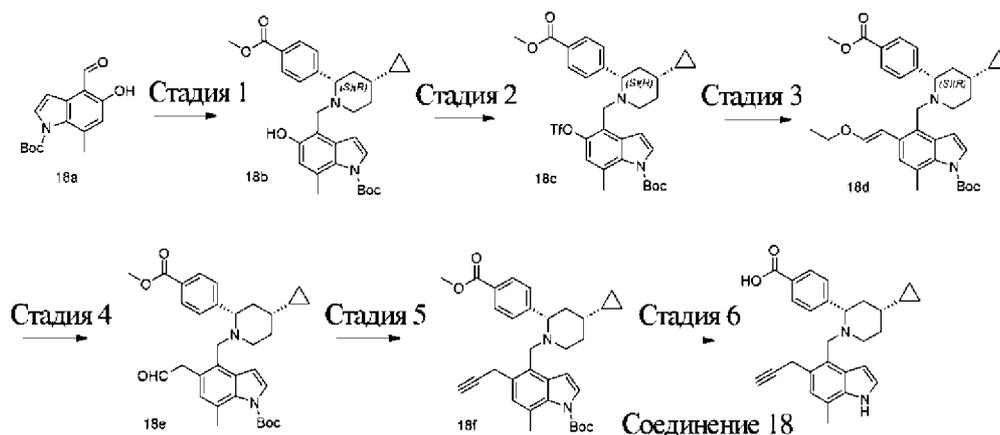
LCMS, масса/заряд = 436,3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 17 представляет собой один из изомеров со структурой 17-A или 17-B.

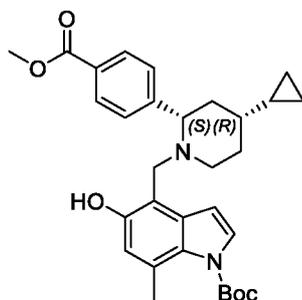
Пример 18

4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 18**)



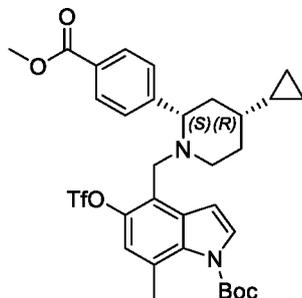


Стадия 1. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-гидрокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (18b)



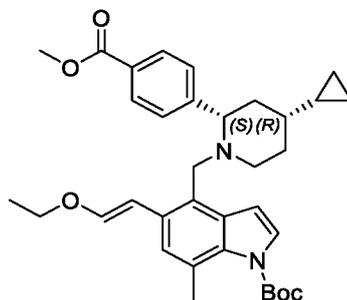
[298] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил)бензоат [5с (диастереомер 1)] в виде малеата (1,37 г) растворяли в 50 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-гидрокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (18a) (см. способ синтеза в WO 2020016749) (1,0 г, 3,63 ммоль), добавляли 64 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом. Смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, добавляли 100 мл дихлорметана и 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана, органические фазы объединяли и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 20 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-гидрокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (18b) (0,54 г, выход: 29%).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (18c)



[299] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-гидрокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (18b) (0,54 г, 1,04 ммоль) растворяли в 20 мл ультрасухого дихлорметана, и последовательно добавляли N-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (1,11 г, 3,11 ммоль) и триэтиламин (0,31 г, 3,06 ммоль), и смесь нагревали до 40°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилата (18c) (0,65 г, выход: 96%).

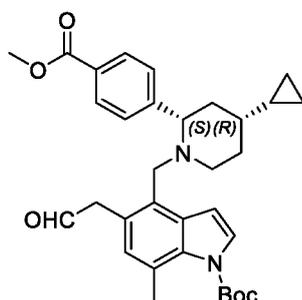
Стадия 3. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-((E)-2-этоксивинил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (18d)



[300] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (18c) (650 мг, 1,0 ммоль) растворяли в 10 мл 1,4-диоксана, последовательно добавляли 2 мл воды, карбонат калия в виде твердого вещества (690 мг, 4,99 ммоль) и пинаколовый сложный эфир (E)-1-этоксивинил-2-бороновой кислоты (400 мг, 2,02 ммоль), три раза

проводили замену атмосферы азотом и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (82 мг, 0,101 ммоль) в атмосфере азота, три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере азота из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали с помощью фильтровальной мембраны, в фильтрат добавляли 50 мл этилацета, проводили разделение жидкости, органическую фазу дважды промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-((E)-2-этоксивинил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (18d) (400 мг, выход: 70%).

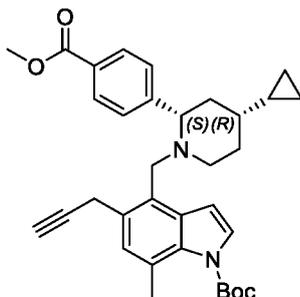
Стадия 4. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-1-карбоксилат (18e)



[301] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-((E)-2-этоксивинил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (18d) (270 мг, 0,47 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 1 мл воды и охлаждали до 0°C на ледяной бане, медленно по каплям добавляли 2,0 мл 37% концентрированной хлористоводородной кислоты, и смесь нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до 0°C на ледяной бане, добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с регулированием pH системы до 8, добавляли 50 мл этилацетата и 50 мл воды, проводили разделение жидкости, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного трет-бутил-

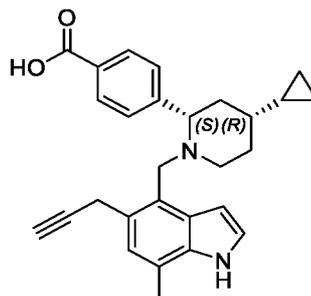
4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-1-карбоксилата (18e) (150 мг).

Стадия 5. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (18f)



[302] Вышеуказанный неочищенный трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-1-карбоксилат (18e) (150 мг) растворяли в 5 мл метанола и добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (77 мг, 0,56 ммоль) и 200 мг молекулярного сита размером 4 Å, три раза проводили замену атмосферы азотом, смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, добавляли по каплям диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (81 мг, 0,42 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл дихлорметана и 20 мл воды, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана, органические фазы объединяли, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 20 : 1) с получением неочищенного трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (18f) (140 мг).

Стадия 6. 4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 18)



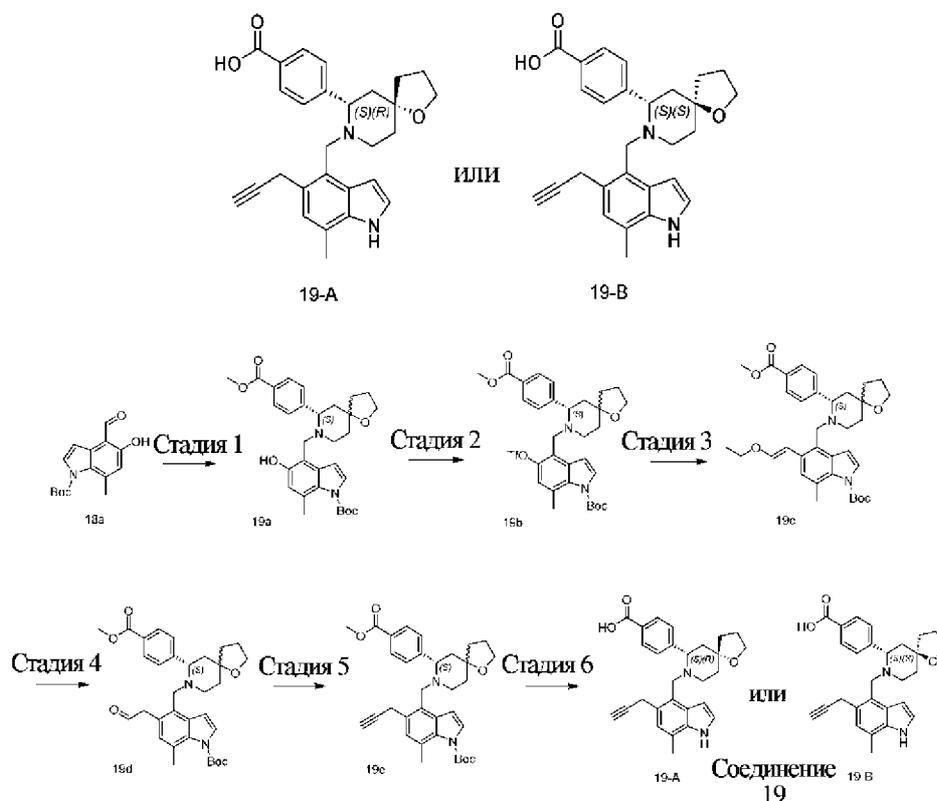
[303] Вышеуказанный неочищенный трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (18f) (140 мг) растворяли в 8 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (180 мг, 1,3 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 8 мл THF и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (63 мг, 1,5 ммоль), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,05% бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 22% до 52% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-(((2S,4R)-4-циклопропил-1-((7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 18) (15 мг, выход за три стадии из соединения 18d: 7%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,04 – 7,91 (m, 2H), 7,56 – 7,40 (m, 2H), 7,20 – 7,07 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,38 – 6,22 (m, 1H), 4,15 – 3,25 (m, 5H), 3,11 – 2,95 (m, 1H), 2,70 – 2,40 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,60 (m, 2H), 1,47 – 1,29 (m, 1H), 0,90 – 0,67 (m, 1H), 0,53 – 0,35 (m, 1H), 0,34 – 0,16 (m, 2H), 0,10 - -0,10 (m, 2H).

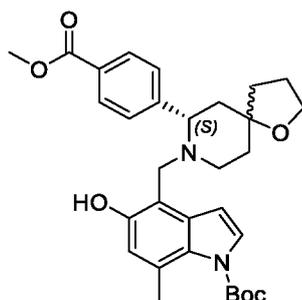
LCMS, масса/заряд = 427,3 [M+1]⁺.

Пример 19

4-((7S)-8-((7-Метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение 19)



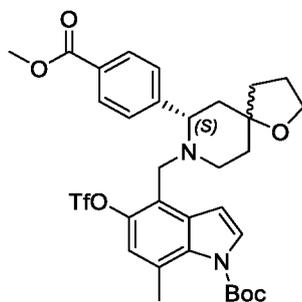
Стадия 1. трет-Бутил-5-гидрокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (19a)



[304] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((7S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензоат [2f-b (диастереомер 2)] в виде гидрохлорида (1,425 г) растворяли в 50 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-гидрокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (18a) (см. способ синтеза в WO 2020016749) (1,0 г, 3,63 ммоль), добавляли 63 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом. Смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, добавляли 100 мл дихлорметана и 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, водную фазу дополнительно дважды экстрагировали с

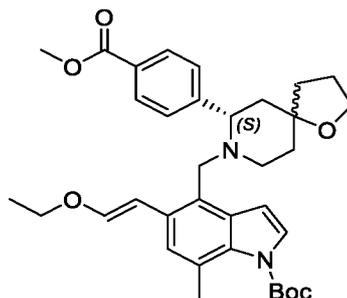
помощью 100 мл дихлорметана, органические фазы объединяли и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-5-гидрокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (19a) (1,2 г, выход: 62%).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (19b)



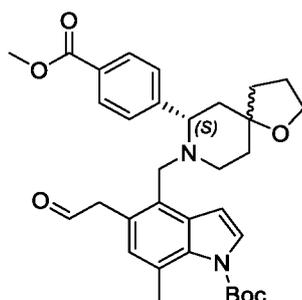
[305] трет-Бутил-5-гидрокси-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (19a) (1,2 г, 2,24 ммоль) растворяли в 50 мл ультрасухого дихлорметана и последовательно добавляли N-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (2,4 г, 6,72 ммоль) и триэтиламин (0,68 г, 6,72 ммоль), и смесь нагревали до 40°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилата (19b) (1,3 г, выход: 87%).

Стадия 3. трет-Бутил-5-(2-этоксивинил)-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (19c)



[306] трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (19b) (920 мг, 1,38 ммоль) растворяли в 15 мл 1,4-диоксана, последовательно добавляли 3 мл воды, карбонат калия в виде твердого вещества (950 мг, 6,87 ммоль) и пинаколовый сложный эфир (E)-1-этоксивинил-2-бороновой кислоты (550 мг, 2,78 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (110 мг, 0,135 ммоль) в атмосфере азота, три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере азота из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали с помощью фильтровальной мембраны, в фильтрат добавляли 60 мл этилацета, проводили разделение жидкости, органическую фазу дважды промывали с помощью 60 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 9 : 1) с получением трет-бутил-5-(2-этоксивинил)-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (19c) (370 мг, выход: 46%).

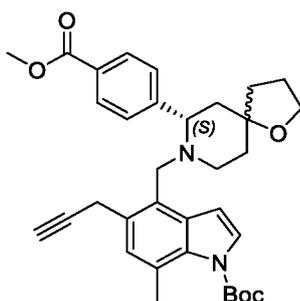
Стадия 4. трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-1-карбоксилат (19d)



[307] трет-Бутил-5-(2-этоксивинил)-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (19c) (0,37 г,

0,63 ммоль) растворяли в 16 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды и охлаждали до 0°C на ледяной бане, медленно по каплям добавляли 3,5 мл 37% концентрированной хлористоводородной кислоты, и смесь нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до 0°C на ледяной бане, добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с регулированием pH системы до 8, добавляли 50 мл этилацетата и 50 мл воды, проводили разделение жидкости, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 8 : 1) с получением неочищенного трет-бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-1-карбоксилата (19d) (350 мг).

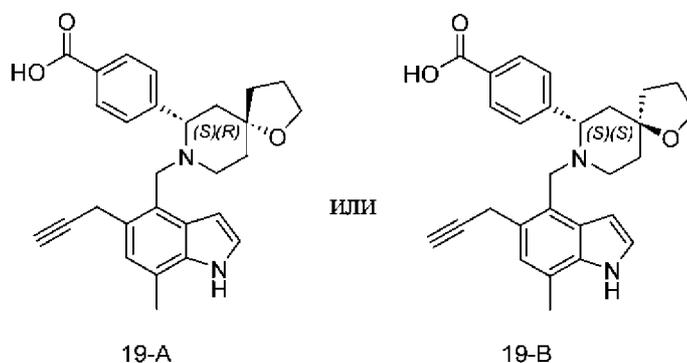
Стадия 5. трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (19e)



[308] Вышеуказанный неочищенный трет-бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(2-оксоэтил)-1H-индол-1-карбоксилат (19d) (150 мг) растворяли в 5 мл метанола и добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (75 мг, 0,54 ммоль) и 200 мг молекулярного сита размером 4 Å, три раза проводили замену атмосферы азотом, смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, добавляли по каплям диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (78 мг, 0,40 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл дихлорметана и 20 мл воды, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана, органические фазы объединяли, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 20 : 1) с получением неочищенного трет-бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-

8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (19e) (120 мг).

Стадия 6. 4-((7S)-8-((7-Метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение 19)



[309] Вышеуказанный неочищенный трет-бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (19e) (120 мг) растворяли в 8 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (150 мг, 1,09 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вышеуказанный неочищенный продукт растворяли в смешанном растворителе из 8 мл THF и 2 мл воды, добавляли моногидрат гидроксида лития (53 мг, 1,26 ммоль), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,05% бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 25% до 55% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((7S)-8-((7-метил-5-(проп-2-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты (соединение 19) (10 мг, выход за три стадии из соединения 19с: 8%).

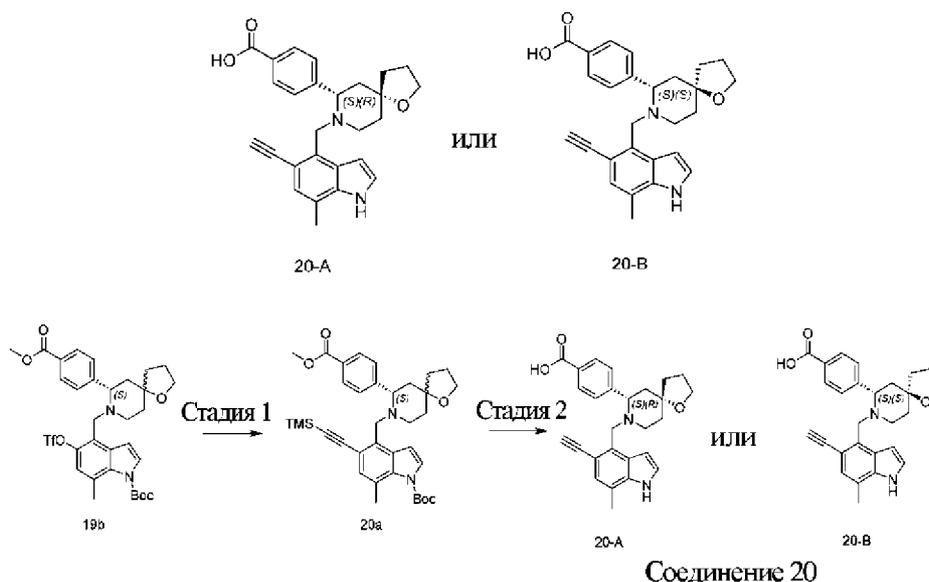
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 – 8,06 (m, 2H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 6,55 – 6,45 (m, 1H), 4,20 – 3,45 (m, 7H), 3,04 – 2,81 (m, 2H), 2,52 – 2,44 (m, 3H), 2,30 – 2,26 (m, 1H), 2,20 – 1,59 (m, 8H).

LCMS, масса/заряд = 443,3 $[\text{M}+1]^+$.

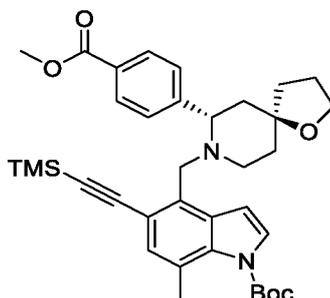
Соединение 19 представляет собой один из изомеров со структурой 19-А или 19-В.

Пример 20

4-(((7S)-8-((5-Этинил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение 20)



Стадия 1. трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-1-карбоксилат (20a)



[310] трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (19b) (280 мг, 0,42 ммоль) и 6 мл ультрасухого DMF добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (34 мг, 0,042 ммоль), CuI (16 мг, 0,084 ммоль), Cs_2CO_3 (410 мг, 1,26 ммоль) и триметилэтинил диоксида кремния (120 мг, 1,22 ммоль), три раза

диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 25% до 55% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((7S)-8-((5-этинил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты (соединение 20) (20 мг, выход: 31%).

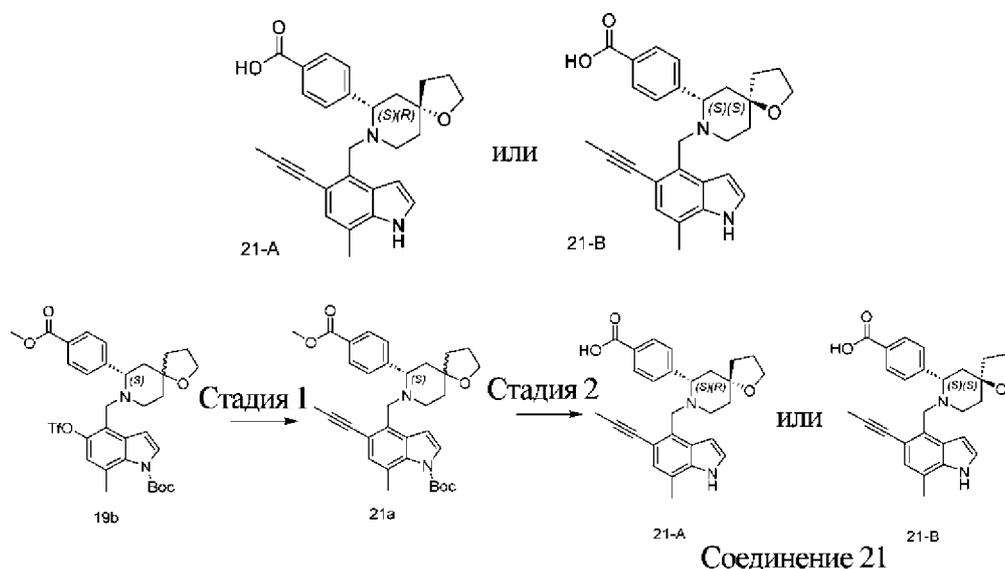
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 5,90 – 5,82 (m, 1H), 5,76 – 5,60 (m, 2H), 5,15 – 4,96 (m, 2H), 4,40 – 4,24 (m, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 2H), 3,68 – 3,55 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10 – 1,86 (m, 6H).

LCMS, масса/заряд = 429,2 [M+1]⁺.

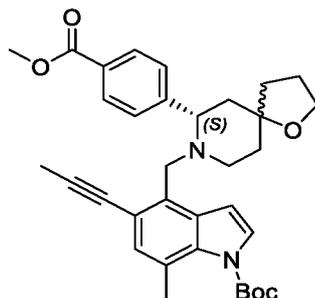
Соединение 20 представляет собой один из изомеров со структурой 20-А или 20-В.

Пример 21

4-((7S)-8-((7-Метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение 21)



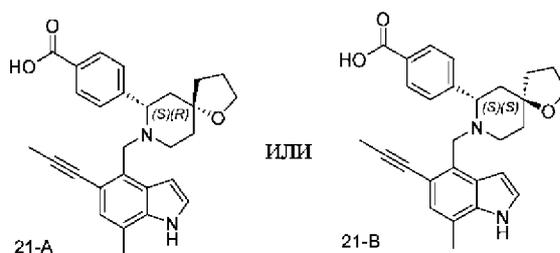
Стадия 1. трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (21a)



[312] трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (19b) (100 мг, 0,15 ммоль) и 5 мл ультрасухого DMF добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (12 мг, 0,015 ммоль), CuI (6 мг, 0,032 ммоль), карбонат цезия в виде твердого вещества (150 мг, 0,46 ммоль) и 1-(триметилсилил)пропин (50 мг, 0,45 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере азота в течение 7 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 80 мл этилацетата и 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, проводили разделение жидкости, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, органические фазы объединяли и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (21a) (80 мг, выход: 96%).

LCMS, масса/заряд = 557,3 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((7S)-8-((7-Метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (соединение 21)



[313] Вышеуказанный трет-бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (21a)

(80 мг, 0,14 ммоль) растворяли в 6 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (97 мг, 0,7 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, в реакционную жидкость добавляли 2 мл воды и моногидрат гидроксида лития (59 мг, 1,4 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 15% до 45% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((7S)-8-((7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойной кислоты (соединение 21) (40 мг).

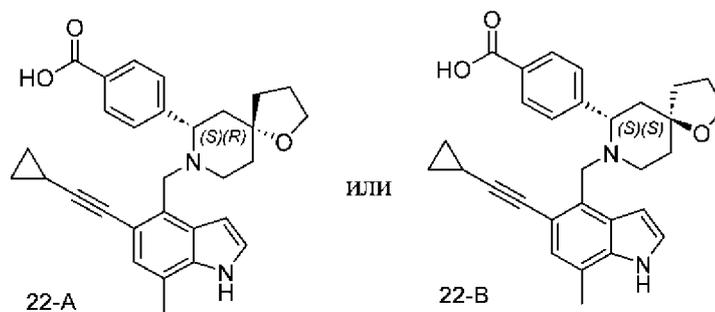
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,20 – 8,07 (m, 2H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,29 (br.s, 1H), 4,67 – 4,10 (m, 3H), 4,00 – 3,80 (m, 2H), 3,40 – 3,27 (m, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 – 2,12 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 4H), 1,87 – 1,70 (m, 3H).

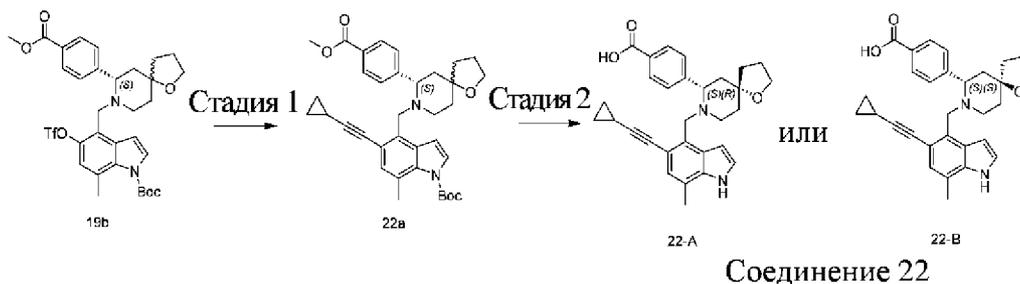
LCMS, масса/заряд = 443,3 [M+1]⁺.

Соединение 21 представляет собой один из изомеров со структурой 21-A или 21-B.

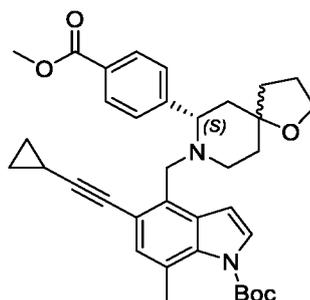
Пример 22

4-((7S)-8-((5-(Циклопропилэтинил)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-7-ил)бензойная кислота (**соединение 22**)





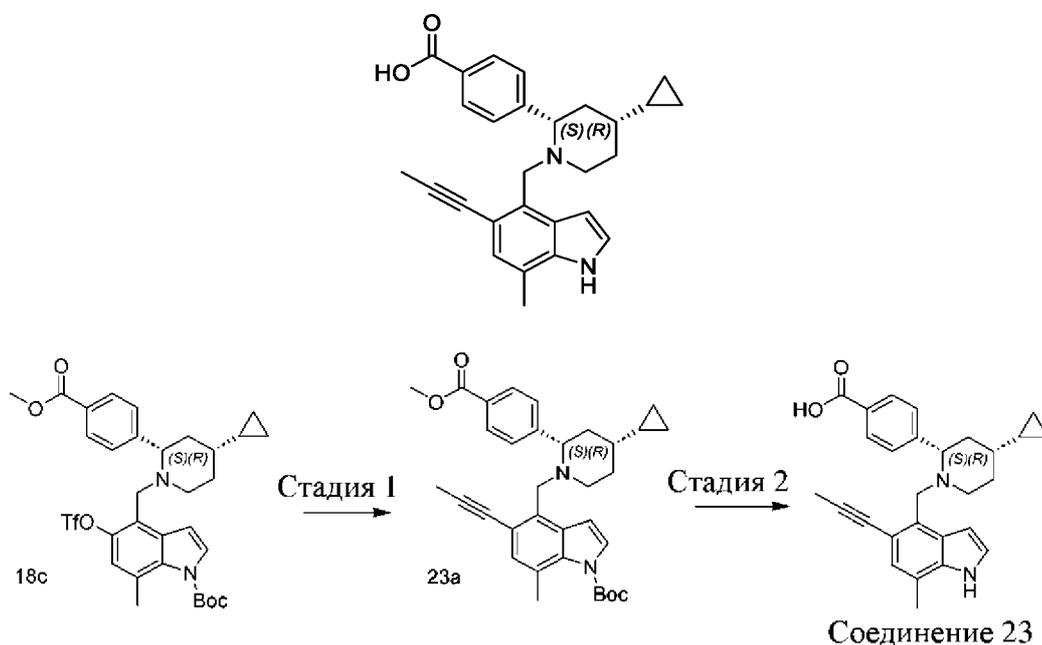
Стадия 1. трет-Бутил-5-(циклопропилэтинил)-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (22a)



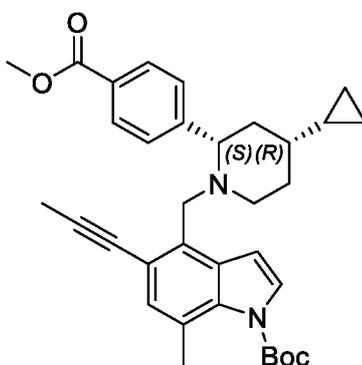
[314] трет-Бутил-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (19b) (150 мг, 0,225 ммоль) и 5 мл ультрасухого DMF добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (18 мг, 0,0225 ммоль), CuI (8,4 мг, 0,044 ммоль), карбонат цезия в виде твердого вещества (220 мг, 0,68 ммоль) и этинилциклопропан (44 мг, 0,67 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере азота в течение 7 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 80 мл этилацетата и 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, проводили разделение жидкости, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, органические фазы объединяли и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-5-(циклопропилэтинил)-4-(((7S)-7-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (22a) (120 мг, выход: 92%).

LCMS, масса/заряд = 583,3 [M+1]⁺.

4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 23**)



Стадия 1. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (23a)

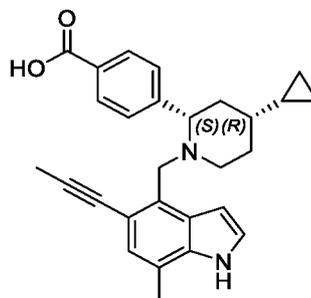


[316] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (18c) (150 мг, 0,23 ммоль) и 5 мл ультрасухого DMF добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (19 мг, 0,024 ммоль), CuI (9 мг, 0,047 ммоль), карбонат цезия в виде твердого вещества (220 мг, 0,68 ммоль) и 1-(триметилсилил)пропин (77 мг, 0,69 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере азота в течение 6 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 80 мл

дихлорметана и 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, проводили разделение жидкости, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана, органические фазы объединяли, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (23a) (100 мг, выход: 80%).

LCMS, масса/заряд = 541,4 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 23)



[317] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (23a) (100 мг, 0,185 ммоль) растворяли в 6 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (120 мг, 0,87 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, в реакционную жидкость добавляли 2 мл воды и моногидрат гидроксида лития (76 мг, 1,81 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 25% до 55% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-

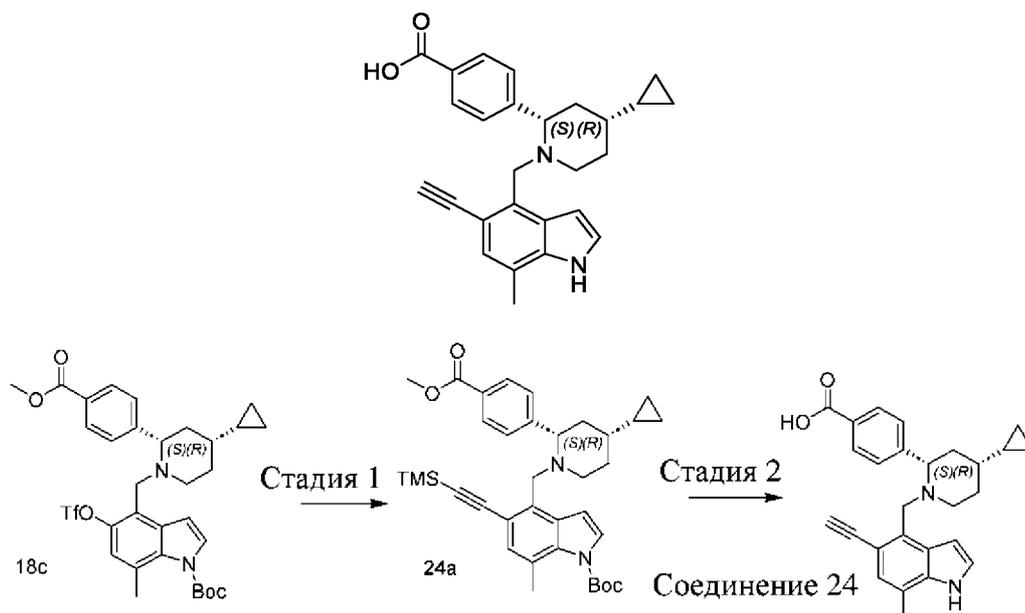
((2S,4R)-4-циклопропил-1-((7-метил-5-(проп-1-ин-1-ил)-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 23) (35 мг, выход: 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,20 – 8,07 (m, 2H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,27 (br.s, 1H), 4,45 – 4,03 (m, 3H), 3,45 – 3,31 (m, 1H), 3,14 – 2,90 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,17 – 1,80 (m, 6H), 1,77 – 1,50 (m, 1H), 1,15 – 0,95 (m, 1H), 0,70 – 0,52 (m, 1H), 0,52 – 0,35 (m, 2H), 0,25 – 0,06 (m, 2H).

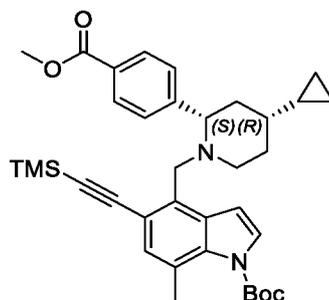
LCMS, масса/заряд = 427,3 [M+1]⁺.

Пример 24

4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((5-этинил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 24) в виде трифторацетата



Стадия 1. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-1-карбоксилат (24a)

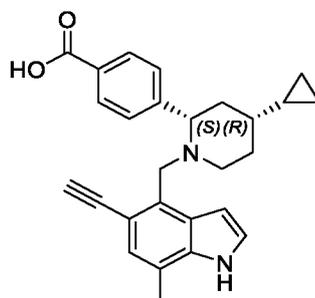


[318] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (18с) (150 мг, 0,23 ммоль) и 5 мл ультрасухого DMF добавляли в герметично закрытую

пробирку и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (19 мг, 0,024 ммоль), CuI (9 мг, 0,047 ммоль), карбонат цезия в виде твердого вещества (220 мг, 0,68 ммоль) и триметилэтинил диоксида кремния (68 мг, 0,69 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере азота в течение 6 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 80 мл дихлорметана и 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, проводили разделение жидкости, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана, органические фазы объединяли, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-1-карбоксилата (24a) (70 мг, выход: 51%).

LCMS, масса/заряд = 599,5 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((5-этинил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 24) в виде трифторацетата



[319] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-1-карбоксилат (24a) (70 мг, 0,117 ммоль) растворяли в 6 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (83 мг, 0,6 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, в реакционную жидкость дополнительно добавляли 2 мл воды и моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,19 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель

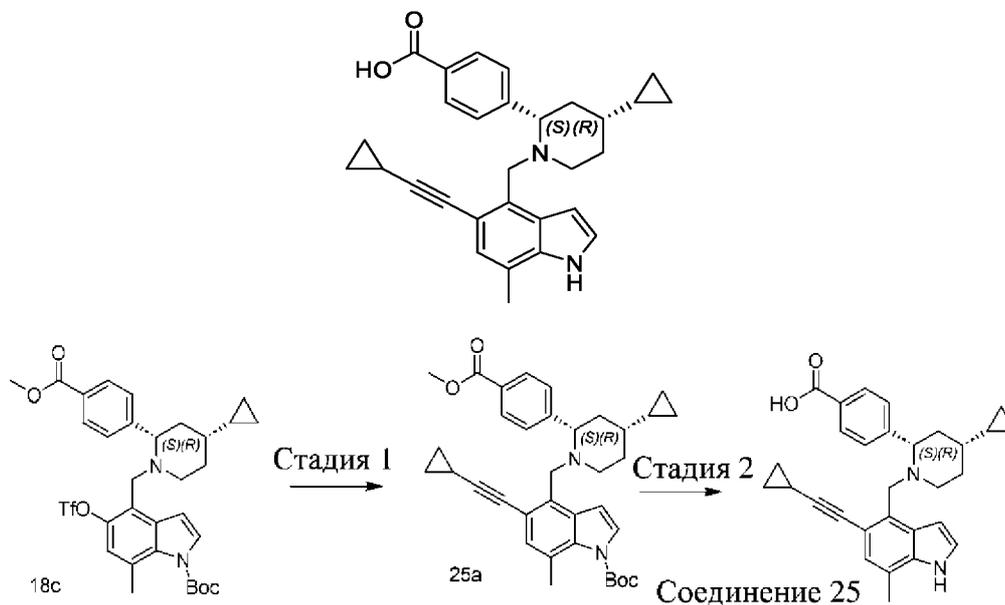
препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 10% до 40% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S,4R)-4-циклопропил-1-((5-этинил-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 24) в виде трифторацетата (46 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 6,87 – 6,83 (m, 1H), 6,55 – 6,50 (m, 1H), 5,97 – 5,87 (m, 1H), 5,85 – 5,68 (m, 2H), 5,15 – 5,04 (m, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 2,90 – 2,70 (m, 1H), 2,40 – 2,10 (m, 6H), 1,44 – 1,26 (m, 1H), 0,95 – 0,78 (m, 1H), 0,67 – 0,50 (m, 2H), 0,40 – 0,20 (m, 2H).

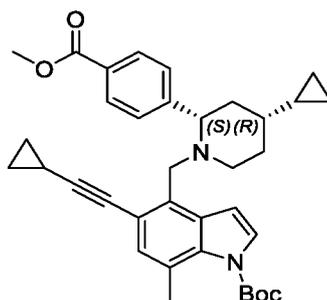
LCMS, масса/заряд = 413,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 25

4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((5-(циклопропилэтинил)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 25**)



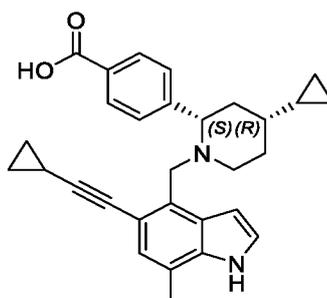
Стадия 1. трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(циклопропилэтинил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (25a)



[320] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-индол-1-карбоксилат (18с) (150 мг, 0,23 ммоль) и 5 мл ультрасухого DMF добавляли в герметично закрытую пробирку и добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (19 мг, 0,024 ммоль), CuI (9 мг, 0,047 ммоль), карбонат цезия в виде твердого вещества (220 мг, 0,68 ммоль) и этинилциклопропан (45 мг, 0,69 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в атмосфере азота в течение 6 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 80 мл дихлорметана и 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, проводили разделение жидкости, водную фазу дважды экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана, органические фазы объединяли, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 15 : 1) с получением трет-бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(циклопропилэтинил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (25a) (100 мг, выход: 77%).

LCMS, масса/заряд = 567,5 [M+1]⁺.

Стадия 2. 4-((2S,4R)-4-Циклопропил-1-((5-(циклопропилэтинил)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 25)



[321] трет-Бутил-4-(((2S,4R)-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(циклопропилэтинил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (25a) (100 мг,

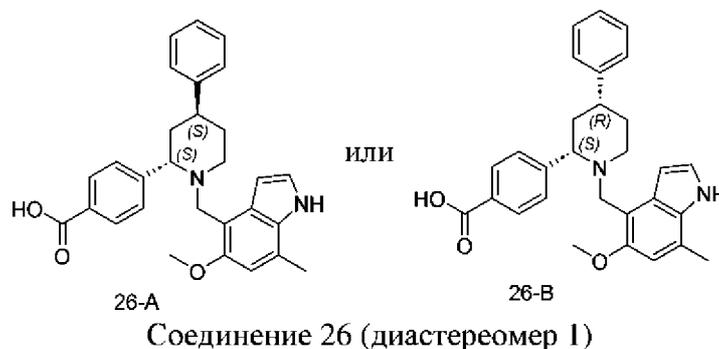
0,177 ммоль) растворяли в 6 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (120 мг, 0,868 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 5 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, в реакционную жидкость дополнительно добавляли 2 мл воды и моногидрат гидроксида лития (76 мг, 1,81 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 25% до 55% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S,4R)-4-циклопропил-1-((5-(циклопропилэтинил)-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 25) (61 мг, выход: 76%).

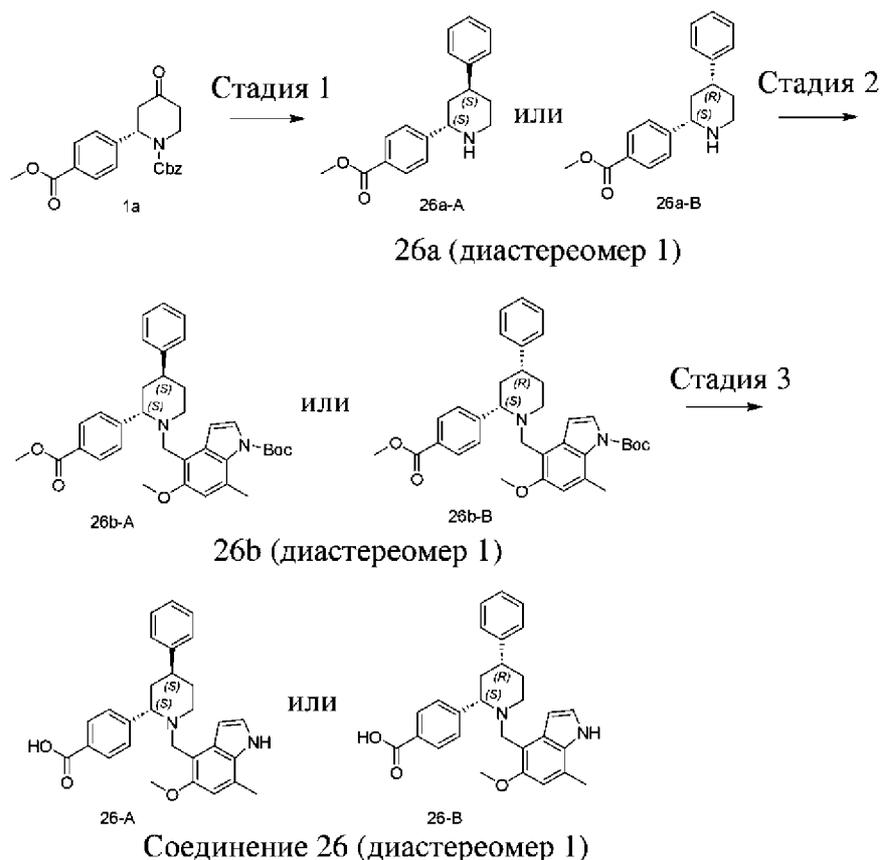
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,20 – 8,09 (m, 2H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,19 (br.s, 1H), 4,45 – 4,00 (m, 3H), 3,47 – 3,32 (m, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 – 1,82 (m, 3H), 1,79 – 1,42 (m, 2H), 1,13 – 0,85 (m, 3H), 0,84 – 0,53 (m, 3H), 0,50 – 0,36 (m, 2H), 0,24 – 0,10 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 453,3 [M+1]⁺.

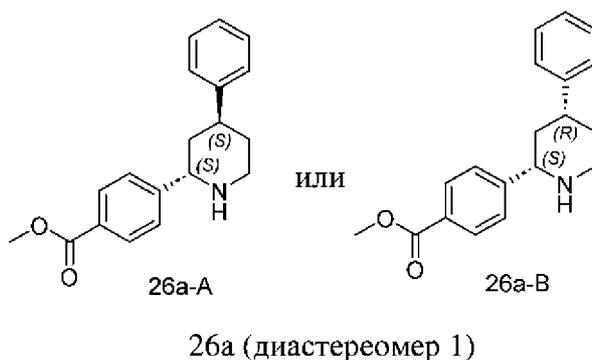
Пример 26

4-((2S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 26 (диастереомер 1)]





Стадия 1. Метил-4-((2S)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензоат [26a (диастереомер 1)] в виде малеата

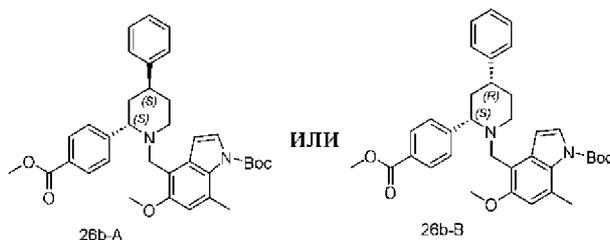


[322] Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 5,44 ммоль) (1a) (см. способ синтеза в WO 2020016749) добавляли в 50 мл ультрасухого THF, смесь охлаждали до -70°C в защитной атмосфере азота, медленно по каплям добавляли раствор 2 моль/л диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (3,5 мл, 2,0 моль/л), и дополнительно перемешивали при -70°C в течение 60 мин, и добавляли N-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (2,33 г, 6,53 ммоль), и дополнительно перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. В реакционную систему добавляли 50 мл

этилацетата, смесь промывали с помощью 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного продукта 1 (2,1 г). Неочищенный продукт 1 (1,2 г) растворяли в 10 мл DME и 10 мл воды, затем последовательно добавляли фенилбороновую кислоту (0,50 г, 4,1 ммоль), карбонат натрия в виде твердого вещества (0,64 г, 6,04 ммоль) и тетракистрифенилфосфинпалладий (0,35 г, 0,30 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 6 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного продукта 2 (0,35 г). Неочищенный продукт 2 (350 мг) растворяли в 5 мл метанола, добавляли 0,1 г 10% палладия на углероде, три раза проводили замену атмосферы водородом, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную систему подвергали фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-((2S)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензоата [26a (диастереомер 1)] (0,133 г). Метил-4-((2S)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензоат [26a (диастереомер 1)] (133 мг, 0,45 ммоль) растворяли в 5 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (52 мг, 0,45 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензоата [26a (диастереомер 1)] в виде малеата (208 мг).

Соединение 26a (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 26a-A или 26a-B.

Стадия 2. трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [26b (диастереомер 1)]



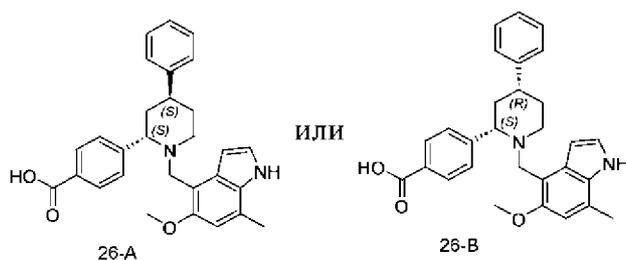
26b (диастереомер 1)

[323] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензоат [26a (диастереомер 1)] в виде малеата (208 мг) растворяли в 10 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (0,16 г, 0,55 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2015009616) и добавляли 16 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом, смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 19 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл воды, pH регулировали до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстракцию проводили с помощью 50 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 20 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [26b (диастереомер 1)] (141 мг, выход: 45%).

LCMS, масса/заряд = 569,2 [M+1]⁺.

Соединение 26b (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 26b-A или 26b-B.

Стадия 3. 4-((2S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 26 (диастереомер 1)]



Соединение 26 (диастереомер 1)

[324] трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-фенилпиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [26b (диастереомер 1)] (0,141 г, 0,248 ммоль)

растворяли в 8 мл метанола, добавляли моногидрат гидроксида лития (100 мг, 2,38 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2 мл воды, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, рН регулировали до 7 с помощью водного раствора 2 моль/л хлористоводородной кислоты, смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 8% до 38% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-фенилпиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 26 (диастереомер 1)] (46 мг, выход: 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,25 – 8,09 (m, 2H), 7,78 – 7,60 (m, 2H), 7,40 – 7,11 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,65 – 4,30 (m, 2H), 4,19 – 4,00 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 3,45 – 3,32 (m, 1H), 3,22 – 3,04 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,44 – 1,95 (m, 4H).

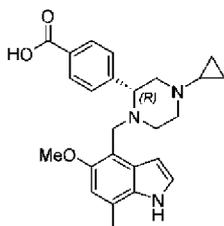
LCMS, масса/заряд = 455,2 [M+1]⁺.

Соединение 26 (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 26-А или 26-В.

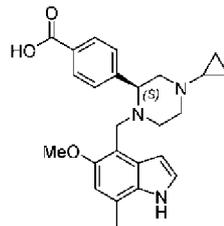
Пример 27

(R)-4-(4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 27-А**).

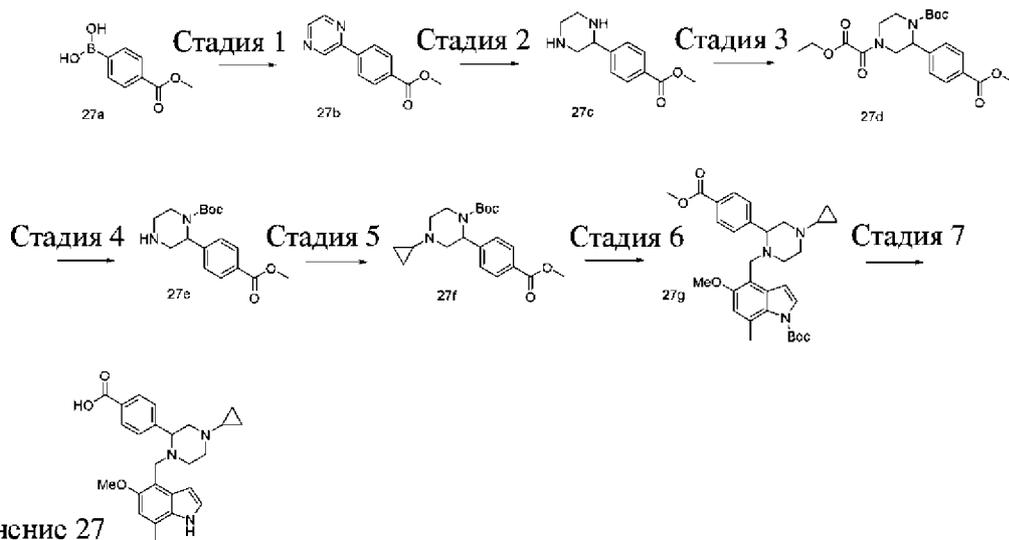
(S)-4-(4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 27-В**).



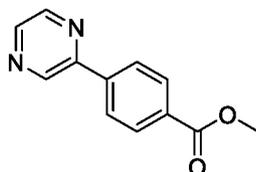
Соединение 27-А



Соединение 27-В



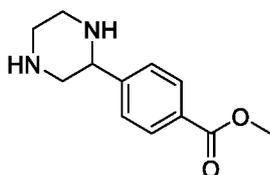
Стадия 1. Метил-4-(пиразин-2-ил)бензоат (27b)



[325] 2-Хлорпиразин (10,0 г, 87,3 ммоль) растворяли в 50 мл 1,4-диоксана и 10 мл воды и последовательно добавляли (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (27a) (17,28 г, 96,02 ммоль), безводный фосфат калия (24,13 г, 113,68 ммоль) и комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4) (7,13 г, 8,80 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 100°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3 : 1) с получением метил-4-(пиразин-2-ил)бензоата (27b) (5,1 г, выход: 27%).

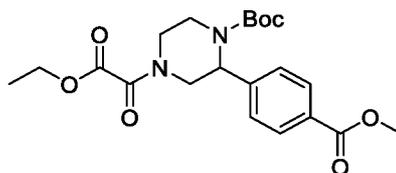
LCMS, масса/заряд = 215,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Метил-4-(пиперазин-2-ил)бензоат (27c)



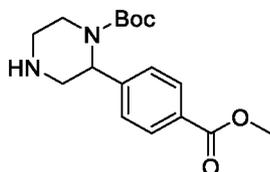
[326] Метил-4-(пиразин-2-ил)бензоат (27b) (2,0 г, 9,34 ммоль) растворяли в 20 мл уксусной кислоты, добавляли ацетат палладия (0,42 г, 1,87 ммоль), три раза проводили замену атмосферы водородом и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную систему подвергали фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-(пиперазин-2-ил)бензоата (27с) (2,4 г).

Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (27d)



[327] Вышеуказанный неочищенный метил-4-(пиперазин-2-ил)бензоат (27с) (2,4 г) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана, добавляли бикарбонат натрия в виде твердого вещества (2,24 г, 26,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли диэтилоксалат (1,96 г, 13,41 ммоль) и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 19 ч. Затем добавляли Вос-ангидрид (2,53 г, 11,59 ммоль) и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 19 ч. В реакционную жидкость добавляли 30 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата, проводили разделение жидкости, органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (27d) (350 мг).

Стадия 4. трет-Бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (27е)

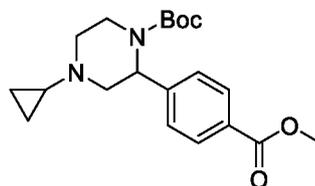


[328] Вышеуказанный неочищенный трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (27d) (350 мг) растворяли в 15 мл метанола, добавляли 5 мл воды, добавляли гидроксид натрия в виде твердого вещества (0,33 г, 8,25 ммоль), и смесь нагревали до 70°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 19 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 5 с помощью водного раствора 1 моль/л хлористоводородной кислоты,

реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, добавляли 5 мл метанола и 5 мл дихлорметана, и медленно добавляли триметилсилилдиазометан (0,47 г, 4,12 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1 : 1) с получением трет-бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (27e) (0,25 г, выход за три стадии из соединения 27b: 8%).

LCMS, масса/заряд = 321,1 [M+1]⁺.

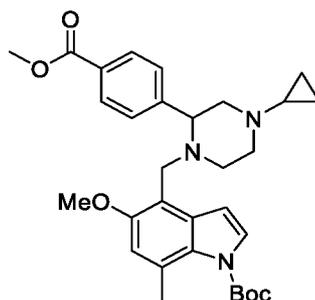
Стадия 5. трет-Бутил-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (27f)



[329] трет-Бутил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (27e) (130 мг, 0,41 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и последовательно добавляли уксусную кислоту (0,24 г, 4,0 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (86 мг, 0,49 ммоль) и цианоборгидрид натрия (39 мг, 0,62 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 70°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 9 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, добавляли 30 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 40 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 30 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3 : 1) с получением трет-бутил-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (27f) (0,15 г, выход: > 99%).

LCMS, масса/заряд = 361,1 [M+1]⁺.

Стадия 6. трет-Бутил-4-((4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (27g)

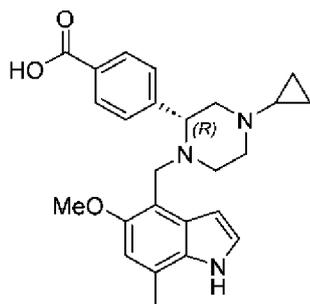


[330] трет-Бутил-4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (27f) (150 мг, 0,42 ммоль) растворяли в 5 мл этилацетата, и добавляли раствор 2 моль/л хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. pH реакционной системы регулировали до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, добавляли 10 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 5 мл DCE. Добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (0,12 г, 0,42 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2015009616) и уксусную кислоту (0,13 г, 2,17 ммоль), обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (260 мг, 1,23 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 19 ч. pH реакционной жидкости регулировали до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, добавляли 30 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 40 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 30 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5 : 1) с получением трет-бутил-4-((4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (27g) (0,075 г, выход: 33%).

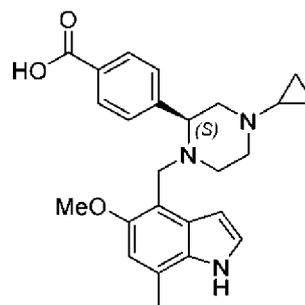
LCMS, масса/заряд = 534,3 [M+1]⁺.

Стадия 7. (R)-4-(4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота (соединение 27-A).

(S)-4-(4-Циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойная кислота (соединение 27-B).



Соединение 27-А



Соединение 27-В

[331] трет-Бутил-4-((4-циклопропил-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (27g) (0,075 г, 0,14 ммоль) растворяли в 4 мл метанола, добавляли моногидрат гидроксида лития (59 мг, 1,41 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1 мл воды, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 8 с помощью водного раствора 2 моль/л хлористоводородной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хиральному разделению (прибор и препаративная колонка: с применением прибора Waters 150 SFC для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: колонка Chiralpak). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: смешанный растворитель сверхкритического диоксида углерода/метанола и ацетонитрила (содержащего 0,1% аммиака). Способ градиентного элюирования: изократическое элюирование 40% смешанным растворителем метанола и ацетонитрила (содержащего 0,1% водного раствора аммиака). После лиофилизации образец подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: наполнитель C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 8% до 38% (время элюирования 15 мин) и лиофилизацию проводили с получением хирального изомера 1

(соединение 27-1) (16 мг, выход: 27%) и хирального изомера 2 (соединение 27-2) (18 мг, выход: 31%) 4-(4-циклопропил-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперазин-2-ил)бензойной кислоты соответственно.

Способ анализа хиральных изомеров соединения 27.

Прибор: SHIMADZU LC-30AD sf, хроматографическая колонка: Chiralcel AD-3, технические характеристики: 50 мм × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO₂, подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина, температура колонки: 35°C, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм, программа элюирования: подвижная фаза А : В = 95: 5-60 : 40.

Время удерживания соединения 27-1: 2,149 мин;

время удерживания соединения 27-2: 2,556 мин.

Спектр ядерного магнитного резонанса соединения 27-1:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,06 – 7,96 (m, 2H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,20 -7,12 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,29 – 6,22 (m, 1H), 4,10 – 3,85 (m, 2H), 3,78 – 3,60 (m, 4H), 3,15 – 2,73 (m, 4H), 2,72 – 2,45 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 0,48 – 0,30 (m, 4H).

LCMS, масса/заряд = 420,2 [M+1]⁺.

Спектр ядерного магнитного резонанса соединения 27-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,06 – 7,96 (m, 2H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,20 -7,13 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,29 – 6,22 (m, 1H), 4,13 – 3,87 (m, 2H), 3,80 – 3,60 (m, 4H), 3,15 – 2,74 (m, 4H), 2,72 – 2,45 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 0,48 – 0,30 (m, 4H).

LCMS, масса/заряд = 420,2 [M+1]⁺.

Соединение 27-1 и соединение 27-2 представляют собой один из хиральных изомеров соединения 27-А и соединения 27-В соответственно.

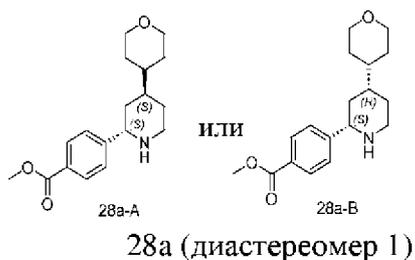
Пример 28

4-((2S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 28 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата





Стадия 1. Метил-4-((2S)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензоат [28a (диастереомер 1)] в виде малеата

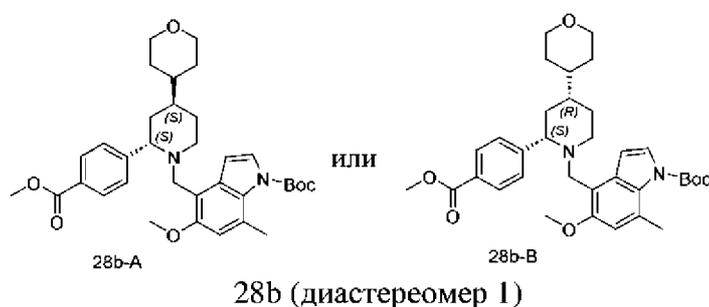


[332] Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 5,44 ммоль) (1a) (см. способ синтеза в WO 2020016749) добавляли в 50 мл ультрасухого THF, смесь охлаждали до -70°C в защитной атмосфере азота, медленно по каплям добавляли раствор 2 моль/л диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (3,5 мл, 2,0 моль/л), и дополнительно перемешивали при -70°C в течение 60 мин, и добавляли N-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (2,33 г, 6,53 ммоль), и дополнительно перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. В реакционную систему добавляли 50 мл этилацетата, смесь промывали с помощью 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного продукта 1 (2,1 г). Неочищенный продукт 1 (1,0 г) растворяли в 8 мл DME и 8 мл воды, затем последовательно добавляли 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан (0,50 г, 2,38 ммоль), карбонат натрия в виде твердого вещества (0,64 г, 6,04 ммоль) и тетракистрифенилфосфинпалладий (0,23 г,

0,20 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 6 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного продукта 2 (0,81 г). Неочищенный продукт 2 (810 мг) растворяли в 15 мл метанола, добавляли 0,3 г 10% палладия на углеводе, три раза проводили замену атмосферы водородом, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную систему подвергали фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-((2S)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензоата [28a (диастереомер 1)] (0,51 г). Метил-4-((2S)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензоат [28a (диастереомер 1)] (150 мг, 0,49 ммоль) растворяли в 3 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (57 мг, 0,49 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензоата [28a (диастереомер 1)] в виде малеата (220 мг).

Соединение 28a (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 28a-A или 28a-B.

Стадия 2. трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [28b (диастереомер 1)]



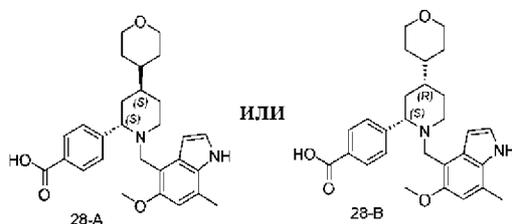
[333] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензоат [28a (диастереомер 1)] в виде малеата (220 мг) растворяли в 5 мл этанола, добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (0,11 г, 0,38 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2015009616) и добавляли 85 мг

Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом, смесь нагревали до 80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 19 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл воды, рН регулировали до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстракцию проводили с помощью 50 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 20 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [28b (диастереомер 1)] (110 мг, выход: 50%).

LCMS, масса/заряд = 577,3 [M+1]⁺.

Соединение 28b (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 28b-A или 28b-B.

Стадия 3. 4-((2S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота [соединение 28 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата



Соединение 28 (диастереомер 1)

[334] трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [28b (диастереомер 1)] (0,11 г, 0,19 ммоль) растворяли в 5 мл метанола, добавляли моногидрат гидроксида лития (80 мг, 1,91 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл воды, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, рН регулировали до 7 с помощью водного раствора 2 моль/л хлористоводородной кислоты, смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель

препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 10% до 40% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S)-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты [соединение 28 (диастереомер 1)] в виде трифторацетата (36 мг).

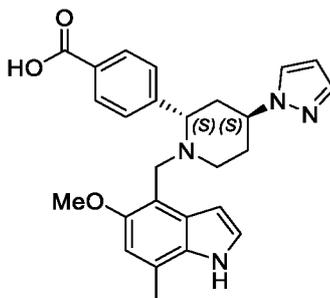
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,30 – 8,15 (m, 2H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 6,80 – 6,70 (m, 1H), 6,38 – 6,30 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 – 3,54 (m, 1H), 3,42 – 3,26 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 1H), 1,91 – 1,20 (m, 8H).

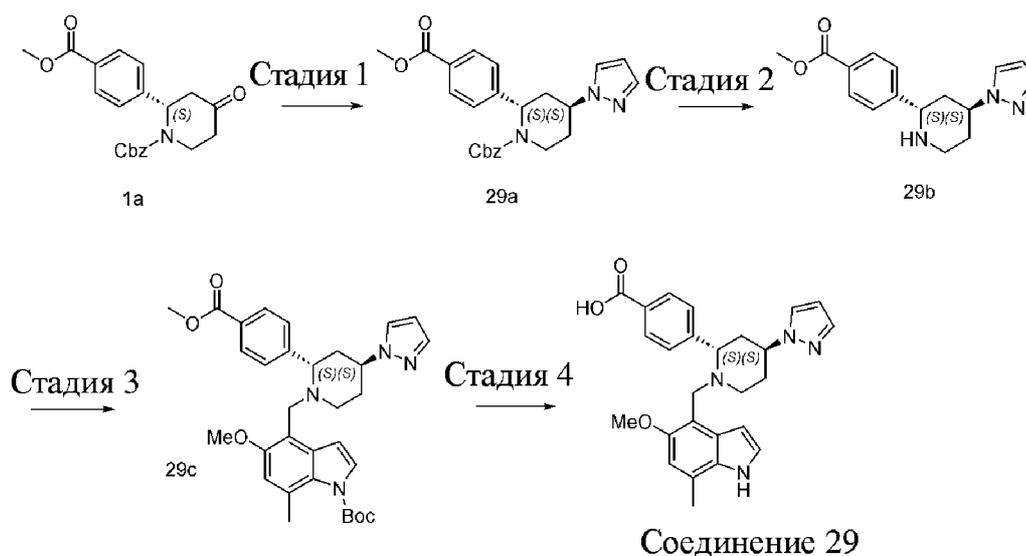
LCMS, масса/заряд = 463,2 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 28 (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 28-А или 28-В.

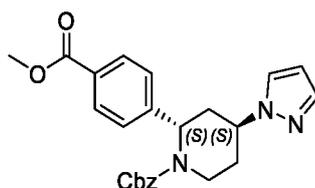
Пример 29

4-((2S,4S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (**соединение 29**) в виде трифторацетата





Стадия 1. Бензил-(2S,4S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (29а)

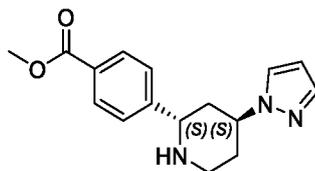


[335] Бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1а) (3,03 г, 8,25 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2020016749) растворяли в 30 мл метанола, смесь охлаждали до 0°С, добавляли боргидрид натрия (0,60 г, 15,86 ммоль) при данной температуре, и температуру смеси возвращали до комнатной температуры, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. В реакционную систему добавляли 60 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 150 мл этилацетата, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл дихлорметана, смесь охлаждали до 0°С, и последовательно добавляли триэтиламин (2,49 г, 24,61 ммоль) и метилсульфонилхлорид (1,23 г, 10,74 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 12 ч. В реакционную жидкость добавляли 60 мл воды, смесь экстрагировали с помощью 150 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением неочищенного продукта (2,76 г). Вышеуказанный неочищенный продукт (2,4 г) растворяли в 5 мл ацетонитрила, добавляли карбонат цезия в виде твердого вещества (5,24 г, 16,08 ммоль) и пиразол (0,73 г, 10,72 ммоль), и смесь

нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением бензил-(2S,4S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (29a) (1,9 г, выход: 42%).

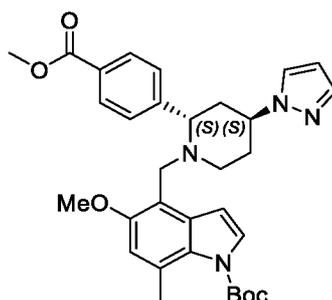
LCMS, масса/заряд = 420,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Метил-4-((2S,4S)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоат (29b)



[336] Бензил-(2S,4S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (29a) (1,9 г, 4,53 ммоль) растворяли в 20 мл метанола, добавляли 0,1 г 10% палладия на углеводе, три раза проводили замену атмосферы водородом и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную систему подвергали фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-((2S,4S)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоата (29b) (0,7 г).

Стадия 3. трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S,4S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (29c)

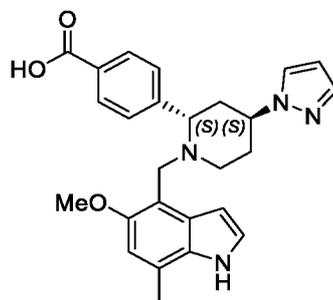


[337] Вышеуказанный неочищенный метил-4-((2S,4S)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензоат (29b) (0,7 г) растворяли в 20 мл N,N-диметилацетамида и добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (1,06 г, 3,66 ммоль) (см. способ синтеза в WO 2015009616), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,56 г, 7,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. В реакционную жидкость добавляли 5 мл воды, pH регулировали до 9 насыщенным водным раствором бикарбоната

натрия, экстракцию проводили с помощью 10 мл этилацетата, органическую фазу промывали с помощью 5 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10 : 1) с получением трет-бутил-5-метокси-4-(((2S,4S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата (29с) (0,45 г, выход за две стадии, исходя из соединения 29а: 18%).

LCMS, масса/заряд = 559,2 [M+1]⁺.

Стадия 4. 4-((2S,4S)-1-((5-Метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойная кислота (соединение 29) в виде трифторацетата



[338] трет-Бутил-5-метокси-4-(((2S,4S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (29с) (0,45 г, 0,81 ммоль) растворяли в 8 мл метанола, добавляли моногидрат гидроксида лития (0,34 г, 8,1 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли 3 мл воды, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 7 с помощью водного раствора 2 моль/л хлористоводородной кислоты, смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле и воде и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 18% до 48% (время элюирования 10 мин) и лиофилизацию проводили с получением 4-((2S,4S)-1-((5-метокси-

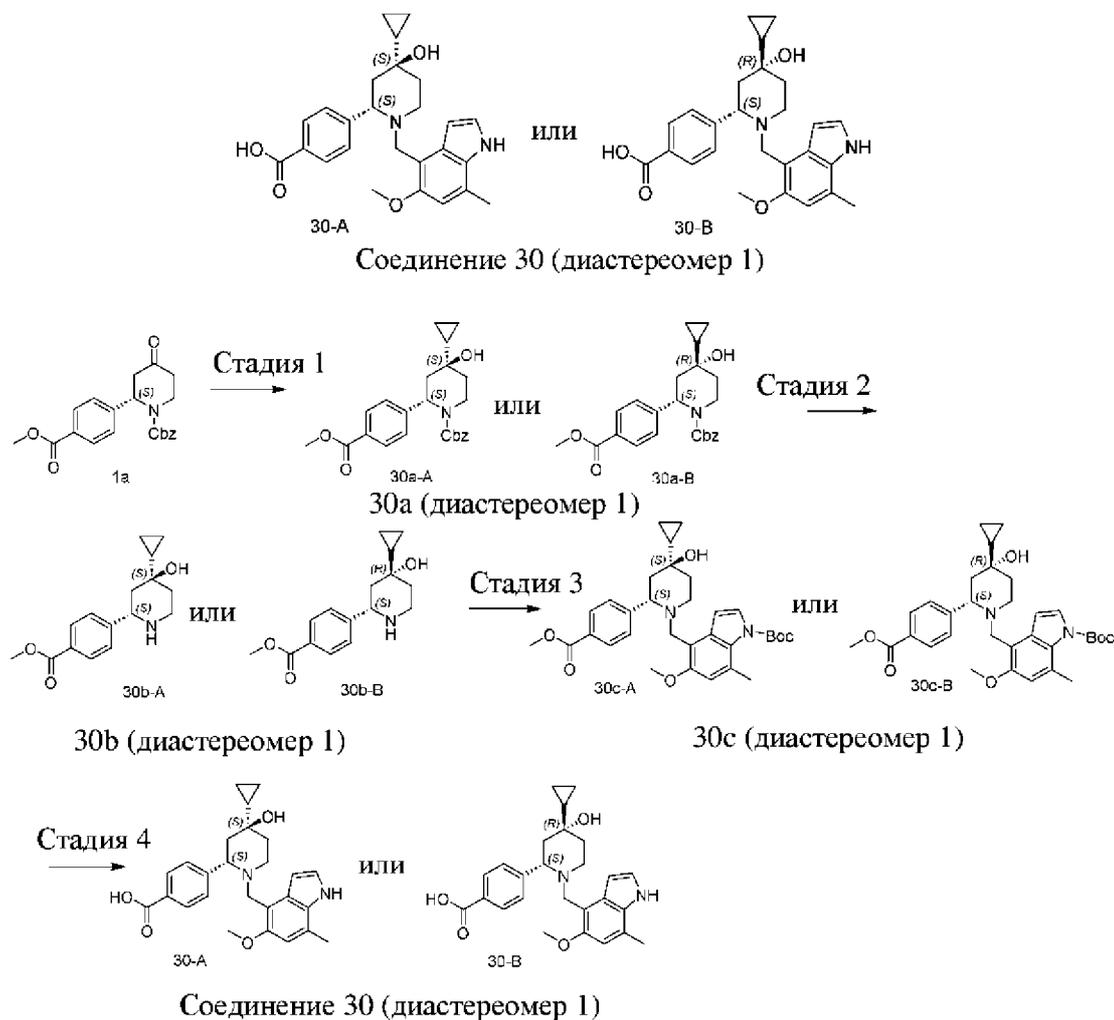
7-метил-1H-индол-4-ил)метил)-4-(1H-пиперазол-1-ил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (соединение 29) в виде трифторацетата (0,25 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28 – 8,18 (m, 2H), 7,85 – 7,64 (m, 4H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,48 – 6,40 (m, 1H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 5,20 – 5,07 (m, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,44 – 4,22 (m, 2H), 3,90 – 3,66 (m, 4H), 3,62 – 3,45 (m, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 2H), 2,57 – 2,37 (m, 5H).

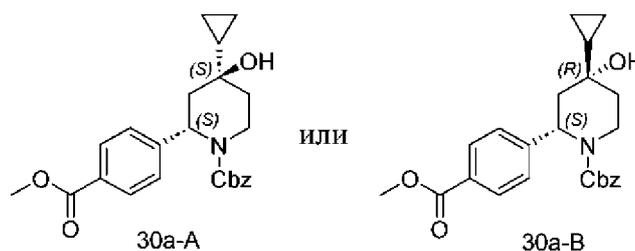
LCMS, масса/заряд = 445,3 [M+1]⁺.

Пример 30

4-[(2S)-4-Циклопропил-4-гидрокси-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]пиперидин-2-ил]бензойная кислота [соединение 30 (диастереомер 1)]



Стадия 1. Бензил-(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [30a (диастереомер 1)]



30a (диастереомер 1)

[339] Раствор 1 моль/л бромиды циклопропилмагния в тетрагидрофуране (81,6 мл, 81,6 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу объемом 250 мл, смесь охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота, и бензил-(S)-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (15,0 г, 40,8 ммоль) (1a) (см. способ синтеза в WO 2020016749) растворяли в 100 мл сухого тетрагидрофурана и медленно по каплям добавляли в вышеуказанный раствор бромиды циклопропилмагния в тетрагидрофуране, перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 мин, и затем смесь нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч. Реакционную систему охлаждали до 0°C, медленно по каплям добавляли 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, добавляли 200 мл этилацетата, проводили разделение жидкости и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 5 : 95-40 : 60) с получением бензил-(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата [30a (диастереомер 1)] (1,15 г, выход: 7%) и его диастереомера, бензил-(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата [30a (диастереомер 2)] (2,45 г, выход: 15%).

Спектр ядерного магнитного резонанса 30a (диастереомера 1):

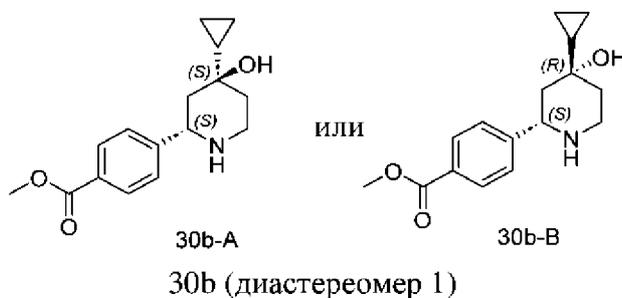
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 – 7,90 (m, 2H), 7,42 – 7,06 (m, 7H), 5,40 – 5,28 (m, 1H), 5,16 – 5,00 (m, 2H), 4,30 – 4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40 – 3,22 (m, 1H), 2,20 – 1,98 (m, 2H), 1,80 – 1,62 (m, 2H), 0,75 – 0,56 (m, 1H), 0,45 – 0,10 (m, 4H).

Спектр ядерного магнитного резонанса диастереомера [30a (диастереомер 2)] 30a (диастереомер 1):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 – 7,90 (m, 2H), 7,42 – 7,15 (m, 7H), 5,60 – 5,45 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,30 – 4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,42 – 3,26 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,68 – 1,42 (m, 2H), 0,95 – 0,75 (m, 1H), 0,43 – 0,23 (m, 4H).

Соединение 30a (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 30a-A или 30a-B.

Стадия 2. Метил-4-[(2S)-4-циклопропил-4-гидроксипиперидин-2-ил]бензоат [30b (диастереомер 1)]

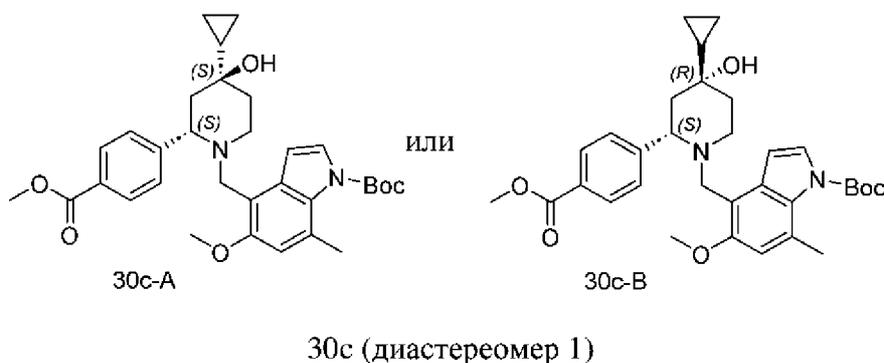


[340] Бензил-(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [30a (диастереомер 1)] (0,370 г, 0,903 ммоль) растворяли в 5 мл метанола, добавляли 100 мг 10% палладия на углеводе, три раза проводили замену атмосферы водородом и обеспечивали реагирование смеси в атмосфере водорода из баллона в течение 10 мин. Реакционную жидкость фильтровали через подушку диатомовой земли и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-[(2S)-4-циклопропил-4-гидроксипиперидин-2-ил]бензоата [30b (диастереомер 1)] (0,24 г).

LCMS, масса/заряд = 276,1 [M+1]⁺.

Соединение 30b (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 30b-A или 30b-B.

Стадия 3. трет-Бутил-4-{[(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил]метил}-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [30c (диастереомер 1)]

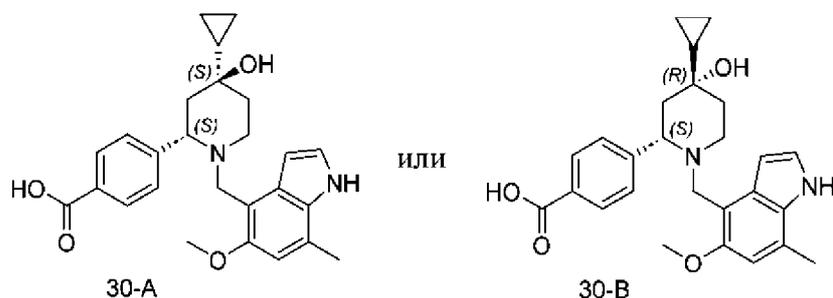


[341] Вышеуказанный неочищенный метил-4-[(2S)-4-циклопропил-4-гидроксипиперидин-2-ил]бензоат [30b (диастереомер 1)] (0,26 г) растворяли в 2 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (0,11 г, 0,95 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (см. способ синтеза в WO 2015009616) (0,290 г, 1,00 ммоль), добавляли 33 мг Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом, и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 20 мл дихлорметана и промывали с помощью 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и проводили разделение жидкости. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1 : 0-7 : 3) с получением трет-бутил-4-{[(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил]метил}-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилата [30c (диастереомер 1)] (0,09 г, выход: 16%).

LCMS, масса/заряд = 549,3 [M+1]⁺.

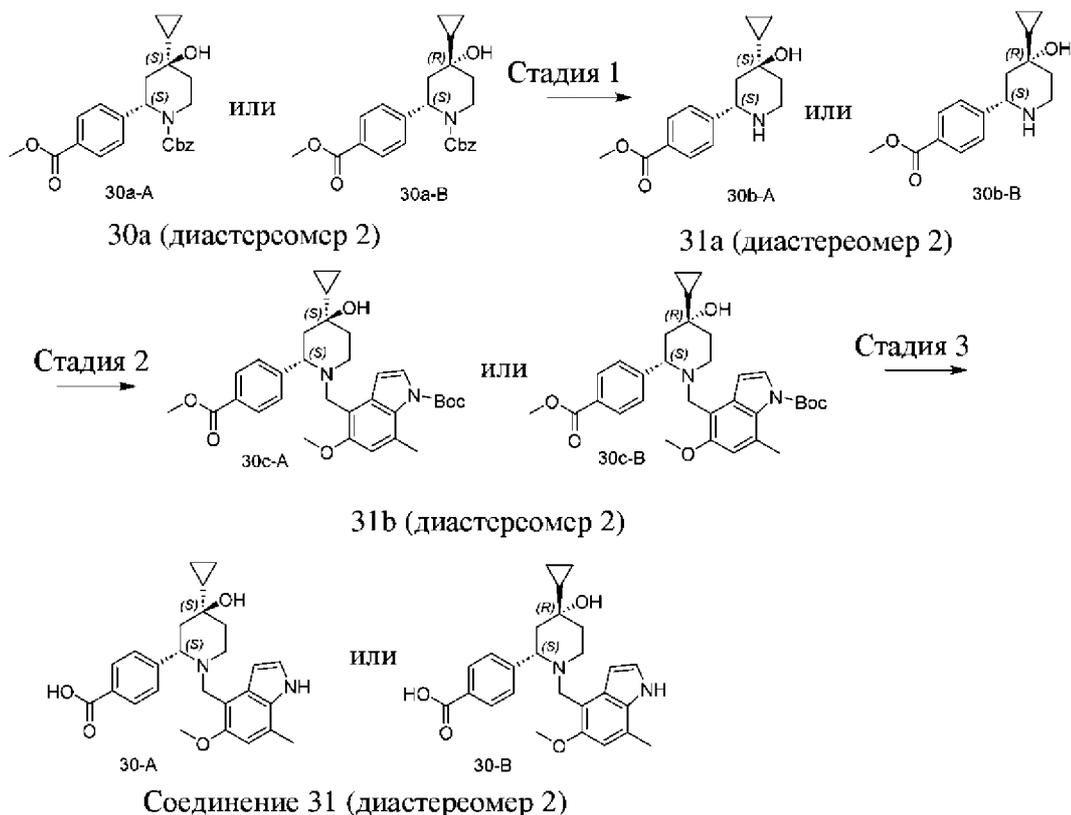
Соединение 30c (диастереомер 1) представляет собой один из изомеров со структурой 30c-A или 30c-B.

Стадия 4. 4-[(2S)-4-Циклопропил-4-гидрокси-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]пиперидин-2-ил]бензойная кислота [соединение 30 (диастереомер 1)]

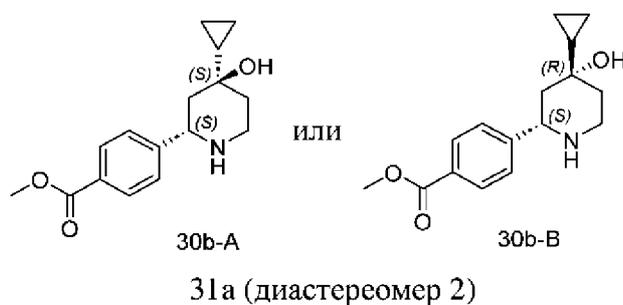


Соединение 30 (диастереомер 1)

[342] трет-Бутил-4-{[(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил]метил}-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [30c (диастереомер 1)] (82 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 5 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (100 мг, 0,724 ммоль), и смесь

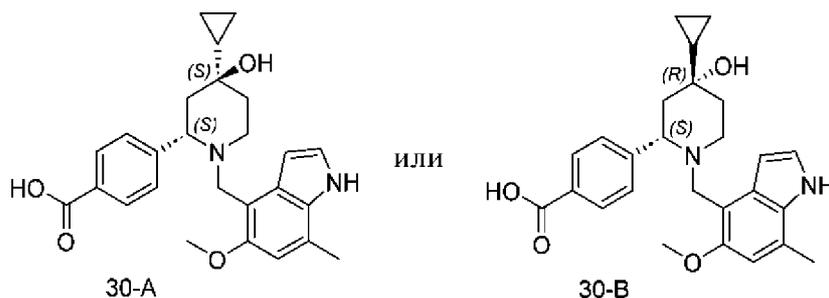


Стадия 1. Метил-4-[(2S)-4-циклопропил-4-гидроксипиперидин-2-ил]бензоат [31a (диастереомер 2)]



[343] Бензил-(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат [30a (диастереомер 2)] (1,40 г, 3,42 ммоль) растворяли в 15 мл метанола, добавляли 400 мг 10% палладия на углеводе, три раза проводили замену атмосферы водородом и обеспечивали реагирование смеси в атмосфере водорода из баллона в течение 20 мин. Реакционную систему подвергали фильтрации через подушку диатомовой земли и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-4-[(2S)-4-циклопропил-4-гидроксипиперидин-2-ил]бензоата [31a (диастереомер 2)] (0,94 г).

LCMS, масса/заряд = 276,1 [M+1]⁺.



Соединение 31 (диастереомер 2)

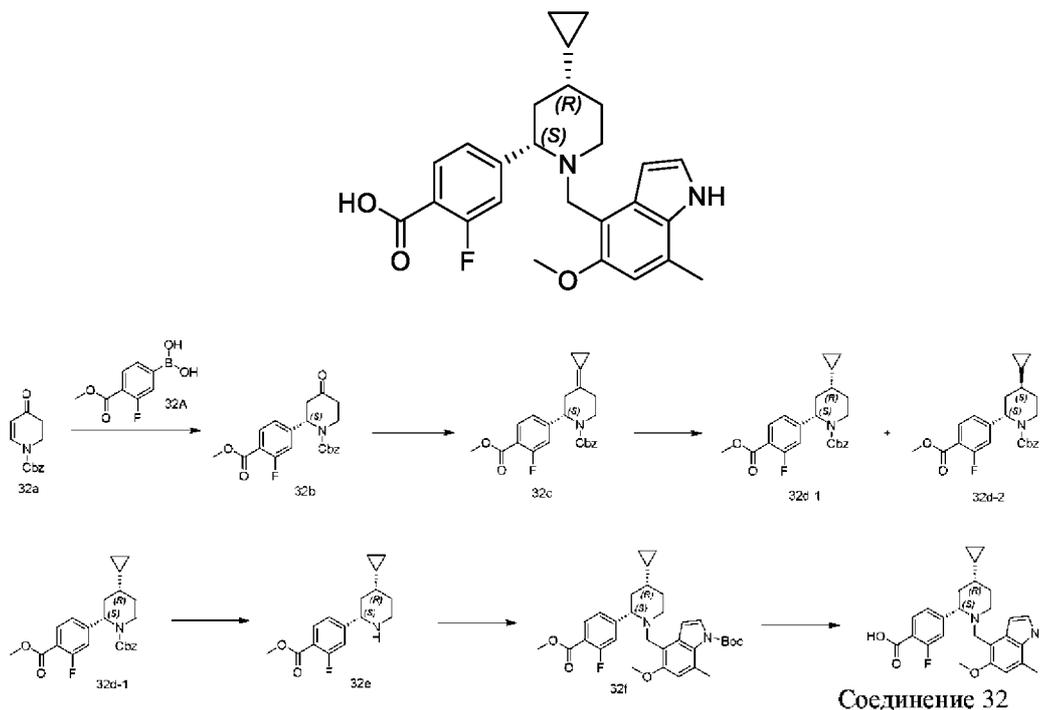
[345] трет-Бутил-4-{[(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил]метил}-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат [31b (диастереомер 2)] (200 мг, 0,36 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли карбонат калия в виде твердого вещества (250 мг, 1,81 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и обеспечивали осуществление реакции в течение 3 часов. Реакционную жидкость охлаждали до 60°C, добавляли 5 мл воды и моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,57 ммоль) и реакцию продолжали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрации, остаток на фильтре промывали с помощью 10 мл метанола, фильтрат объединяли и охлаждали до 0°C, pH фильтрата регулировали до 8 с помощью водного раствора 5 моль/л хлористоводородной кислоты и полученный раствор подвергали препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: с применением прибора SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкофазной хроматографии, модель препаративной колонки: Phenomenex C18). Способ получения: неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле и воде и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 35% (время элюирования 10 мин) с получением 4-[(2S)-4-циклопропил-4-гидрокси-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]пиперидин-2-ил]бензойной кислоты [соединение 31 (диастереомер 2)] (84 мг, выход: 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 – 6,44 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,74 – 2,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 1,80 – 1,32 (m, 5H), 0,48 – 0,16 (m, 4H).

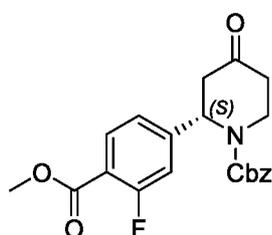
LCMS, масса/заряд = 435,3 [M+1]⁺.

Пример 32

4-[(2S,4R)-4-Циклопропил-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]пиперидин-2-ил]-2-фторбензойная кислота (соединение 32)



Стадия 1. Бензил-(2S)-2-(3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (32b)



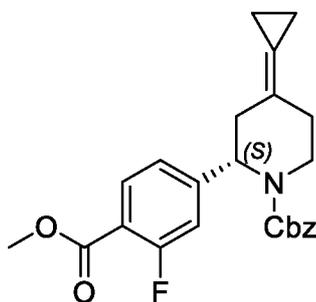
[346] 32a (12,0 г, 51,89 ммоль) растворяли в 80 мл 2-метилбутанола, и последовательно добавляли 10 мл воды, 32A (30,8 г, 155,6 ммоль), TEA (15,8 г, 156,1 ммоль) и (S)-бинафтил(3,5-ксилил)фосфин (CAS: 135139-00-3) (2,67 г, 3,63 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и добавляли ацетилацетонат бис(этилен)родия (CAS: 12082-47-2) (0,54 г, 2,09 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом, и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрации через подушку диатомовой земли, осадок на фильтре промывали с помощью 100 мл этилацетата, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт растворяли в 200 мл этилацетата, смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 3) и затем промывали с помощью 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и

неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир (об./об.) = 1 : 9-1 : 3) с получением 32b (5,0 г, выход: 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (t, 1H), 7,46 – 7,22 (m, 5H), 7,12 – 6,96 (m, 2H), 5,92 – 5,60 (m, 1H), 5,28 – 5,12 (m, 2H), 4,40 – 4,24 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,35 – 3,19 (m, 1H), 2,99 – 2,84 (m, 2H), 2,64 – 2,48 (m, 1H), 2,46 – 2,32 (m, 1H).

LCMS, масса/заряд = 386,4 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2. Бензил-(2S)-4-[циклопропилиден]-2-(3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (32c)

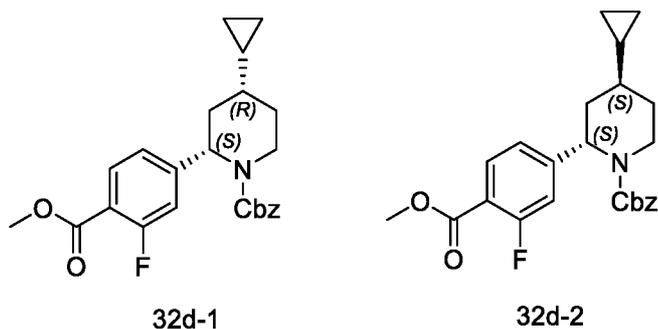


[347] Бромид (3-бромпропил)трифенилфосфония (3,90 г, 8,40 ммоль) суспендировали в 30 мл тетрагидрофурана, смесь охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота, и медленно добавляли трет-бутоксид калия (1,89 г, 16,84 ммоль), перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч, медленно добавляли 32b (2,70 г, 7,01 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до 0°C , медленно по каплям добавляли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды, проводили разделение жидкости, органическую фазу промывали с помощью 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-9 : 1) с получением 32c (0,7 г, выход: 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (t, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 5H), 7,13 – 7,00 (m, 2H), 5,68 – 5,51 (m, 1H), 5,34 – 5,14 (m, 2H), 4,27 – 4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,87 – 2,65 (m, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 1,14 – 0,96 (m, 4H).

LCMS, масса/заряд = 410,1 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3. Бензил-(2S,4R)-4-циклопропил-2-(3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (32d-1) и бензил-(2S,4S)-4-циклопропил-2-(3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (32d-2)



[348] 32с (0,7 г, 1,71 ммоль) растворяли в 10 мл DMF, добавляли бензолсульфонилгидразид (1,47 г, 8,54 ммоль), три раза проводили замену атмосферы азотом и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли 80 мл воды, смесь экстрагировали *n*-гексаном (50 мл × 3), органические фазы объединяли, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-9 : 1) с получением 32d-1 (0,33 г, выход: 47%) и 32d-2 (0,17 г, выход: 24%).

Значение Rf 32d-1: 0,3 (проявляющее вещество : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1 : 9).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (t, 1H), 7,30 – 7,08 (m, 5H), 7,07 – 6,90 (m, 2H), 5,10 – 4,94 (m, 3H), 4,06 – 3,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,35 – 3,22 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,76 (m, 2H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 0,93 – 0,79 (m, 1H), 0,42 – 0,19 (m, 3H), 0,07 – -0,05 (m, 2H).

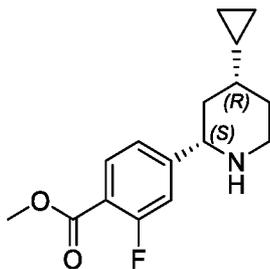
LCMS, масса/заряд = 412,5 [M+1]⁺.

Значение Rf 32d-2: 0,4 (проявляющее вещество : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1 : 9).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (t, 1H), 7,49 – 7,21 (m, 5H), 7,05 – 6,87 (m, 2H), 5,70 – 5,40 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,35 – 4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,83 – 2,65 (m, 1H), 2,50 – 2,30 (m, 1H), 1,85 – 1,55 (m, 2H), 1,45 – 1,22 (m, 1H), 0,70 – 0,33 (m, 4H), 0,12 – -0,06 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 412,5 [M+1]⁺.

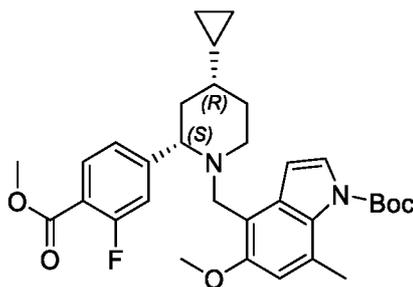
Стадия 4. Метил-4-[(2S,4R)-4-циклопропилпиперидин-2-ил]-2-фторбензоат (32e)



[349] 32d-1 (0,33 г, 0,8 ммоль) растворяли в 5 мл ацетонитрила, смесь охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота, медленно по каплям добавляли TMSI (0,48 г, 2,39 ммоль) и реакцию продолжали при 0°C в течение 10 мин. В реакционную систему медленно по каплям добавляли 1 мл безводного метанола, медленно по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с регулированием pH до 8, смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2), органические фазы объединяли и органическую фазу промывали с помощью 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (сначала элюировали смесью петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 9 : 1 и затем элюировали смесью метанол : дихлорметан (об./об.) = 1 : 20) с получением 32e (0,14 г, выход: 63%).

LCMS, масса/заряд = 278,4 [M+1]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-4-{[(2S,4R)-4-циклопропил-2-(3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил]метил}-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (32f)

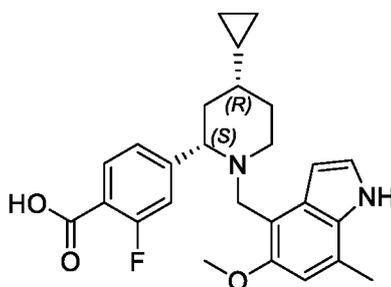


[350] 32e (0,14 г, 0,5 ммоль) растворяли в 2 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (0,058 г, 0,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли 10 мл абсолютного этанола, трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (см. способ синтеза в WO 2015009616) (0,15 г, 0,52 ммоль) и 0,035 г Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом и обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона.

Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата. pH регулировали до 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, проводили разделение жидкости, органическую фазу промывали с помощью 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-17 : 3) с получением 32f (0,14 г, выход: 51%).

LCMS, масса/заряд = 551,3 [M+1]⁺.

Стадия 6. 4-[(2S,4R)-4-Циклопропил-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]пиперидин-2-ил]-2-фторбензойная кислота (соединение 32)



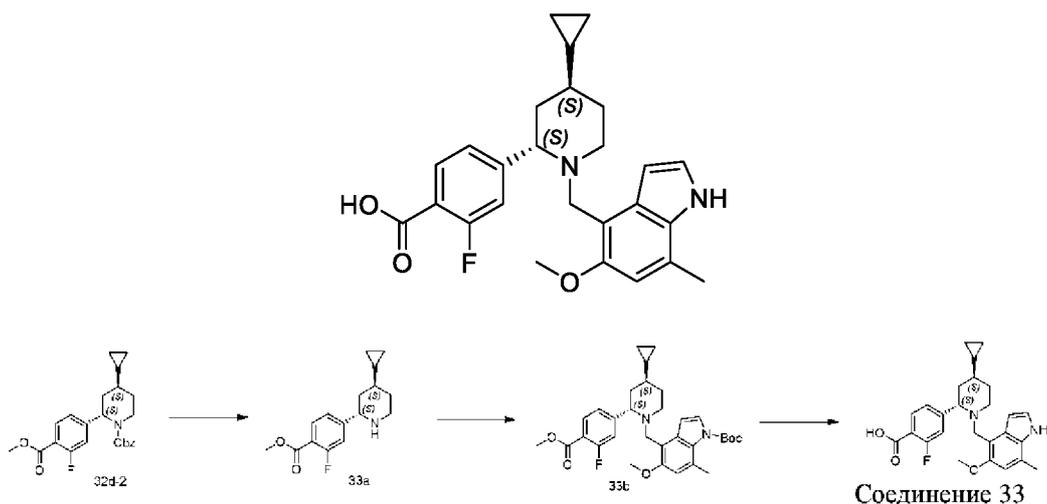
[351] 32f (0,14 г, 0,25 ммоль) растворяли в 5 мл метанола, добавляли карбонат калия (0,17 г, 1,23 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1 мл воды и моногидрат гидроксида лития (0,1 г, 2,38 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрации, остаток на фильтре промывали с помощью 10 мл метанола, фильтрат собирали и pH регулировали до 8 с помощью 5 моль/л хлористоводородной кислоты при 0°C. Полученный раствор очищали с получением соединения 32 (0,07 г, выход: 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (t, 1H), 7,45 – 7,27 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 2H), 4,12 – 3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,58 – 3,43 (m, 1H), 3,26 – 3,10 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,22 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,52 (m, 3H), 1,16 – 0,98 (m, 1H), 0,70 – 0,35 (m, 3H), 0,30 – 0,10 (m, 2H).

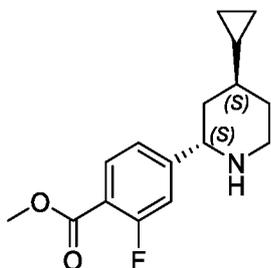
LCMS, масса/заряд = 437,2 [M+1]⁺.

Пример 33

4-[(2S,4S)-4-Циклопропил-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]пиперидин-2-ил]-2-фторбензойная кислота (соединение 33)



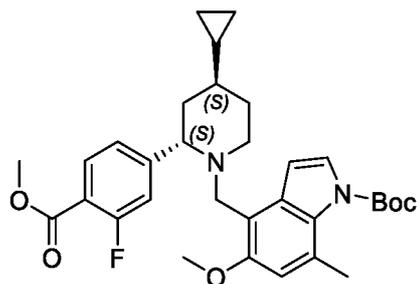
Стадия 1. Метил-4-[(2S,4S)-4-циклопропилпиперидин-2-ил]-2-фторбензоат (33a)



[352] 32d-2 (0,17 г, 0,41 ммоль) растворяли в 5 мл ацетонитрила, смесь охлаждали до 0°C в защитной атмосфере азота, медленно по каплям добавляли TMSI (0,24 г, 1,2 ммоль) и реакцию продолжали при 0°C в течение 10 мин. В реакционную систему медленно по каплям добавляли 1 мл безводного метанола, медленно по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия с регулированием pH до 8, смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2), органические фазы объединяли и органическую фазу промывали с помощью 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (сначала элюировали смесью петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 9 : 1 и затем элюировали смесью метанол : дихлорметан (об./об.) = 1 : 20) с получением 33a (0,05 г, выход: 44%).

LCMS, масса/заряд = 278,4 [M+1]⁺.

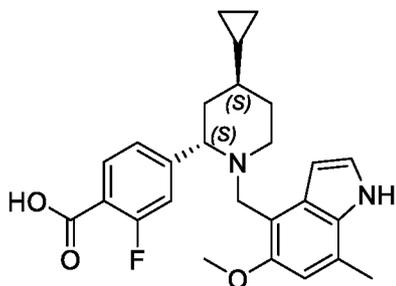
Стадия 2. трет-Бутил-4-{[(2S,4S)-4-циклопропил-2-(3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-1-ил]метил}-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (33b)



[353] 33a (0,05 г, 0,18 ммоль) растворяли в 2 мл изопропилацетата, добавляли малеиновую кислоту (0,021 г, 0,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли 10 мл абсолютного этанола, трет-бутил-4-формил-5-метокси-7-метил-1H-индол-1-карбоксилат (см. способ синтеза в WO 2015009616) (0,055 г, 0,19 ммоль) и 0,013 г Ir(CO)₂асас, три раза проводили замену атмосферы водородом и обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 16 ч в атмосфере водорода из баллона. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата. pH регулировали до 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, проводили разделение жидкости, органический слой промывали с помощью 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-17 : 3) с получением 33b (0,05 г, выход: 50%).

LCMS, масса/заряд = 551,3 [M+1]⁺.

Стадия 3. 4-[(2S,4S)-4-Циклопропил-1-[(5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил]пиперидин-2-ил]-2-фторбензойная кислота (соединение 33)



[354] 33b (0,05 г, 0,091 ммоль) растворяли в 5 мл метанола, добавляли карбонат калия (0,063 г, 0,456 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1 мл воды и моногидрат гидроксида лития (0,038 г, 0,91 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до

комнатной температуры и подвергали фильтрации, остаток на фильтре промывали с помощью 10 мл метанола, фильтрат собирали и pH регулировали до 8 с помощью 5 моль/л хлористоводородной кислоты при 0°C. Полученный раствор очищали с получением соединения 33 (0,038 г, выход: 96%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,82 (t, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,79 – 4,62 (m, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 – 3,35 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,38 – 1,77 (m, 4H), 1,50 – 1,26 (m, 1H), 1,16 – 1,01 (m, 1H), 0,73 – 0,57 (m, 2H), 0,27 – 0,12 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 437,2 [M+1]⁺.

Пример биологического исследования 1

[355] CVF (1 мкМ), FB (1 мкМ) и FD (300 нМ) инкубировали в аналитическом буфере (pH = 7,4, 10 mM MgCl₂, 0,05% (масса/об.), CHAPS) в течение 3 ч при комнатной температуре, вследствие чего весь FB расщеплялся на Ba посредством FD и образовывался комплекс CVF:Bb. Анализ посредством SDS-PAGE подтверждал, что FB являлся полностью гидролизованным, при этом концентрация образованного комплекса CVF:Bb составляла 300 нМ. Комплекс CVF:Bb разбавляли до концентрации 3 нМ с использованием аналитического буфера и предварительно инкубировали с различными концентрациями соединений в аналитическом буфере в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли СЗ в конечной концентрации, составляющей 1 мкМ, с обеспечением начала ферментативной реакции. После осуществления реакции при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли смесь ингибиторов протеазы (представленные в виде таблеток ингибиторы Roche Complete) с обеспечением остановки ферментативной реакции. Применяли твердофазный иммуноферментный анализ с количественным определением степени образования СЗa, и процедура представлена далее. 3 мкл образца реакционной смеси после остановки вышеуказанной реакции переносили в 384-луночный планшет с высокой белок-связывающей способностью (NUNC Maxisorp™) и заранее добавляли буфер на основе 100 mM карбоната натрия (pH 9,0, 1 M NaCl) в количестве 97 мкл/лунка. После осуществляемого в течение ночи инкубирования при 4°C аналитический планшет промывали с помощью промывочного буфера (PBS, pH 7,4, содержащий 0,05% (об./об.) Tween 20). Добавляли буфер Starting Block T20 (PIERCE, № 37539) и выдерживали при комнатной температуре в течение 5 мин для обеспечения блокирования реакции. Планшет для ELISA снова промывали с помощью промывочного буфера. Добавляли антитело к неоэпитопу СЗa в конечной концентрации 0,2 мкг/лунка, смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин и луночный планшет промывали с помощью

промывочного буфера. HRP-меченное вторичное антитело добавляли при концентрации 0,2 мкг/лунка и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин. Луночный планшет промывали с помощью промывочного буфера. Добавляли 100 мкл флуорогенного субстрата пероксидазы Quantablu (№ 15169, PIERCE) и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Применяли микропланшет-ридер с установкой длины волны света применительно к возбуждению на 325 нм и длины волны света применительно к испусканию на 420 нм с осуществлением считывания значений уровня флуоресценции. Применяли программное обеспечение для нелинейного регрессионного анализа с осуществлением расчета значения IC_{50} исходя из графика зависимости степени ингибирования активности FB от концентрации ингибитора.

[356] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошим ингибирующим эффектом в отношении фактора В системы комплемента.

Пример биологического исследования 2

[357] Ингибирующий эффект соединений в отношении альтернативного пути системы комплемента выявляли с применением набора от IBL для выявления альтернативного пути системы комплемента (COMPL AP330 RUO). Сыворотку крови от здоровых добровольцев собирали и 1 часть разбавляли с помощью буфера на основе 20 мМ EDTA в желатине (0,15 мМ $CaCl_2$, 141 мМ NaCl, 4,5 мМ $MgCl_2$, 4,2 мМ HEPES и 0,1% желатина при pH 7,4) до 50% (об./об.) и 1 часть разбавляли до 50% (об./об.) с помощью буфера на основе 20 мМ EGTA в желатине. Соединения получали в DMSO с образованием рабочего раствора со 100-кратной конечной концентрацией. Перед применением 50% вышеуказанной сыворотки крови разбавляли 1/18 с помощью разбавителя AP, имеющегося в наборе. 1 часть рабочего раствора соединения (об./об.) или DMSO (положительный контроль, PC) добавляли к 99 частям разбавленной сыворотки крови, содержащей EGTA, для осуществления предварительной обработки в течение 30 мин и 1 часть DMSO (об./об.) добавляли к 99 частям разбавленной сыворотки крови, содержащей EDTA, в качестве отрицательного контроля (NC). Сыворотку крови, предварительно обработанную вышеуказанными соединениями (или DMSO), добавляли в количестве 100 мкл/лунка в покрытый LPS 96-луночный планшет, инкубировали при 37°C в течение 1 ч и планшет промывали 3 раза с помощью промывочного раствора, имеющегося в наборе; добавляли конъюгированный хромогенный субстрат в соответствии с инструкцией, имеющейся в наборе, и уровень поглощения считывали при 405 нм с помощью микропланшет-ридера. Ингибирующую активность соединений в отношении альтернативного пути рассчитывали с применением следующей формулы.

$$\text{Степень ингибирования, \%} = 100\% \times \frac{OD^{CPD} - OD^{NC}}{OD^{PC} - OD^{NC}}$$

OD^{CPD} представляло собой значение OD при добавлении ингибитора, OD^{NC} представляло собой значение OD для отрицательного контроля, и OD^{PC} представляло собой значение OD для положительного контроля.

[358] Применяли Graphpad с выполнением нелинейного регрессионного анализа конечных концентраций и значений степени ингибирования для соединений с получением значения IC_{50} для соединений применительно к ингибированию альтернативного пути.

[359] Результаты определения значения IC_{50} применительно к ингибированию альтернативного пути показаны в таблице 1.

Таблица 1. Значения IC_{50} для соединений по настоящему изобретению применительно к ингибированию альтернативного пути

Номер серии	Номер соединения	IC_{50} (нМ)
1	Трифторацетат соединения 1-а	A
2	Трифторацетат соединения 2-а (диастереомер 1)	A
3	Трифторацетат соединения 2-б (диастереомер 2)	A
4	Трифторацетат соединения 3	A
5	Соединение 4	A
6	Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1)	A
7	Трифторацетат соединения 5-1 (диастереомер 2)	A
8	Трифторацетат соединения 6	A
9	Трифторацетат [соединения 7 (диастереомер 1)]	A
10	Формиат [соединения 8 (диастереомер 1)]	A
11	Соединение 10 (диастереомер 1)	A
12	Аммониевая соль соединения 11 (диастереомер 1)	A
13	Аммониевая соль соединения 12	A
14	Соединение 13	A
15	Соединение 27-1	A

A: < 200 нМ; B: 200-1000 нМ; C: > 1000 нМ.

[360] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризовались значительным ингибирующим эффектом в отношении альтернативного пути системы комплемента.

Пример биологического исследования 3

[361] CVF (1 мкМ), FB (1 мкМ) и FD (300 нМ) инкубировали в аналитическом буфере (pH = 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,05% (масса/об.), CHAPS) в течение 3 ч при комнатной температуре, вследствие чего весь FB расщеплялся на Va посредством FD и образовывался комплекс

CVF:Bb. Анализ посредством SDS-PAGE подтверждал, что FB являлся полностью гидролизованным, при этом концентрация образованного комплекса CVF:Bb составляла 300 нМ. Комплекс CVF:Bb разбавляли до концентрации 5 нМ с использованием аналитического буфера и предварительно инкубировали с различными концентрациями соединений в аналитическом буфере в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли СЗ в конечной концентрации, составляющей 1 мкМ, с обеспечением начала ферментативной реакции. После осуществления реакции при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли смесь ингибиторов протеазы (представленные в виде таблеток ингибиторы Roche Complete) с обеспечением остановки ферментативной реакции. Набор для ELISA в отношении СЗ_а человека (Нусcult НК354-01) применяли с определением степени образования СЗ_а в соответствии с инструкцией, имеющейся в наборе. Степень ингибирования активности FB наносили на график зависимости от концентрации ингибитора и нелинейный регрессионный анализ с помощью graphpad применяли с осуществлением расчета значения IC₅₀.

[362] Результаты определения значения IC₅₀ применительно к ингибированию активности FB показаны в таблице 2.

Таблица 2. Значения IC₅₀ для соединений по настоящему изобретению применительно к ингибированию активности FB

Номер серии	Номер соединения	IC ₅₀ (нМ)
1	Трифторацетат соединения 1-а	A
2	Трифторацетат соединения 2-б (диастереомер 2)	A
3	Соединение 4	A
4	Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1)	A
5	Трифторацетат соединения 6	A

A: < 500 нМ; B: 500-1000 нМ; C: > 1000 нМ.

[363] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризовались значительным ингибирующим эффектом в отношении активности FB.

Пример биологического исследования 4

[364] Мыши внутривенно получали в количестве 100 мкл/мышь раствор LPS в концентрации 0,5 мг/мл с получением модели, а необработанная группа получала физиологический солевой раствор. Мыши получали соединения через 3,5 ч после инъекции физиологического солевого раствора/раствора LPS, и необработанная группа и

модельная группа получали среду-носитель (0,5% МС + 0,5% Tween 80). По прошествии 7,5 ч мышам в каждой группе вводили путем инъекции физиологический солевой раствор/LPS, кровь собирали из глазницы и плазму крови отделяли. Уровень С3а в плазме крови выявляли с применением набора для ELISA в отношении С3а мыши (NOVUS/NBP2-70037) и осуществляли расчет степени ингибирования С3а. Формула является следующей:

$$\text{Степень ингибирования, \%} = \left(1 - \frac{C_t - C_{\text{необработанной группы}}}{C_{\text{модельной группы}} - C_{\text{необработанной группы}}}\right) * 100\%$$

В том числе: C_t , уровень С3а после введения; $C_{\text{необработанной группы}}$, уровень С3а для необработанной группы; $C_{\text{модельной группы}}$, уровень С3а для модельной группы.

Временной график процедур введения и сбора крови

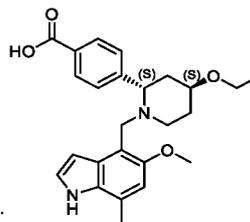
Момент времени	0 ч	3,5 ч	7,5 ч
Обработка	LPS	CPD	Сбор плазмы крови

[365] Результаты в отношении значений степени ингибирования применительно к уровням С3а у мышей в соответствии с соединениями по настоящему изобретению показаны в таблице 3.

Таблица 3. Значения степени ингибирования применительно к уровням С3а у мышей в соответствии с соединениями по настоящему изобретению

Номер серии	Номер соединения	Доза	Степень ингибирования
1	Трифторацетат контрольного соединения (LNP023)	60 мг/кг	37,36%
2	Трифторацетат соединения 2-b (диастереомер 2)	60 мг/кг	73,12%
3	Трифторацетат соединения 2-b (диастереомер 2)	30 мг/кг	35,04%

[366] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризовались выраженным ингибированием применительно к уровням С3а у мышей и ингибирование является лучшим, чем для контрольного соединения.



[367] Структура контрольного соединения (LNP023):

5. Фармакокинетическое исследование на крысах

[368] **Цель исследования:** в ходе данного эксперимента крысам SD внутривенно и внутривенно вводили разовую дозу каждого тестируемого соединения и значения концентрации тестируемых соединений в плазме крови крыс измеряли с оценкой у крыс фармакокинетических характеристик тестируемых соединений.

[369] **Подопытные животные:** самцы крыс SD, 200-250 г, возраст 6-8 недель, 6 крыс/соединение, приобретены у Chengdu Ddossy Experimental Animals Co., Ltd.

[370] **Способ проведения эксперимента:** в день проведения исследования 6 крыс SD распределяли по группам произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12–14 часов за один день до введения тестируемого соединения и кормили через 4 часа после введения.

Таблица 4

Группа	Количество	Информация о введении						
		Тестируемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собраные образцы	Способ введения	Среденоситель
G1	3	Соединение по настоящему изобретению	10	1	10	Плазма крови	Перорально (внутрижелудочно)	0,5% МС
G2	3	Соединение по настоящему изобретению	1	0,2	5	Плазма крови	Внутривенная инъекция	5% DMA + 5% солотола + 90% солевого раствора

*Доза рассчитана по свободному основанию.

[371] **Отбор образцов:** перед введением и после введения образец крови объемом 0,15 мл отбирали из глазницы в условиях анестезии изофлураном и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Центрифугирование проводили при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин и собирали плазму крови.

[372] Моменты времени для сбора плазмы крови в группах с IV- и PO-введением: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч.

[373] Перед выполнением анализа и выявления все образцы хранили при -60°C . Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры соединений по настоящему изобретению в плазме крови крыс. Тестируемые соединения	Режим введения*	C_{max} (нг.мл ⁻¹)	$T_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	$AUC_{0-24\text{ч}}$ (нг/мл·ч)	F, %
Трифторацетат соединения 7 (диастереомер 1)	i.g. (10 мг/кг)	1128	3,20	-	9164	72,1
Соединение 13	i.g. (10 мг/кг)	1602	3,41	0,583	6034	65,5
Соединение 10 (диастереомер 1)	i.g. (10 мг/кг)	2244	4,15	0,333	7925	57,8
LNP023	i.g. (10 мг/кг)	867	3,39	3,5	9867	49

*Примечание: i.g. — (внутрижелудочное) введение соединений

[374] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошей абсорбцией при пероральном введении у крыс. По сравнению с LNP023 трифторацетат соединения 7 (диастереомер 1), соединение 13 и соединение 10 (диастереомер 1) характеризуются более высокой максимальной концентрацией в плазме крови и биологической доступностью при пероральном введении у крыс, и соединение 13 и соединение 10 (диастереомер 1) характеризуются более коротким временем достижения максимальной концентрации.

6. Фармакокинетическое исследование на мышах

[375] **Цель исследования:** в ходе данного эксперимента мышам C57 внутривенно и внутрижелудочно вводили однократную дозу тестируемых соединений, измеряли значения концентрации тестируемых соединений в плазме крови мышей и у мышей оценивали фармакокинетические характеристики тестируемых соединений.

[376] **Подопытные животные:** самцы мышей C57, 20-25 г, возраст 6-8 недель, 18 мышей/соединение. Приобретены у Chengdu Ddossy Experimental Animals Co., Ltd.

[377] **Способ проведения эксперимента:** в день проведения эксперимента 18 мышей C57 распределяли по группам произвольным образом в зависимости от их массы тела.

Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12–14 часов за один день до введения тестируемого соединения и кормили через 4 часа после введения.

Таблица 6

Группа	Количество	Информация о введении						
	Самцы	Тестируемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения	Среденоситель
G1	9	Соединение по настоящему изобретению	10	1	10	Плазма крови	Перорально (внутрижелудочно)	0,5% MC (содержащий 0,5% Tween 80)
G2	9	Соединение по настоящему изобретению	1	0,2	5	Плазма крови	Внутривенная инъекция	5% DMA + 5% солютола + 90% солевого раствора

*Доза рассчитана по свободному основанию.

[378] Отбор образцов: перед введением и после введения образец крови объемом 0,08 мл отбирали из глазницы в условиях анестезии изофлураном и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Центрифугирование проводили при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин и собирали плазму крови.

[379] Моменты времени для сбора плазмы крови в группах с IV- и PO-введением: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч.

[380] Перед выполнением анализа и выявления все образцы хранили при -60°C. Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS.

Таблица 7. Фармакокинетические параметры соединений по настоящему изобретению в плазме крови мышей

Тестируемые соединения	Режим введения*	AUC _{0-t} (нг/мл·ч)	F, %
Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1)	i.g. (10 мг/кг)	15884	81,5

*Примечание: i.g. — (внутрижелудочное) введение соединений

[381] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошей абсорбцией при пероральном введении у мышей.

7. Фармакокинетическое исследование у собак

[382] Цель исследования: в ходе данного эксперимента собакам породы бигль внутривенно и внутривенно вводили разовую дозу тестируемых соединений и значения концентрации тестируемых соединений в плазме крови собак породы бигль измеряли с оценкой фармакокинетических характеристик тестируемых соединений у собак породы бигль.

[383] Подопытные животные: самцы собак породы бигль, 8-11 кг, возраст 1-3 года, 6 собак/соединение. Приобретены у Beijing Marshall Biotechnology Co. Ltd.

[384] Способ проведения эксперимента: в день проведения исследования 6 собак породы бигль распределяли по группам произвольным образом в зависимости от значений их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 14–18 часов за один день до введения тестируемого соединения и кормили через 4 часа после введения.

Таблица 8

Группа	Количество	Информация о введении						
		Тестируемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения	Среденоситель
G1	3	Соединение по настоящему изобретению	5	1	5	Плазма крови	Перорально (внутрижелудочно)	0,5% МС (содержащий 0,5% Tween 80)
G2	3	Соединение по настоящему изобретению	1	0,5	2	Плазма крови	Внутривенная инъекция	5% DMA + 5% солотола + 90% солевого раствора

*Доза рассчитана по свободному основанию.

[385] Отбор образцов: перед введением и после введения образец крови объемом 1,0 мл отбирали из яремных вен или вен конечностей и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Центрифугирование проводили при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин и собирали плазму крови.

[386] Моменты времени для сбора плазмы крови в группах с IV- и PO-введением: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч и 24 ч.

[387] Перед выполнением анализа и выявления все образцы хранили при -60°C . Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS.

Таблица 9. Фармакокинетические параметры соединений по настоящему изобретению в плазме крови собак

Тестируемые соединения	Режим введения*	AUC _{0-t} (нг/мл·ч)	T _{1/2} (ч)	F, %
Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1)	i.g. (5 мг/кг)	49274	20,9	62,6
Трифторацетат соединения 7 (диастереомер 1)	i.g. (5 мг/кг)	45447	15,1	75,5
Соединение 13	i.g. (5 мг/кг)	36058	7,26	> 60
Соединение 10 (диастереомер 1)	i.g. (5 мг/кг)	25318	8,89	56,2
Трифторацетат LNP023	i.g. (4 мг/кг)	19129	7,06	45,9

*Примечание: i.g. — (внутрижелудочное) введение соединений

[388] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошей абсорбцией при пероральном введении у собак породы бигль.

8. Эксперимент по изучению фармакокинетики у обезьян

[389] **Цель исследования:** в ходе данного эксперимента яванским макакам внутривенно и внутрижелудочно вводили разовую дозу тестируемых соединений и значения концентрации тестируемых соединений в плазме крови обезьян измеряли с оценкой у обезьян фармакокинетических характеристик тестируемых соединений.

[390] **Подопытные животные:** самцы яванских макаков, 3-5 кг, возраст 3-6 лет, 6 обезьян/соединение. Приобретены у Suzhou Xishan Biotechnology Inc.

[391] **Способ проведения эксперимента:** в день проведения исследования 6 обезьян распределяли по группам произвольным образом в зависимости от значений их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 14–18 часов за один день до введения тестируемого соединения и кормили через 4 часа после введения.

Таблица 10

Группа	Количество	Информация о введении						
		Тестируемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения	Среденоситель
G1	3	Соединение	5	1	5	Плазма крови	Перорально (внутрижел)	0,5% МС (содержащи

		по настоящему изобретению					удочно)	й 0,5% Tween 80)
G2	3	Соединение по настоящему изобретению	1	0,5	2	Плазма крови	Внутривенная инъекция	5% DMA + 5% солотола + 90% солевого раствора

*Доза рассчитана по свободному основанию.

[392] **Отбор образцов:** перед введением и после введения образец крови объемом 1,0 мл отбирали из вен конечностей и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Центрифугирование проводили при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин и собирали плазму крови.

[393] Моменты времени для сбора плазмы крови в группах с IV- и PO-введением: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч и 24 ч.

[394] Перед выполнением анализа и выявления все образцы хранили при -60°C. Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS.

Таблица 11. Фармакокинетические параметры соединений по настоящему изобретению в плазме крови обезьян

Тестируемые соединения	Режим введения*	AUC _{0-t} (нг/мл·ч)	F, %
Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1)	i.g. (5 мг/кг)	38759 ± 1429	54,1 ± 2,0
Трифторацетат соединения 7 (диастереомер 1)	i.g. (5 мг/кг)	48279 ± 3664	98,3 ± 7,5
Соединение 13	i.g. (5 мг/кг)	16603 ± 1071	70,5 ± 4,5
Трифторацетат LNP023	i.g. (5 мг/кг)	13188 ± 1472	35,2 ± 3,9

*Примечание: i.g. — (внутрижелудочное) введение соединений

[395] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошей абсорбцией при пероральном введении у обезьян. По сравнению с трифторацетатом LNP023 трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1) и трифторацетат соединения 7 (диастереомер 1), а также соединение 13 характеризовались более высоким уровнем воздействия при пероральном введении и биологической доступностью у обезьян.

9. Испытание в отношении проницаемости с использованием Caco2

[396] В эксперименте применяли монослой клеток Caco-2 инкубируемых в трех повторностях в 96-луночной планшете Transwell. Раствор буфера для переноса (HBSS, 10 mM HEPES, pH 7,4 ± 0,05), содержащий соединения по настоящему изобретению

(2 мкМ) или контрольные соединения дигоксин (10 мкМ), надолол (2 мкМ) и метопролол (2 мкМ), добавляли в концевое отверстие для осуществления введения с апикальной стороны или с базальной стороны. DMSO-содержащий раствор буфера для переноса добавляли в соответствующее входное концевое отверстие. После инкубирования в течение 2 ч при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ планшет с клетками удаляли и соответствующее количество образцов отбирали с апикальной стороны и базальной стороны и переносили в новый 96-луночный планшет. Внутренний стандарт, содержащий ацетонитрил, затем добавляли с обеспечением осаждения белка. Образцы анализировали с использованием LC MS/MS и определяли значения концентрации соединений по настоящему изобретению и контрольных соединений. Данные относительно концентрации применяли с осуществлением расчета коэффициентов кажущейся проницаемости при транспортировке от апикальной стороны до базальной стороны и от базальной стороны до апикальной стороны клеточного монослоя и, таким образом, с осуществлением расчета коэффициента эффлюкса. Целостность клеточного монослоя после 2 ч инкубирования оценивали по утечке Люцифера желтого.

Таблица 12. Результаты проводимого с использованием Caco2 испытания соединений по настоящему изобретению

Тестируемые соединения	Среднее значение P_{app} (10^{-6} см/с)		Коэффициент эффлюкса
	От А до В	От В до А	
Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1)	2,17	23,9	11,0
Трифторацетат соединения 7 (диастереомер 1)	1,77	19,4	11,0
Соединение 10 (диастереомер 1)	2,62	12,1	4,62
Соединение 13	2,55	20,9	8,18
Трифторацетат LNP023	0,570	14,4	25,3

[397] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризовались хорошей проницаемостью по отношению к Caco2. По сравнению с трифторацетатом LNP023 трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1), трифторацетат соединения 7 (диастереомер 1), соединение 10 (диастереомер 1) и соединение 13 характеризовались лучшей проницаемостью и более низким коэффициентом эффлюкса.

Пример исследования 8. Стабильность тестируемых соединений в микросоме печени

[398] Общий объем инкубируемой системы составлял 100 мкл, среда представляла собой 100 мМ фосфатного буфера (PBS, pH 7,4), содержащего микросомальный белок печени с конечной концентрацией 0,50 мг/мл, 1,00 мкМ тестируемого вещества и 1,00 мМ NADPH, для инкубирования применяли водяную баню при 37°C и добавляли 300 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, с обеспечением остановки реакции после 0, 5, 10, 20, 30 и 60 мин осуществления реакции соответственно. Отрицательный контроль инкубировали с инактивированными нагреванием микросомами печени соответствующей видовой принадлежности, а временные рамки инкубирования предусматривали 0 и 60 мин соответственно. Способ LC/MS/MS применяли для определения концентрации тестируемого вещества в образце и рассчитывали показатель остаточного количества соединения.

[399] Результаты в отношении стабильности соединений по настоящему изобретению в микросоме печени показаны в таблице 13 ниже.

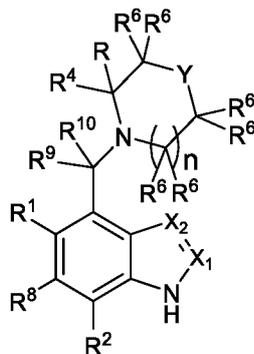
Таблица 13. Стабильность тестируемых соединений в микросоме печени

Номер серии	Соединение	% остаточного количества (T = 60 мин)				
		HLM0,5	CLM0,5	DLM0,5	RLM0,5	MouLM0,5
1	Трифторацетат соединения 5 (диастереомер 1)	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90

[400] Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризовались хорошей стабильностью в микросоме печени.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соединение выбрано из соединения общей формулы (I),



(I)

где R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)_p C_{1-6}$ алкила, $-W-R^{1d}$, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-8} карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 3-10-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

p выбран из 0, 1 или 2;

n выбран из 0, 1 или 2;

W выбран из O или S;

R^2 выбран из галогена, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, циано или NH_2 ;

каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из N или CR^3 ;

Y выбран из NR^7 или $C(R^7)_2$;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси,

галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁷ независимо выбран из H, галогена, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, C₃₋₈карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 3-10-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы два R⁷ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы R⁶ и R⁷ при смежных положениях могут образовывать двойную связь;

в качестве альтернативы два R⁶ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R³ независимо выбран из H, галогена, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -CH₂C(=O)R^{1c}, -S(=O)_pC₁₋₆алкила, -CH₂NHC(O)C₁₋₄алкила, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₆карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, карбоциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, галогензамещенный C₁₋₆алкил, гидроксизамещенный C₁₋₆алкил,

цианозамещенный C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{1c} выбран из OH, NH₂, C₁₋₆алкокси, NHC₁₋₄алкила или N(C₁₋₄алкил)₂;

R выбран из H или C₁₋₆алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила или цианозамещенного C₁₋₆алкила;

R⁴ выбран из C₅₋₁₂карбоциклила, 5-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, где карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}, -

P(O)R^{4c}R^{4d}, $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S} - \text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{N} - \text{R}^{4b} \\ \parallel \\ \text{S} - \text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила или 4-12-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, галогензамещенный C₁₋₆алкил, гидроксизамещенный C₁₋₆алкил, цианозамещенный C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из H, OH, циано, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-10-членный гетероциклил, 3-8-членный гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, -NR^{1a}R^{1b}, -OR^{1d}, -C₃₋₈карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋

алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-10-членный гетероциклил, 3-8-членный гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₈-циклоалкила или 5-12-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C₁₋₆-алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, галогензамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{1d} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₈-карбоциклила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, галогензамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-10-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R⁸ выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-алкокси, -S(=O)_pC₁₋₆-алкила, -CH₂NHC(O)C₁₋₄-алкила, -OCH₂C(=O)R^{1c}, C₃₋₈-карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, галогензамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, при этом 3-10-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилтио, C₃₋₈-карбоциклила или 3-10-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, галогензамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, при этом 3-10-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

если Y выбран из C(R⁷)₂, R⁷ выбран из H, OH, -NR^{1a}R^{1b}, незамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, циано-C₁₋₆-алкила или незамещенного C₁₋₆-алкокси, и два R⁷ вместе с

атомом углерода, к которому они присоединены, не образуют 3-6-членный гетероцикл, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R^1 выбран из C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкилзамещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклилом, $-W-C_{3-8}$ карбоциклила или $-W-4-10$ -членного гетероциклила, где алкинил, алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила, цианозамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-10-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R^6 и R^7 при смежных положениях образуют двойную связь;

3) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксизамещенного C_{1-6} алкила или цианозамещенного C_{1-6} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X_2 выбран из N.

2. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где

R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)C_{1-4}$ алкила, $-W-R^{1d}$, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-8-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^2 выбран из галогена, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, циано или NH_2 ;

каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из N или CR^3 ;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^7 независимо выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где каждый 3-8-членный гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы два R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в качестве альтернативы R^6 и R^7 при смежных положениях могут образовывать двойную связь;

в качестве альтернативы два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-CH_2C(=O)R^{1c}$, $-S(=O)_pC_{1-4}$ алкила, $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ алкила, $-OCH_2C(=O)R^{1c}$, C_{3-6} карбоциклила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, карбоциклил или гетероарил необязательно дополнительно

замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогензамещенный C₁₋₄алкил, гидроксизамещенный C₁₋₄алкил или цианозамещенный C₁₋₄алкил, где гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{1c} выбран из OH, NH₂, C₁₋₄алкокси, NHC₁₋₄алкила или N(C₁₋₄алкил)₂;

R выбран из H или C₁₋₄алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

R⁴ выбран из моноциклического C₅₋₇карбоциклила, сочлененного C₅₋₁₂карбоциклила, C₅₋₁₂спирокарбоциклила, мостикового C₅₋₁₂карбоциклила, моноциклического 5-7-членного гетероциклила, сочлененного 5-12-членного гетероциклила, 5-12-членного спирогетероциклила или мостикового 5-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}, -

P(O)R^{4c}R^{4d}, $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S} - \text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{N} - \text{R}^{4b} \\ \parallel \\ \text{S} - \text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₈циклоалкила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогензамещенный C₁₋₄алкил, гидроксизамещенный C₁₋₄алкил, цианозамещенный C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из H, OH, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-8-членный гетероциклил, или 3-8-членный гетероциклил, или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-OR^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила, 4-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где алкил, алкокси, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-8-членный гетероциклил, или 3-8-членный гетероциклил, или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила или 5-10-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H или C_{1-4} алкила, где алкил необязательно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

каждый R^{1d} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-8-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^8 , R^9 или R^{10} независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} алкилтио, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси и алкилтио необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

если Y выбран из $C(R^7)_2$, R^7 выбран из H, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, незамещенного C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, циано- C_{1-4} алкила или незамещенного C_{1-4} алкокси, и два R^7 и атом углерода, к которому они присоединены, вместе не образуют 3-6-членный гетероциклил, то должно выполняться одно из следующих условий:

1) R^1 выбран из C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкилзамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного 3-8-членным гетероциклилом, $-W-C_{3-6}$ карбоциклила или $-W-4-8$ -членного гетероциклила, где алкинил, алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O,

циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 3-8-членный гетероциклил или 4-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

2) R^6 и R^7 при смежных положениях образуют двойную связь;

3) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

4) X_2 выбран из N.

3. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 2, где

R^1 выбран из H, галогена, OH, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, $-\text{W}-\text{R}^{1d}$, C_{3-6} карбоциклила или 4-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где 4-8-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^2 выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, I, OH, циано или NH_2 ;

каждый R^3 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно

замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

R выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила или CF₃;

R⁴ выбран из моноциклического C₅₋₆карбоциклила, сочлененного C₅₋₁₀карбоциклила, C₅₋₁₁спирокарбоциклила, мостикового C₅₋₁₂карбоциклила, моноциклического 5-6-членного гетероциклила, сочлененного 5-10-членного гетероциклила, 5-11-членного спирогетероциклила, мостикового 5-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила, где карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 R⁵, где гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена, OH, циано, -C(=O)R^{4e}, -S(=O)₂R^{4e}, -CH₂C(=O)R^{4e}, -C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}, -C(=O)NR^{4e}R^{4f}, -S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}, -S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}, -

P(O)R^{4c}R^{4d}, $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S} - \text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{N} - \text{R}^{4b} \\ \parallel \\ \text{S} - \text{R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, представляющими собой H, галоген, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогензамещенный C₁₋₄алкил, гидроксизамещенный C₁₋₄алкил, цианозамещенный C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, где гетероциклил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из H, метила, этила, пропила или изопропила, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси,

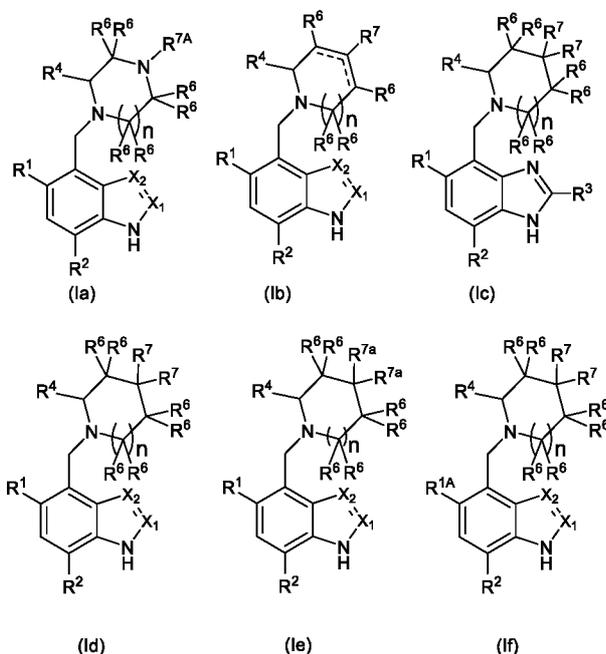
галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

каждый из R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из H, OH, NH₂, метила, этила, пропила, изопронила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила;

каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопронила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азациклобутила, пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азациклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R⁸, R⁹ или R¹⁰ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, CF₃, NH₂, метила или этила.

4. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 3, где соединение выбрано из соединения общей формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If),



каждый n независимо выбран из 0, 1 или 2;

каждый R³ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопронила, -CH₂C(=O)OH или -CH₂C(=O)NH₂, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или циано;

каждый R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, CF_3 , $-CH_2F$ или $-CH_2OH$;

каждый R^7 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропинала, пропаргила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{7A} выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-

членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{7a} независимо выбран из R^d , F, Cl, Br, I, винила, этинила, пропина, пропаргила, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азацклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, оксацклобутила, оксацклопентила, оксацклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила, где винил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азацклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксацклобутил, оксацклопентил, оксацклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^d независимо выбран из метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси или изопропокси, при этом метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси и изопропокси дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из галогена, этинила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила;

== в (Ib) представляет собой одинарную связь или двойную связь, и (Ib) содержит только одну двойную связь;

в (Id) в качестве альтернативы два R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксацклобутил, оксацклопентил, оксацклогексил, тиоциклопентил, азацклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил, где оксацклобутил, оксацклопентил, оксацклогексил, тиоциклопентил, азацклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, $-C(=O)R^{1d}$, $-S(=O)_2R^{1d}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

или в (Id) два R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил;

R^{1A} выбран из этинила, пропирила, пропаргила, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -циклопентила, $-CH_2$ -оксациклобутила, $-CH_2$ -азациклобутила, $-CH_2$ -пирролидинила, $-O$ -циклопропила, $-O$ -циклобутила или $-O$ -циклопентила, при этом этинил, пропирил, пропаргил, $-O$ -циклопропил, $-O$ -циклобутил, $-O$ -циклопентил или $-CH_2$ -необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, винила, этинила, пропирила, пропаргила, метилтио, этилтио, циклопропила, циклобутила или $-W-R^{1d}$, где метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, винил, этинил, пропирил, пропаргил, метилтио, этилтио, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

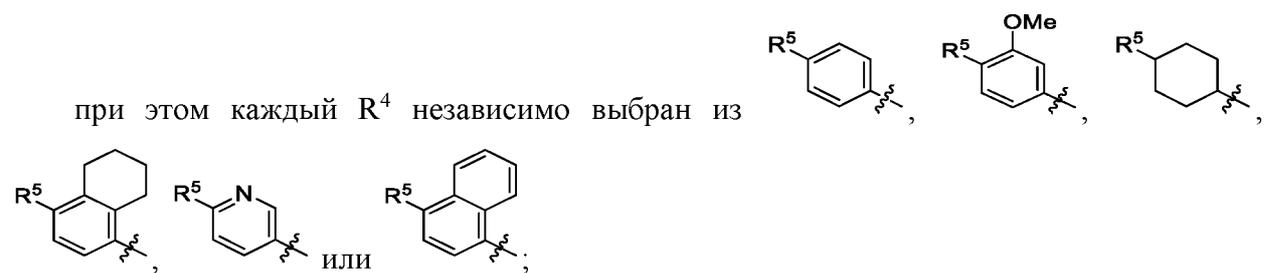
каждый R^4 независимо выбран из циклопентила, циклогексила, бензоциклогексила, бензоциклопентила, фенила, нафтила, пиридила, пирозолила, пиримидинила или нафтиридинила, при этом циклопентил, циклогексил, бензоциклогексил, бензоциклопентил, фенил, нафтил, пиридил, пирозолил, пиримидинил или нафтиридинил необязательно дополнительно замещены 0-4 R^5 ;

каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из H, OH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила или циклобутила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила или CF_3 ;

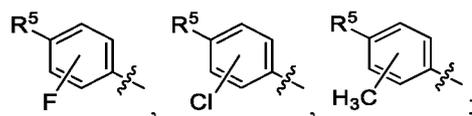
и каждый R^{1d} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклобутила, азациклобутила,

пирролидинила или фенила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, оксациклобутил, азациклобутил, пирролидинил или фенил необязательно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила, циклобутила, азациклобутила или пирролидинила.

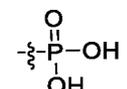
5. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 4, где соединение выбрано из соединения общей формулы (Id),

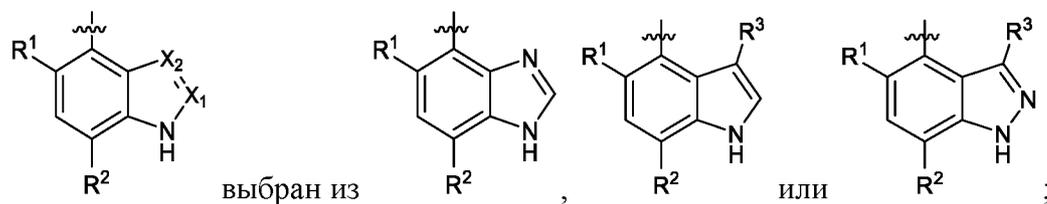


или каждый R⁴ независимо выбран из

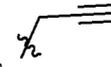
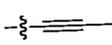


каждый R⁵ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -COOH, -CH₂OH, -S(=O)₂NH₂, -

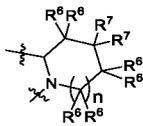
S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂OH, , , , -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, -S(=O)₂NHC(=O)CH₃, -C(=O)NHS(=O)₂CH₃, пиразолила, тетразолила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, пиразолил или тетразолил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂OH, циклопропила или циклобутила;



каждый R¹ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH₂, -OCD₃, CD₃, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, этинила, -CH₂-циклопропила или -O-циклопропила;

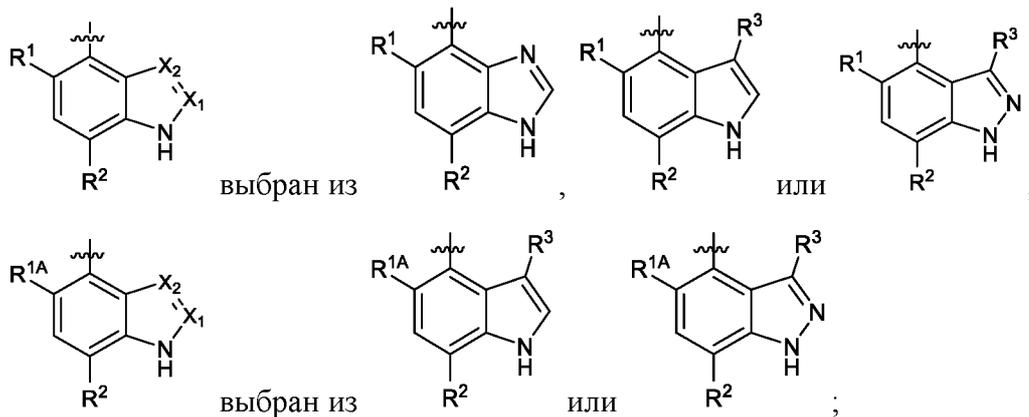
или каждый R¹ независимо выбран из -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃,  или .

каждый R^2 независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила;
или каждый R^2 независимо выбран из CD_3 , CHD_2 или CH_2D ;
каждый R^3 независимо выбран из H, метила или этила;



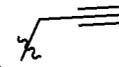
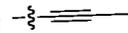
выбран из фрагментов из приведенной ниже таблицы, которые присоединены к R^4 в верхней части,

6. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 4, где соединение выбрано из соединения общей формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Ie) или (If),



R^{1A} выбран из этинила, пропина, пропаргила, $-\text{CH}_2$ -циклопропила, $-\text{CH}_2$ -циклобутила, $-\text{CH}_2$ -циклопентила, $-\text{CH}_2$ -оксациклобутила, $-\text{CH}_2$ -азацклобутила, $-\text{CH}_2$ -пирролидинила, $-\text{O}$ -циклопропила, $-\text{O}$ -циклобутила или $-\text{O}$ -циклопентила, при этом этинил, пропинил, пропаргил, $-\text{O}$ -циклопропил, $-\text{O}$ -циклобутил, $-\text{O}$ -циклопентил или $-\text{CH}_2$ -необязательно дополнительно замещены 0-2 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, этинила, метокси, этокси, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, циклопропила, циклобутила, азацклобутила или пирролидинила;

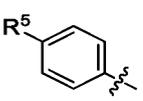
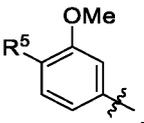
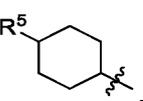
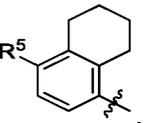
каждый R^1 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, NH_2 , $-\text{OCD}_3$, CD_3 , метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, этинила, $-\text{CH}_2$ -циклопропила или $-\text{O}$ -циклопропила;

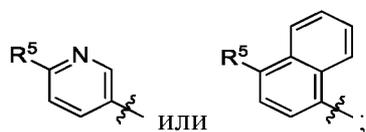
или каждый R^1 независимо выбран из $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$,  или ;

каждый R^2 независимо выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила;

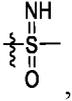
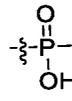
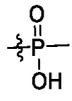
или каждый R^2 независимо выбран из CD_3 , CHD_2 или CH_2D ;

каждый R^3 независимо выбран из H, метила или этила;

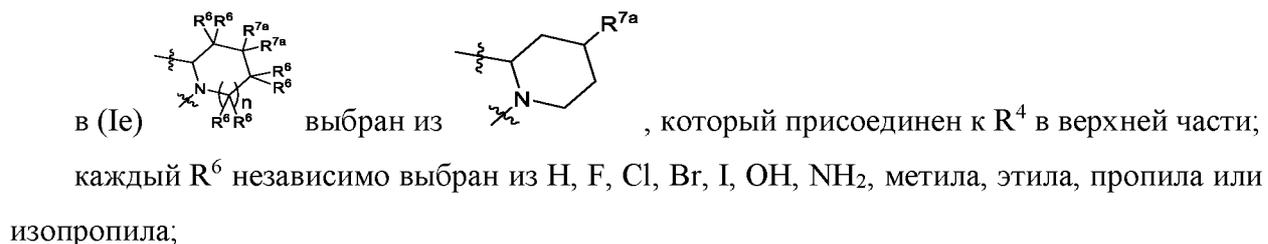
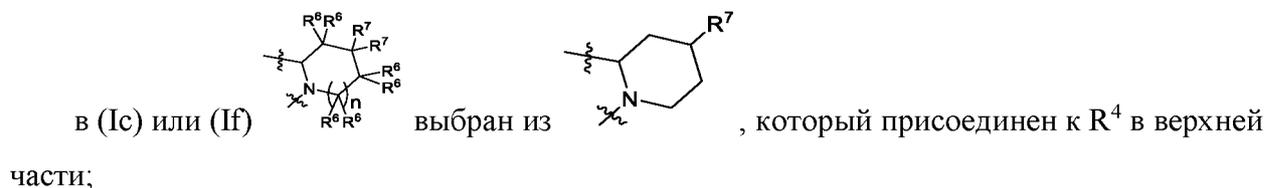
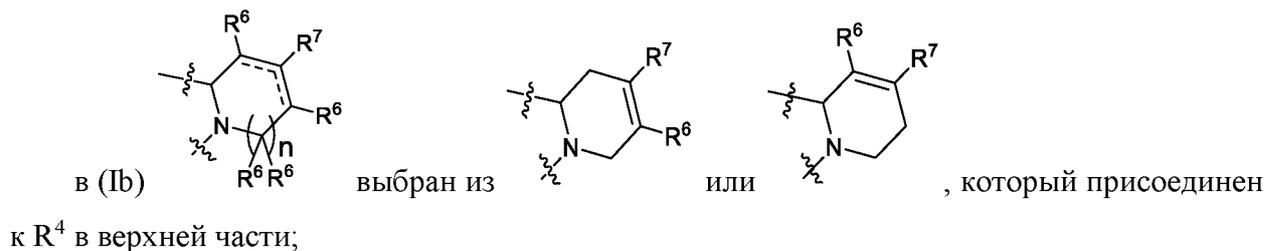
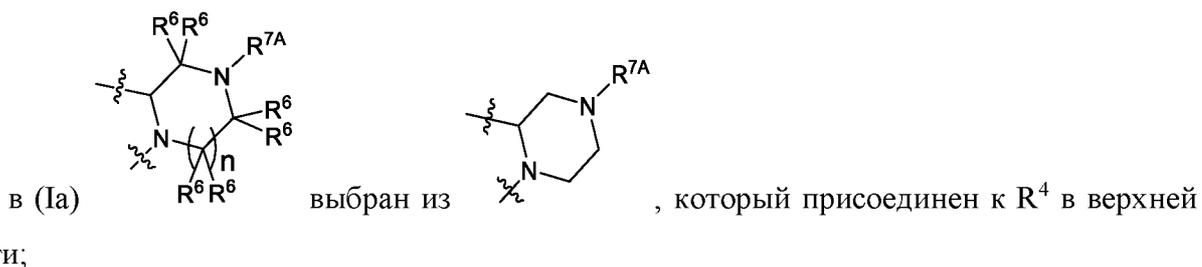
каждый R^4 независимо выбран из , , , ,



каждый R^5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, -

$\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, , , , $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, -
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, пиразолила, тетразолила, где метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, пиразолил или тетразолил
 необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I,

ОН, =О, циано, NH₂, метила, этила, метокси, этокси, CF₃, -CH₂F, -CH₂ОН, циклопропила или циклобутила;



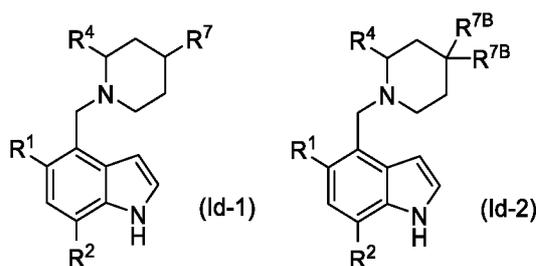
каждый R⁷ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, ОН, NH₂, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопророкси, винила, этинила, пропина, пропаргила, -CH₂-пропина, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азацклобутила, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -OCH₂-циклопропила, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂-циклопропила, -S(=O)₂-CH₂-циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азацклобутила, пирролидина, пиперидина, морфолина, пиперазина, оксацклобутила, оксацклопентила, оксацклогексила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фурилла, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазина, пиразина или пиримидина;

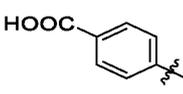
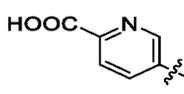
R^{7A} выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-азацклобутила, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)-циклопропила, -C(=O)-фенила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂-

циклопропила, $-S(=O)_2-CH_2$ -циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или имидазолила;

R^{7a} выбран из F, Cl, Br, I, CF_3 , $-CH_2F$, винила, этинила, пропина, пропаргила, $-CH_2$ -пропина, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -азацклобутила, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2$ -циклопропила, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)$ -циклопропила, $-C(=O)$ -фенила, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2$ -циклопропила, $-S(=O)_2-CH_2$ -циклопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азацклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фурилла, тиенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила.

7. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 4, где соединение общей формулы (Id) выбрано из соединения представленного общей формулой (Id-1) или общей формулой (Id-2),



при этом R^4 выбран из  или , где R^4 необязательно

дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, метокси или этокси;

R^1 выбран из H, F, Cl, Br, I, $-OCD_3$, CD_3 , метила, этила, пропила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, $-CH_2$ -циклопропила или $-O$ -циклопропила;

или каждый R^1 независимо выбран из $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$,  или $-\xi \equiv$;

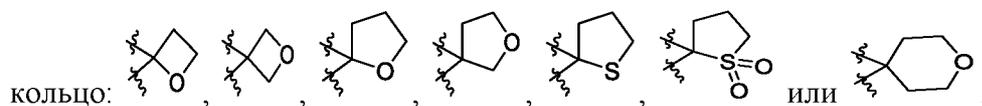
R^2 выбран из F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила или изопропила;

или каждый R^2 независимо выбран из CD_3 , CHD_2 или CH_2D ;

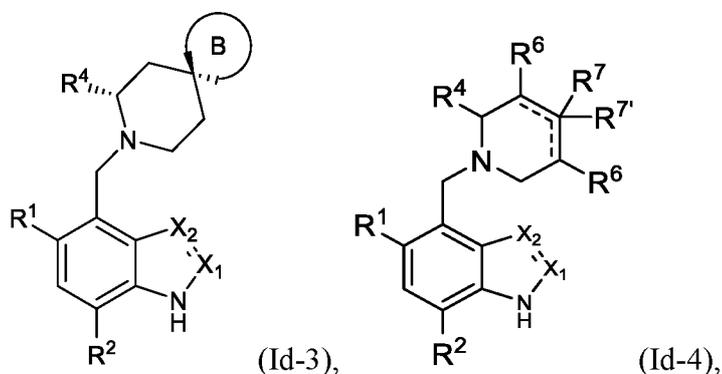
R^7 выбран из метоксиметила, метоксиэтила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азацклобутила, азацклопентила, азацклогексила, оксацклобутила, оксацклопентила, оксацклогексила, этинила, пропина или пропаргила, где циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азацклобутил, азацклопентил, азацклогексил, оксацклобутил, оксацклопентил, оксацклогексил,

этинил, пропинил или пропаргил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, метила или метокси;

два R^{7B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют следующее



8. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 2, где соединение общей формулы (I) выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-3) или общей формулой (Id-4),



при этом \equiv выбрана из одинарной связи или двойной связи, при этом если она выбрана из двойной связи, то R⁷ отсутствует, и не более чем 1 \equiv в общей формуле (Id-4) выбрана из двойной связи;

кольцо B выбрано из 3-6-членного гетероциклила, где гетероциклил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, -C(=O)R^{1d}, -S(=O)₂R^{1d}, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил, представляющий собой 3-6-членный гетероциклил или 3-8-членный гетероциклил, содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁶ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

R^7 выбран из C_{2-4} алкинила, C_{3-6} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, $R^{7'}$ выбран из H, галогена, OH, $-NR^{1a}R^{1b}$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-C(=O)R^{1d}$ или $-S(=O)_2R^{1d}$, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где каждый 3-8-членный гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

9. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 8, где

X_1 выбран из N или CH, X_2 выбран из N или CH, где CH необязательно замещен 1 метилом или этилом;

кольцо В выбрано из 3-6-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , $-C(=O)C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил или гетероциклоалкил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^7 выбран из C_{2-4} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероарила, $R^{7'}$ выбран из H, галогена, OH, $-NH_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, $-C(=O)C_{1-4}$ алкила или $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкила, где алкил, алкенил, алкинил, алкокси, фенил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкилзамещенного C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилоксизамещенного C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклоалкил, гетероциклил или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

предпочтительно

кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азацклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил,

азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH₂, -C(=O)C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

R⁷ выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, R^{7'} выбран из H, F, OH, или NH₂, или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопророкси, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R⁷ или R^{7'}, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкенила, C₁₋₄алкилзамещенного C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкилоксизамещенного C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CF₃, метила или этила;

R¹, R² или R⁴ характеризуются теми же определениями, что и в п. 5.

10. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 9, где

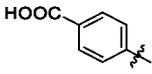
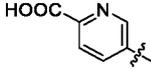
кольцо В выбрано из оксациклобутила, оксациклопентила, оксациклогексила, тиоциклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, где оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, тиоциклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, CF₃, OH, =O, циано, NH₂, -C(=O)CH₃, метила, этила, метокси или этокси;

R⁷ выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, азациклобутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксациклобутил, оксациклопентил, оксациклогексил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил

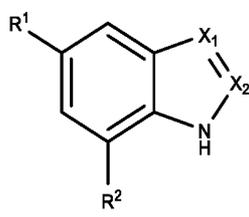
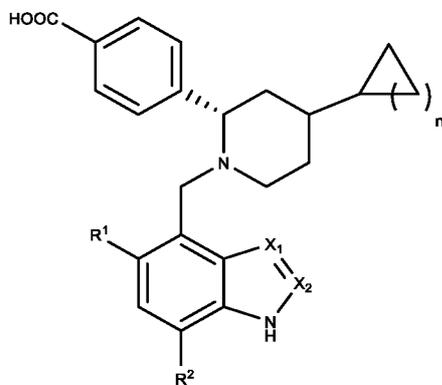
или пиримидинил, $R^{7'}$ выбран из H, F, OH, или NH_2 , или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокс, винил, этинил, пропинил или пропаргил, R^7 или $R^{7'}$, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, F, Cl, Br, CF_3 , OH, =O, циано, NH_2 , метила, этила, метокси, этокси, этинила, пропина, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, азациклобутила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила;

R^1 , R^2 или R^4 характеризуются теми же определениями, что и в п. 6.

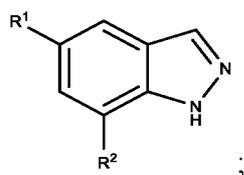
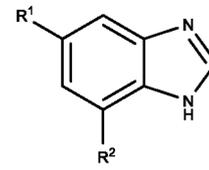
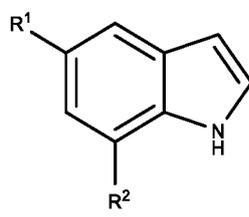
11. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 8, где

R^4 выбран из  или , где R^4 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, циано, метила, этила, метокси или этокси.

12. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 10, где соединение выбрано из соединения общей формулы (Id-5),

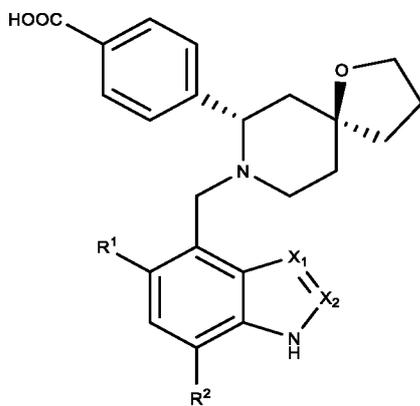


выбран из

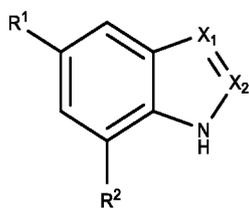


R^1 выбран из $-OCH_3$ или $-OCD_3$; R^2 выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$;
и n выбран из 1, 2 или 3.

13. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 10, где соединение выбрано из соединения общей формулы (Id-6),

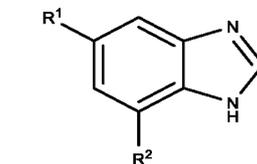
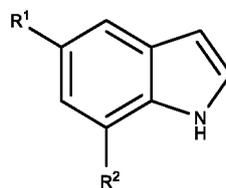


(Id-6),

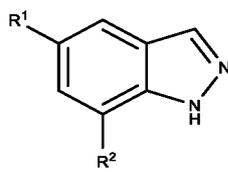


при этом

выбран из

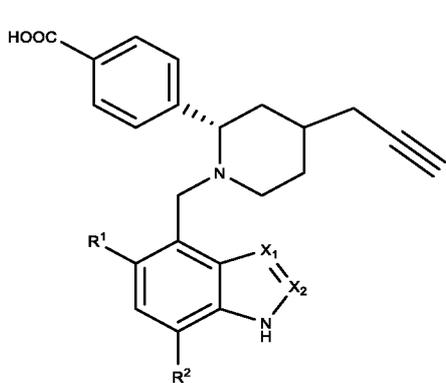


ИЛИ

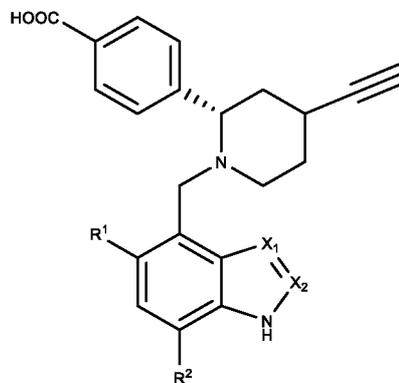


R^1 выбран из $-OCH_3$ или $-OCD_3$; и R^2 выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$.

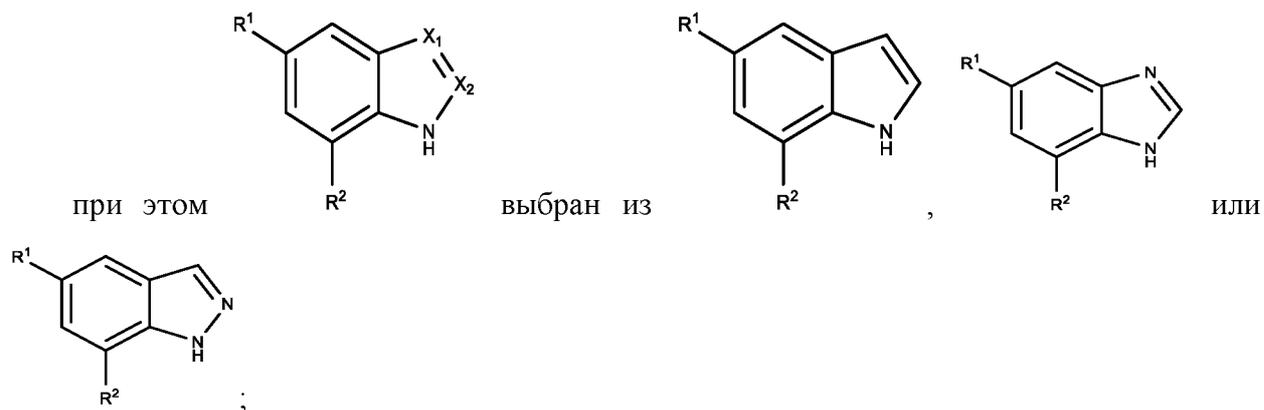
14. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 2, где соединение выбрано из соединения, представленного общей формулой (Id-7) или общей формулой (Id-8),



(Id-7),



(Id-8),



R^1 выбран из $-OCH_3$ или $-OCD_3$; и R^2 выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$.

15. Соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где соединение выбрано из одной из структур, показанных в таблице E-1.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизомер, дейтерат, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция или фармацевтический препарат, где фармацевтическая композиция или фармацевтический препарат содержат 1-600 мг соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Применение соединения или его стереоизомера, дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композиции по п. 16 или п. 17 в получении лекарственного средства для лечения заболевания, ассоциированного с активностью или количественным уровнем экспрессии фактора В системы комплемента.

19. Применение по п. 17, где заболевание выбрано из заболевания почек.

20. Способ лечения заболевания у млекопитающего, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера,

дейтерата, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-15, где терапевтически эффективное количество составляет предпочтительно 1-600 мг, и заболевание представляет собой предпочтительно заболевание почек.